

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**22.02.2021 №302**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№UA/18519/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**10.02.2023 №272**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Ламзеде**

**Склад:**

*діюча речовина:* велманаза альфа;

1 флакон містить 10 мг велманази альфа\*. Після відновлення 1 мл розчину містить 2 мг велманази альфа (10 мг/5 мл);

*допоміжні речовини:* динатрію фосфат, дигідрат; натрію дигідрофосфат, дигідрат; маніт; гліцин.

\* велманаза альфа виробляється в клітинах яєчників китайського хом'яка (СНО) за допомогою рекомбінантної ДНК технології.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* порошок від білого до майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ферменти.  
Код АТХ А16А В15.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Велманаза альфа, діюча речовина препарату Ламзеде — це рекомбінантна форма альфа-маннозидази людини. Послідовність амінокислот у мономерній формі білка ідентична природному ферменту людини — альфа-маннозидазі.

Велманаза альфа призначається для збільшення кількості або заміщення природної альфа-маннозидази, ферменту, який каталізує послідовну деградацію гібридних і складних високоманозних олігосахаридів у лізосомах, зменшуючи таким чином кількість накопичених олігосахаридів із високим вмістом манози.

Клінічна ефективність та безпека

Загалом 33 пацієнти, залучені до пошукових та опорних досліджень (20 чоловіків і 13 жінок, віком від 6 до 35 років), отримували велманазу альфа в п'яти клінічних дослідженнях. Пацієнтам ставили діагноз, якщо активність альфа-маннозидази в лейкоцитах крові становила < 10 % від нормального рівня. У ці дослідження не включалися пацієнти з найтяжчим швидко прогресуючим фенотипом захворювання (із погіршенням загального стану здоров'я протягом одного року та ураженням центральної нервової системи). Враховуючи цей критерій, у дослідження включали пацієнтів із легким або середнім ступенем тяжкості захворювання, що

1 

мали різну здатність виконувати тести на витривалість, а також значну варіабельність за клінічними проявами та віком, коли вони вперше з'явилися.

Загальні ефекти від лікування оцінювали, вивчаючи фармакодинамічні показники (зниження рівня олігосахаридів у сироватці крові), функціональну активність (3-хвилинна сходова проба (3MSCT), тест з шести-хвилинною ходьбою (6MWT) та прогнозований відсоток форсованої життєвої ємності легень ((ФЖЄЛ) % від прогнозованого показника) і якість життя пацієнтів (індекс інвалідизації (DI) за Анкетною для оцінки стану здоров'я дітей (CHAQ) та інтенсивність болю за шкалою CHAQ VAS (візуальна аналогова шкала)).

В опорному багатоцентровому, подвійно сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні III фази rhLAMAN-05, яке проводилося в паралельних групах пацієнтів, досліджували ефективність і безпеку застосування велманазу альфа протягом 52 тижнів у дозі 1 мг/кг маси тіла щотижня у вигляді внутрішньовенної інфузії. Загалом у дослідження було включено 25 пацієнтів: 12 дітей (віком від 6 до 17 років; середній вік: 10,9 років) і 13 дорослих (віком від 18 до 35 років; середній вік: 24,6 років). Усі пацієнти, крім одного, раніше не отримували лікування велманазою альфа. Усього 15 пацієнтів (7 дітей і 8 дорослих) отримували лікування активним препаратом, а 10 пацієнтів отримували плацебо (5 дітей і 5 дорослих). Результати дослідження (концентрація олігосахаридів у сироватці крові, 3MSCT, 6MWT і ФЖЄЛ%) представлені в таблиці 1. Було виявлено фармакодинамічний ефект досліджуваного лікування — статистично значуще зменшення вмісту олігосахаридів у сироватці крові, у порівнянні з групою плацебо. Результати, що спостерігалися в пацієнтів віком до 18 років, свідчать про покращення їхнього стану здоров'я. У пацієнтів віком понад 18 років лікування дозволило стабілізувати перебіг захворювання. Чисельні покращення більшості клінічних показників, у порівнянні з групою плацебо (від 2 до 8 %), що реєструвалися протягом року спостереження за пацієнтами, можуть свідчити про здатність велманазу альфа сповільнювати прогресування захворювання.

