

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lamzede 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 10 mg velmanase alfa*.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg velmanase alfa (10 mg/5 ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

*Velmanase alfa er fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstre (Chinese Hamster Ovary, CHO) ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Enzymerstatningsbehandling til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal overvåges af en læge med erfaring i at behandle patienter med alfa-mannosidose eller i administration af andre enzymerstatningsbehandlinger (*enzyme replacement therapies, ERT*) for lysosomal aflejrings sygdom. Administrationen af Lamzede skal udføres af læger og sundhedspersonale med færdigheder i behandling med ERT og medicinske nødstilfælde.

Dosering

Det anbefalede dosisprogram er 1 mg/kg legemsvægt, administreret én gang ugentligt ved en intravenøs infusion med en kontrolleret hastighed.

Virkninger af behandlingen med velmanase alfa skal evalueres periodisk, og seponering af behandlingen skal overvejes i tilfælde, hvor der ikke kan observeres nogen klare fordele.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen data, og det er ikke relevant at anvende velmanase alfa til ældre patienter.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

En dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Pædiatrisk population

En dosisjustering er ikke nødvendig for den pædiatriske population.

Administration

Kun til intravenøs infusion.

Instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration

Den rekonstituerede opløsning skal være gennemsigtig. Den må ikke bruges, hvis der observeres uigennemsigtige partikler, eller hvis opløsningen er misfarvet (se pkt. 6.6).

Den rekonstituerede opløsning af Lamzede skal administreres med et infusionsæt udstyret med en pumpe og et in-line 0,22 µm filter med lav proteinbinding. Infusionens varighed skal beregnes individuelt ved at tage hensyn til en maksimal infusionshastighed på 25 ml/time for at kontrollere proteinbelastningen. Infusionen bør vare mindst 50 minutter. Der kan ordineres en langsommere infusionshastighed, når det er klinisk hensigtsmæssigt, i henhold til lægens skøn, for eksempel ved behandlingens start eller i tilfælde af tidlige infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er). For beregningen af infusionshastigheden og infusionstiden baseret på legemsvægten, se tabellen i pkt. 6.6.

Patienten bør observeres for IRR'er i mindst en time efter infusionen, i henhold til kliniske betingelser og lægens skøn. For yderligere anvisninger se pkt. 4.4.

Hjemmeinfusion

Infusion af Lamzede i hjemmet kan overvejes for patienter, der tolererer deres infusioner godt. Beslutningen om at flytte en patient over på infusion i hjemmet skal træffes efter evaluering og anbefaling fra den behandlende læge. Patienter, der oplever infusionsrelaterede reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner, under infusion i hjemmet, skal straks **reducere infusionshastigheden** eller **stoppe infusionsprocessen**, afhængigt af sværhedsgraden af reaktionen, og søge hjælp hos en sundhedsperson. Dosis og infusionshastighed i hjemmet bør forblive som dem, der anvendes på hospitalet; de må kun ændres under overvågning fra en sundhedsperson og den behandlende læge.

Den behandlende læge og/eller sygeplejerske skal give patienten og/eller omsorgspersonen passende oplæring inden påbegyndelse af infusion i hjemmet.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig allergisk reaktion over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle overvejelser om behandlingen

Da tiltagende skader udvikler sig over tid på berørte organer, er det vanskeligere at revertere skaden eller at vise forbedringer med behandlingen. Som for andre enzymerstatningsbehandlinger, krydser velmanase alfa ikke blod-hjerne-barrieren. Den behandlende læge bør overveje, at administrationen af velmanase alfa ikke påvirker de irreversible komplikationer (dvs. skeletdeformiteter, disostosis multiplex, neurologiske manifestationer og nedsat kognitiv funktion).

Overfølsomhed

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner hos patienter i kliniske studier. Der skal være passende medicinsk støtte til umiddelbar rådighed, når velmanase alfa administreres. Hvis der opstår alvorlige allergiske reaktioner eller reaktioner af anafylakse-typen, anbefales en umiddelbar seponering af velmanase alfa, og gældende medicinske standarder for nødbehandling skal følges.

Infusionsrelateret reaktion

Administration af velmanase alfa kan føre til en IRR, herunder anafylaktoid reaktion (se pkt. 4.8). De observerede IRR'er i kliniske studier med velmanase alfa blev karakteriseret af hurtigt opståede symptomer med en sværhedsgrad på let til moderat.

Behandlingen af IRR'er bør baseres på sværhedsgraden af reaktionen og omfatter en reduktion af infusionshastigheden, behandling med lægemidler, såsom antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider, og/eller en afbrydelse og genstart af behandlingen med en øget infusionstid. Forbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forhindre efterfølgende reaktioner i de tilfælde, hvor en symptomatisk behandling var nødvendig. De fleste patienter blev ikke rutinemæssigt forbehandlet med lægemidler før infusionen af velmanase alfa i kliniske studier.