Таблиця 1: Результати клінічного плацебо-контрольованого дослідження rhLAMAN-05 (джерело даних: rhLAMAN-05)

Пацієнти	Лікування велманазою альфа протягом 12 місяців (n = 15)		Лікування плацебо протягом 12 місяців (n = 10)		Велманазу альфа в порівнянні з плацебо
	Вихідний фактичний показник Середнє значення (СВ)	Абсолютна зміна показника в порівнянні з вихідним рівнем Середнє значення	Вихідний фактичний показник Середнє значення (СВ)	Абсолютна зміна показника в порівнянні з вихідним рівнем Середнє значення	Скоригована середня різниця
<b>Концентрація олігосахаридів у сироватці крові (мкмоль/л)</b>					
Усі <sup>(1)</sup>	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95 % ДІ] р-значення		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p<0,001
<18 років <sup>(2)</sup>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 років <sup>(2)</sup>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-

<b>ЗМССТ (кроки/хв)</b>					
<b>Усі<sup>(1)</sup></b>	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95 % ДІ] р-значення		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p=0,406
<b>&lt;18 років<sup>(2)</sup></b>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
<b>≥18 років<sup>(2)</sup></b>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
<b>6MWT (метри)</b>					
<b>Усі<sup>(1)</sup></b>	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95 % ДІ] р-значення		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p=0,692
<b>&lt;18 років<sup>(2)</sup></b>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
<b>≥18 років<sup>(2)</sup></b>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
<b>ФЖЄЛ (% від прогнозованого показника)</b>					
<b>Усі<sup>(1)</sup></b>	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95 % ДІ] р-значення		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p=0,278
<b>&lt;18 років<sup>(2)</sup></b>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
<b>≥18 років<sup>(2)</sup></b>	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

<sup>(1)</sup> Для всіх пацієнтів: тут представлені скоригована середня зміна та скоригована середня різниця, оцінені за статистичною моделлю ANCOVA.

<sup>(2)</sup> За віком: тут представлені нескориговані середні значення та СВ (стандартне відхилення).

Довготривалу ефективність і безпеку застосування велманази альфа досліджували в неконтрольованому, відкритому клінічному дослідженні III фази rhLAMAN-10 за участю 33 пацієнтів (19 дітей і 14 дорослих віком від 6 до 35 років на початку лікування), які раніше брали участь у дослідженнях велманази альфа. Шляхом об'єднання зібраних баз даних усіх досліджень велманази альфа було створено інтегровану базу даних. Статистично значущі покращення рівнів олігосахаридів у сироватці крові, показників ЗМССТ, функції легень, рівнів IgG у сироватці крові та балів за EQ-5D-5L (Європейський опитувальник для оцінки 5 основних аспектів якості життя) спостерігалися протягом дослідження аж до останнього огляду (таблиця 2). Ефекти велманази альфа краще проявлялися в пацієнтів віком до 18 років.

Таблиця 2: Зміни показників клінічних результатів від початку випробування до останнього огляду в рамках дослідження rhLAMAN-10 (джерело даних: rhLAMAN-10)

Параметри	Пацієнти n = 33	Вихідний фактичний показник Середнє значення (СВ)	Останній огляд Зміна показника в порівнянні з вихідним рівнем, у % (СВ)	p-значення [95 % ДІ]
Концентрація олігосахаридів у сироватці крові (мкмоль/л)	Усі	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (кроки/хв)	Усі	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (метри)	Усі	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
ФЖЄЛ (% від прогнозованого показника)	Усі	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Дані свідчать про те, що корисні ефекти від лікування велманазою альфа зменшуються зі збільшенням тяжкості захворювання та за наявності респіраторних інфекцій, пов'язаних із захворюванням.

Ретроспективний багатопараметричний аналіз респондерів (пацієнтів, що відповіли на терапію) підтверджує перевагу тривалішого лікування велманазою альфа у 87,9 % респондерів на момент останнього огляду, принаймні за двома основними показниками (таблиця 3).

Таблиця 3: Багатопараметричний аналіз респондерів: MCID<sup>(1)</sup>, частка респондерів за кінцевими результатами та основними показниками ефективності лікування (джерело даних: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Основний показник ефективності лікування	Критерій	Частка респондерів		
		Дослідження rhLAMAN-05 n = 25		Дослідження rhLAMAN-10 n = 33
		Плацебо 12 місяців	Ламзеде 12 місяців	Ламзеде Останній огляд
Фармакодинаміка	Концентрація олігосахаридів	20,0 %	100 %	91,0 %
Фармакодинамічна відповідь на терапію	Концентрація олігосахаридів	20,0 %	100 %	91,0 %
Функціональна активність	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5 %
	ФЖЄЛ (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Покращення функціональної активності у відповідь на терапію	Комбіновані	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Якість життя	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Покращення якості життя у відповідь на терапію	Комбіновані	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Загальна відповідь на терапію	За трьома основними показниками	0	13,3 %	45,5 %

<b>За двома основними показниками</b>	<b>30,0 %</b>	<b>73,3 %</b>	<b>42,4 %</b>
<b>За одним основним показником</b>	<b>30,0 %</b>	<b>13,3 %</b>	<b>9,1 %</b>
<b>Не спостерігалось покращення за жодним із основних показників</b>	<b>40,0 %</b>	<b>0</b>	<b>3,0 %</b>

<sup>(1)</sup>MCID: мінімальна клінічно важлива різниця

## Діти

### Діти до 6 років

Застосування велманазу альфа у дітей віком до 6 років підтверджується даними клінічного дослідження ghLAMAN08.

Загалом не було проблем безпеки щодо застосування велманазу альфа у педіатричних пацієнтів віком до 6 років з альфа-маннозидозом. У чотирьох із 5 пацієнтів під час дослідження утворилися антитіла до велманазу альфа, а у 3 пацієнтів – нейтралізуючі/інгібуючі антитіла. Двоє пацієнтів (обидва з позитивними антитілами до велманазу альфа) перенесли загалом 12 інфузійних реакцій (IRRs), всі піддавалися лікуванню, без жодних подій, які б призводили до припинення досліджуваного лікування. Дві супутніх IRRs оцінювалися як серйозні та зникли в день виникнення. За потреби використовувалася премедикація перед інфузією як захід для подальшого зниження ризиків, пов'язаних з IRRs. Аналіз ефективності продемонстрував зниження концентрації сироваткових олігосахаридів, підвищення рівнів IgG і припустив покращення витривалості та слуху. Відсутність накопичення велманазу альфа в рівноважному стані та результати безпеки/ефективності підтверджують, що доза 1 мг/кг прийнятна для дітей молодшого віку (віком до 6 років). Дослідження свідчить про переваги раннього лікування велманазом альфа у дітей віком до 6 років.

### Діти віком від 6 до 17 років

Доцільність застосування велманазу альфа в дітей віком від 6 до 17 років підтверджується даними клінічних досліджень за участю педіатричних (19 із 33 пацієнтів, залучених до пошукових та опорних досліджень) і дорослих пацієнтів.

Цей лікарський засіб зареєстровано на умовах застосування за «виняткових обставин». Це означає, що, враховуючи рідкісність захворювання, неможливо отримати повну інформацію про цей лікарський засіб.

Європейське агентство з лікарських засобів щороку розглядатиме будь-яку нову інформацію, що може з'явитися, а виробник при необхідності оновлюватиме цю інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

### Фармакокінетика.

Не було виявлено гендерних відмінностей у фармакокінетиці препарату при лікуванні пацієнтів із альфа-маннозидозом.

### Абсорбція

Ламзеде вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії. При досягненні рівноважної концентрації після щотижневого інфузійного введення велманазу альфа в дозі 1 мг/кг середня максимальна



концентрація препарату в плазмі крові становила близько 8 мкг/мл і досягалася через 1,8 год після початку введення, що відповідає середній тривалості інфузії.

#### Розподіл

Як і очікувалося для білків такого розміру, об'єм розподілу в рівноважному стані був низьким (0,27 л/кг); це свідчить про те, що препарат розподіляється тільки в плазмі. Кліренс велманазі альфа з плазми (середня швидкість 6,7 мл/год/кг) відображає швидке поглинання велманазі альфа клітинами за допомогою манозних рецепторів.

#### Біотрансформація

Ймовірно, шлях метаболізму велманазі альфа подібний до інших природних білків, які розпадаються на дрібні пептиди, а потім на амінокислоти.

#### Виведення

Після закінчення інфузії концентрація велманазі альфа в плазмі знижувалася в два етапи; середній період напіввиведення препарату становив близько 30 годин.

#### Лінійність/(не)лінійність

Велманазі альфа продемонструвала лінійний (тобто, першого порядку) фармакокінетичний профіль,  $C_{max}$  (максимальна концентрація препарату в плазмі крові) та AUC (площа під фармакокінетичною кривою концентрація-час) збільшувалися пропорційно дозі лікарського засобу від 0,8 до 3,2 мг/кг (що відповідає 25–100 одиницям/кг).

#### Особливі групи пацієнтів

Велманазі альфа — це білок, тому передбачається, що в ході метаболічних перетворень вона розпадається на амінокислоти. Білки з молекулярною масою, що перевищує 50 000 Да, такі як велманазі альфа, не виводяться нирками. Тому вважається, що печінкова та ниркова недостатність не впливають на фармакокінетику велманазі альфа. Оскільки в Європі немає пацієнтів із альфа-маннозидозом віком більше 41 року, не очікується, що цей препарат застосовуватиметься в людей літнього віку.

#### *Доклінічні дані з безпеки*

Дані загальноприйнятих доклінічних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз, ювенільної токсичності та токсичного впливу на репродуктивну функцію і розвиток плода не виявили особливої небезпеки препарату для людей.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Ферментозамісна терапія при неневрологічних проявах захворювання в пацієнтів із альфа-маннозидозом легкого та помірного ступенів тяжкості.

##### ***Протипоказання.***

Тяжка алергічна реакція до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

##### ***Особливі заходи безпеки.***

Препарат Ламзеде перед застосуванням необхідно відновити та можна вводити тільки шляхом внутрішньовенної інфузії.

Кожен флакон призначений тільки для одноразового застосування.

#### Інструкції щодо приготування розчину та введення препарату

Тільки медичні працівники мають право відновлювати та вводити препарат Ламзеде.

Під час приготування розчину потрібно дотримуватися всіх правил асептики. Під час приготування розчину не можна використовувати голки з фільтром.

а) Кількість флаконів, необхідну для приготування розчину, потрібно розрахувати на основі маси тіла конкретного пацієнта. Рекомендована доза 1 мг/кг визначається за допомогою такої формули:

- Маса тіла пацієнта (кг) × доза (мг/кг) = доза препарату для конкретного пацієнта (у мг).
- Доза для пацієнта (у мг) ділиться на 10 мг/флакон (вміст одного флакона) = кількість флаконів, потрібна для відновлення розчину. Якщо розрахована кількість флаконів не є цілим числом, її потрібно заокруглити в більшу сторону.
- Приблизно за 30 хвилин до відновлення розчину необхідну кількість флаконів потрібно дістати з холодильника. Перед відновленням розчину флакони повинні нагрітися до кімнатної температури (від 15 °С до 25 °С).

Вміст кожного флакона відновлюють шляхом повільного введення 5 мл води для ін'єкцій по внутрішній стінці кожного флакона. Кожен мл відновленого розчину містить 2 мг велманазу альфа. Можна вводити тільки такий об'єм розчину, що містить рекомендовану дозу препарату.

Приклад:

- Маса тіла пацієнта (44 кг) × доза (1 мг/кг) = доза препарату для конкретного пацієнта (44 мг).
- 44 мг ділимо на 10 мг/флакон = 4,4 флакона, тому потрібно відновити вміст 5 флаконів.
- Із загального об'єму відновленого розчину пацієнту потрібно ввести тільки 22 мл (що відповідає 44 мг препарату).

б) Порошок у флаконі потрібно відновлювати шляхом повільного додавання води для ін'єкцій всередину флакона, при цьому не можна, щоб краплі води потрапляли безпосередньо на ліофілізований порошок. Потрібно уникати швидкого введення води для ін'єкцій із шприца на порошок, щоб мінімізувати піноутворення. Відновлені флакони повинні постояти на столі приблизно 5–10 хвилин. Після цього кожен флакон потрібно обережно нахилити та покрутити протягом 15–20 секунд, щоб покращити розчинення препарату. Флакон не можна перевертати, збовтувати чи струшувати.

в) Після приготування відновленого розчину потрібно негайно візуально оглянути його на наявність твердих часток і зміни забарвлення. Розчин повинен бути прозорим. **Не можна застосовувати розчин, якщо в ньому є непрозорі частки або якщо розчин змінив забарвлення.** Враховуючи склад лікарського засобу, відновлений розчин іноді може містити певні білкові частинки у вигляді тонких білих ниток або напівпрозорих волокон, які будуть видалені фільтром під час інфузії (див. пункт г).

г) Відновлений розчин необхідно набирати з кожного флакона повільно й обережно, щоб у шприц не потрапляла піна. Якщо розрахований об'єм розчину перевищує об'єм одного шприца, то потрібно відразу підготувати необхідну кількість шприців, щоб можна було швидко замінити шприц під час інфузії.

г) Відновлений розчин потрібно вводити з використанням системи для інфузій, оснащеної помпою та фільтром з низьким ступенем зв'язування білків і діаметром пор 0,22 мкм. Загальний об'єм інфузії визначається масою тіла пацієнта і повинен бути введений щонайменше протягом 50 хвилин. Для пацієнтів із масою тіла менше 18 кг і для пацієнтів, яким за раз вводиться менше 9 мл відновленого розчину, швидкість інфузії потрібно розраховувати так, щоб інфузія тривала  $\geq 50$  хвилин. Максимальна швидкість інфузії

становить 25 мл/год (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Тривалість інфузії можна розрахувати, використовуючи наведену нижче таблицю:

Маса тіла пацієнта (кг)	Доза (мл)	Максимальна швидкість інфузії (мл/год)	Мінімальна тривалість інфузії (хв)
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

Маса тіла пацієнта (кг)	Доза (мл)	Максимальна швидкість інфузії (мл/год)	Мінімальна тривалість інфузії (хв)
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



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

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

д) Коли останній шприц стане порожнім, його потрібно замінити шприцом об'ємом 20 мл, наповненим розчином хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій. Щоб пацієнт отримав частину препарату Ламзеде, яка залишилася в системі для інфузій, через цю систему потрібно ввести 10 мл розчину хлориду натрію.

#### Утилізація

Будь-який невикористаний лікарський засіб чи відходи треба утилізувати відповідно до місцевих вимог.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися.

#### ***Особливості застосування.***

Періодично потрібно оцінювати ефективність лікування велманазою альфа, а за відсутності очевидної користі — припиняти терапію.

Оскільки з часом захворювання пошкоджує органи-мішені все більше, то в разі пізнього початку лікування складніше відновити пошкоджені органи або покращити стан пацієнта. Як і всі інші ферментозамісні препарати, велманазу альфа не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Лікар повинен враховувати, що застосування велманазу альфа не впливає на незворотні ускладнення захворювання (такі як деформації скелету, множинний дизостоз, неврологічні прояви та порушення когнітивної функції).

#### Гіперчутливість

У клінічних дослідженнях повідомлялося про виникнення в пацієнтів реакцій гіперчутливості. Під час введення велманазу альфа має бути доступна відповідна медична допомога. Якщо розвинеться тяжка алергічна чи анафілактична реакція, рекомендується негайно припинити введення велманазу альфа та дотримуватися діючих стандартів надання невідкладної медичної допомоги.

#### Інфузійні реакції

Введення велманазу альфа може призвести до розвитку IRRs, включаючи анафілактоїдну реакцію (див. розділ «Побічні реакції»). IRRs, що спостерігалися в клінічних дослідженнях велманазу альфа, характеризувалися швидким виникненням симптомів і легким або середнім ступенями тяжкості.

Лікування IRRs має відповідати тяжкості реакції та включає: зменшення швидкості інфузії, застосування лікарських засобів, таких як антигістамінні препарати, жарознижуючі та/або кортикостероїди, та/або припинення введення велманазу альфа з подальшим продовженням терапії зі збільшеною тривалістю інфузії. Попереднє введення антигістамінних препаратів і/або кортикостероїдів може запобігти виникненню подальших реакцій у тих пацієнтів, яким довелося проводити симптоматичне лікування. У клінічних дослідженнях перед інфузіями велманазу альфа більшості пацієнтів зазвичай не вводили жодні препарати.

При появі симптомів ангіоневротичного набряку (набряк язика або горла), обструкції верхніх дихальних шляхів або гіпотензії під час інфузії або відразу після її закінчення, необхідно запідозрити анафілактичну або анафілактоїдну реакцію. У такому випадку потрібно проводити відповідне лікування антигістамінними та кортикостероїдними препаратами. У найтяжчих випадках необхідно дотримуватися діючих стандартів надання невідкладної медичної допомоги. Згідно з рішенням лікаря, для вчасного виявлення IRRs за пацієнтом після інфузії потрібно спостерігати протягом однієї години або довше.

#### Імуногенність

Антитіла можуть бути причиною розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням велманазу альфа. При виникненні тяжких IRRs, або якщо зменшується чи зникає ефект від лікування, для подальшого вивчення взаємозв'язків цих подій потрібно перевірити наявність у пацієнтів антитіл до велманазу альфа. Якщо стан пацієнта погіршується під час ФЗТ, потрібно розглянути варіант припинення лікування.

Цей препарат потенційно може бути імуногенним. У пошукових та опорних клінічних дослідженнях під час лікування у 8 пацієнтів із 33 (24 %) виявлялися антитіла класу IgG до велманазу альфа.

У клінічному дослідженні в педіатрії за участю пацієнтів віком до 6 років у 4 із 5 пацієнтів (80 %) виробилися антитіла класу IgG до велманазу альфа. У цьому дослідженні тест на імуногенність проводили іншим і більш чутливим методом, тому частота утворення у пацієнтів антитіл класу IgG до велманазу альфа була вищою, але не порівнянною з даними попередніх досліджень.

Не було виявлено чіткої кореляції між титрами антитіл (рівень антитіл IgG до велманазу альфа) та зменшенням ефективності лікування або розвитком анафілаксії чи інших реакцій гіперчутливості.

Не було доведено, що продукція антитіл впливає на клінічну ефективність або безпеку препарату.

#### Відстежуваність

Для покращення можливості відстеження біологічних лікарських засобів, назва та номер серії препарату, що вводиться, мають бути чітко зафіксовані.

#### Вміст натрію

Ламзеде містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Немає даних про застосування велманазу альфа вагітними жінками. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або опосередкований шкідливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток (див. підрозділ «Доклінічні дані з безпеки»). Оскільки велманазу альфа застосовується для нормалізації рівня альфа-маннозидази в пацієнтів із альфа-маннозидозом, препарат Ламзеде можна призначати під час вагітності тільки при необхідності.

#### Годування груддю

Невідомо, чи проникає велманаз альфа або її метаболіти в грудне молоко людини. Разом з тим, вважається, що в дітей, які вигодовуються грудним молоком, абсорбція велманаз альфа з молока є мінімальною, тому не очікується жодних негативних наслідків. Ламзеде можна застосовувати під час годування груддю.

#### Фертильність

Немає клінічних даних про вплив велманаз альфа на фертильність. У дослідженнях препарату на тваринах не було виявлено доказів порушення фертильності.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Вплив препарату Ламзеде на здатність керувати транспортом і працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікування необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має досвід ведення пацієнтів з альфа-маннозидозом або застосування інших видів ферментозамісної терапії (ФЗТ) при лізосомальних хворобах накопичення. Вводити препарат Ламзеде повинен медичний працівник, який вмiє проводити ФЗТ і надавати невідкладну допомогу.

#### Дозування

Рекомендована доза препарату – 1 мг/кг маси тіла пацієнта, вводиться один раз на тиждень шляхом контрольованої за швидкістю внутрішньовенної інфузії. Швидкість інфузії див. у розділі «Спосіб застосування».

Розглянути можливість введення інфузій препарату Ламзеде в домашніх умовах можна для пацієнтів, які добре їх переносять. Рішення про перехід пацієнта на інфузії в домашніх умовах слід приймати після оцінки особистого лікаря та його рекомендації. Пацієнтам, у яких під час введення препарату в домашніх умовах виникають реакції, пов'язані з інфузією, включаючи реакції гіперчутливості або анафілактичні реакції, необхідно негайно **зменшити швидкість інфузії** або **припинити процес інфузії**, залежно від тяжкості реакції, та звернутися до медичного працівника. Доза і швидкість інфузії в домашніх умовах повинні залишатися такими ж, як і в умовах лікарні; їх дозволено змінювати лише під наглядом медичного працівника.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Ниркова або печінкова недостатність*

Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю не потребують коригування дози.

##### *Пацієнти літнього віку*

Немає даних про застосування препарату пацієнтами літнього віку.

##### *Діти*

Не потрібно коригувати дозу при застосуванні препарату в дітей.

#### Спосіб застосування

Тільки для внутрішньовенного введення у вигляді інфузій.

Інструкції щодо відновлення лікарського засобу перед застосуванням див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Відновлений розчин препарату Ламзеде потрібно вводити з використанням системи для інфузій, оснащеної помпою та фільтром з низьким ступенем зв'язування білків і діаметром пор 0,22 мкм. Тривалість інфузії необхідно розраховувати індивідуально для кожного пацієнта, враховуючи, що максимальна швидкість інфузії, яка дозволяє контролювати вміст білка, становить 25 мл/год. Інфузія повинна тривати не менше 50 хвилин. Лікар може вибрати та призначити меншу

швидкість інфузії, якщо це клінічно обґрунтовано, наприклад, на початку лікування або якщо в пацієнта раніше виникали IRRs.

Методи розрахунку швидкості та тривалості інфузії на основі маси тіла пацієнта див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

З метою вчасного виявлення IRRs за пацієнтом потрібно спостерігати щонайменше протягом однієї години після закінчення інфузії — залежно від його клінічного стану та рішення лікаря. Подальші інструкції див. у розділі «Особливості застосування».

#### *Діти.*

Профіль безпеки велманазу альфа в клінічних дослідженнях, що включали дітей і підлітків, був подібний до профілю, що спостерігався у дорослих пацієнтів.

#### **Передозування.**

Немає повідомлень про передозування велманазою альфа. Максимальною дозою велманазу альфа в клінічних дослідженнях було одноразове введення 100 одиниць/кг (приблизно 3,2 мг/кг). Під час інфузії цієї підвищеної дози препарату в одного пацієнта спостерігалася легка та короткотривала (протягом 5 годин) лихоманка. Ніяке лікування не проводилося.

Методи лікування побічних реакцій див. у розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції».

#### **Побічні реакції.**

##### Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні препарату, були: збільшення маси тіла (15 %), IRRs (13 %), діарея (10 %), головний біль (7 %), артралгія (7 %), підвищення апетиту (5 %) і біль у кінцівках (5 %).

У більшості ці побічні реакції не були серйозними. IRRs включали реакції гіперчутливості у 3 пацієнтів і анафілактоїдну реакцію в 1 пацієнта. Ці реакції характеризувалися легким або середнім ступенем тяжкості.

Усього було виявлено 4 серйозні побічні реакції (в 1 пацієнта — втрата свідомості, в 1 пацієнта — гостра ниркова недостатність та ще в 1 пацієнта — озноб та підвищення температури тіла). У всіх випадках пацієнти одужали без будь-яких ускладнень.

##### Перелік побічних реакцій у формі таблиці

Побічні реакції, що виникали в 38 пацієнтів, які отримували велманазу альфа в клінічних дослідженнях, наведені нижче в таблиці 4. Побічні реакції класифіковані за приналежністю до певного класу систем органів і за найбільш точним визначенням їх частоти згідно з правилами MedDRA (Медицинський словник термінології для регуляторної діяльності). Частота розвитку побічних реакцій визначається таким чином: виникають дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ) і з невідомою частотою (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 4: Побічні реакції, що виникали в клінічних дослідженнях у пацієнтів з альфа-маннозидозом, які отримували велманазу альфа

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
З боку імунної системи	Гіперчутливість <sup>(1)</sup>	Часто
	Анафілактоїдна реакція <sup>(1)</sup>	Часто



З боку обміну речовин та харчування	Підвищення апетиту	Часто
Психічні розлади	Психотична поведінка	Часто
	Порушення засинання	Часто
З боку нервової системи	Сплутаність свідомості	Часто
	Втрата свідомості <sup>(2)</sup>	Часто
	Синкопе	Часто
	Тремор	Часто
	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
З боку органів зору	Подразнення очей	Часто
	Набряк повік	Часто
	Гіперемія ока	Часто
З боку серця	Брадикардія	Часто
	Ціаноз <sup>(1)</sup>	Часто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Носова кровотеча	Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея	Дуже часто
	Біль у животі	Часто
	Біль у верхній частині живота	Часто
	Нудота <sup>(1)</sup>	Часто
	Блювання <sup>(1)</sup>	Часто
	Рефлюкс-гастрит	Часто
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Кропив'янка <sup>(1)</sup>	Часто
	Гіпергідроз <sup>(1)</sup>	Часто
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Артралгія	Часто
	Біль у спині	Часто
	Скутість суглобів	Часто
	Міалгія	Часто
	Біль у кінцівках	Часто
З боку нирок і сечовивідних шляхів	Гостра ниркова недостатність <sup>(2)</sup>	Часто
Загальні розлади та реакції в місці введення	Лихоманка <sup>(1)</sup>	Дуже часто
	Біль у ділянці встановленого катетера	Часто
	Озноб <sup>(1)</sup>	Часто
	Відчуття жару <sup>(1)</sup>	Часто
	Втома	Часто
	Загальне нездужання <sup>(1)</sup>	Часто
Лабораторні дослідження	Збільшення маси тіла	Дуже часто
Ушкодження, отруєння та ускладнення процедур	Головний біль після процедур	Часто

<sup>(1)</sup> Найбільш точні терміни, що стосуються IRRs, описаних нижче

<sup>(2)</sup> Окремі побічні реакції, що описуються нижче



## Опис окремих побічних реакцій

### *Інфузійні реакції (IRRs)*

У 13 % пацієнтів (5 із 38 пацієнтів), що брали участь у клінічних дослідженнях, спостерігалися IRRs (у тому числі гіперчутливість, ціаноз, нудота, блювання, лихоманка, озноб, відчуття жару, загальне нездужання, кропив'янка, анафілактоїдна реакція та гіпергідроз). Усі вони були легкого або середнього ступенів тяжкості та було зафіксовано 2 серйозні побічні реакції. Усі пацієнти, в яких виникали IRRs, повністю видужали.

### *Гостра ниркова недостатність*

У клінічних дослідженнях в одного пацієнта розвинулася гостра ниркова недостатність, яка вважається потенційно пов'язаною з лікуванням. Це була гостра ниркова недостатність середнього ступеня тяжкості, що призвела до тимчасового припинення досліджуваного лікування, і яка повністю була усунена протягом 3 місяців. Було відзначено, що супутнє довготривале лікування високими дозами ібупрофену є потенційним фактором ризику виникнення цієї побічної реакції.

### *Втрата свідомості*

В одного пацієнта спостерігалася втрата свідомості, пов'язана з досліджуваним лікуванням; свідомість відновилася через кілька секунд. Пацієнту в умовах стаціонару провели інфузію водного розчину NaCl і після 6 годин спостереження його виписали.

Пізніше в пацієнта виникли епілептичні судоми, які, як вважається, не були пов'язані з досліджуваним лікуванням.

## Діти

### *Діти віком до 6 років*

Всього 5 пацієнтів з альфа-манозидозом у віці до 6 років отримували велманазу альфа в клінічному дослідженні. Профіль безпеки був подібним до того, що спостерігався у попередніх дослідженнях, з однаковою частотою, типом і тяжкістю побічних ефектів.

### *Діти віком від 6 до 17 років*

Профіль безпеки велманазу альфа в клінічних дослідженнях, що включали дітей і підлітків, був подібний до профілю, що спостерігався у дорослих пацієнтів. Усього серед пацієнтів із альфа-манозидозом, які отримували велманазу альфа в клінічних дослідженнях, 58 % (19 із 33) на початку випробувань мали вік від 6 до 17 років.

## Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи повідомлень.

## ***Термін придатності.***

3 роки.

## Відновлений розчин для інфузій

Хімічна та фізична стабільність у процесі використання була продемонстрована упродовж 24 годин при температурі 2 °C – 8 °C.

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб потрібно використати негайно. Якщо препарат не був використаний негайно, строки та умови зберігання перед використанням є відповідальністю користувача і зазвичай не можуть перевищувати 24 годин при температурі від 2 °C до 8 °C.

**Умови зберігання.**

Зберігати та транспортувати при температурі 2 °С – 8 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 мг у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

К'езі Фармацеутиці С.п.А. / Chiesi Farmaceutici S.p.A.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Via San Leonardo 96, 43122, Парма, Італія / Via San Leonardo 96 – 43122, Parma, Italy.

**Заявник.**

К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ / Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

**Місцезнаходження заявника.**

вул. Гонзагагассе 16/16, 1010 Відень, Австрія / Gonzagagasse 16/16, 1010 Wien, Austria.

**Дата останнього перегляду.**

15 *Текст укладено 09.12.22*  
*Козачевська Н.В.*