I tilfælde af, at symptomer som angioødem (hævelse af tunge eller hals), obstruktion af de øvre luftveje eller hypotension opstår under eller umiddelbart efter infusionen, skal anafylakse eller en anafylaktoid reaktion formodes. I sådanne tilfælde skal behandling med et antihistamin og kortikosteroider anses for at være passende. I de sværeste tilfælde skal de gældende medicinske standarder for nødbehandling følges.

Patienten skal holdes under observation for IRR'er i en time eller længere efter infusionen, i henhold til den behandlende læges skøn.

Immunogenicitet

Antistoffer kan spille en rolle i behandlingsrelaterede reaktioner, der observeres med anvendelsen af velmanase alfa. For at evaluere forholdet yderligere, i tilfælde af, at der udvikles svære IRR'er, eller hvis der er en manglende eller udebleven virkning af behandlingen, skal patienterne testes for tilstedeværelse af anti-velmanase alfa-antistoffer. I tilfælde af, at patientens tilstand forværres under ERT, skal det overvejes at seponere behandlingen.

Der er mulighed for immunogenicitet.

I de udforskende og pivotale kliniske studier, uanset tidspunktet under behandlingen, udviklede 8 patienter ud af 33 (24 %) antistoffer af IgG-klassen over for velmanase alfa.

I et pædiatrisk klinisk studie hos patienter under 6 år, udviklede 4 patienter ud af 5 (80 %) antistoffer af IgG-klassen over for velmanase alfa. I dette studie blev immunogenicitetstesten udført med en anden og mere følsom metode, og derfor var forekomsten af patienter, der udviklede antistoffer af IgG-klassen over for velmanase alfa højere, men ikke sammenlignelig med data fra de tidligere studier.

Der blev ikke fundet nogen klar korrelation mellem antistoftitre (velmanase alfa IgG-antistofniveau) og reduktion i virkning eller forekomst af anafylakse eller andre overfølsomhedsreaktioner.

Udviklingen af antistoffer har ikke vist sig at påvirke klinisk virkning eller sikkerhed.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af velmanase alfa til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Da velmanase alfa har til formål at normalisere alfa-mannosidase hos patienter med alfa-mannosidose, bør Lamzede ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med velmanase alfa.

Amning

Det er ukendt, om velmanase alfa eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Ikke desto mindre anses absorptionen af alt velmanase alfa indtaget via mælken hos det ammede barn for at være minimal, og der forventes derfor ingen uhensigtsmæssige virkninger. Lamzede kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data om velmanase alfas virkning på fertilitet. Dyreforsøg viser ikke evidens for nedsat fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lamzede påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige observerede bivirkninger var vægtøgning (15 %), IRR'er (13 %), diarré (10 %), hovedpine (7 %), artralgi (7 %), øget appetit (5 %) og smerter i ekstremiteter (5 %).

De fleste af disse bivirkninger var ikke alvorlige. IRR'er omfatter overfølsomhed hos 3 patienter og anafylaktoid reaktion hos 1 patient. Disse reaktioner havde en intensitet på let til moderat.

Der blev observeret i alt 4 alvorlige bivirkninger (bevidstløshed hos 1 patient, akut nyresvigt hos 1 patient, kulderystelser og hypertermi hos 1 patient). I alle tilfælde forsvandt bivirkningerne uden følgevirkninger.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, der afspejlede en eksponering af 38 patienter i behandling med velmanase alfa i kliniske studier, er opstillet i den nedenstående tabel 1. Bivirkninger er klassificeret i henhold til systemorganklasse og foretrukken terminologi i henhold til MedDRAs hyppighedskonvention. Bivirkningerne anføres inden for de enkelte hyppighedsgrupperinger efter faldene alvorlighedsgrad. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier, sikkerhedsstudier efter godkendelse og spontane rapporter hos patienter med alfa-mannosidose, behandlet med velmanase alfa

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Bærer af bakteriesygdom	Ikke kendt
	Endokarditis	Ikke kendt
	Furunkel	Ikke kendt
	Stafylokokinfektion	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed ⁽¹⁾	Almindelig
	Anafylaktoid reaktion ⁽¹⁾	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Øget appetit	Almindelig
	Nedsat appetit	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Psykotisk adfærd	Almindelig
	Indledningsvis insomni	Almindelig
	Uro	Ikke kendt
	Enkoprese	Ikke kendt
	Psykotisk lidelse	Ikke kendt
	Nervøsitet	Ikke kendt
Nervesystemet	Bevidstløshed ⁽²⁾	Almindelig
	Tremor	Almindelig
	Forvirret tilstand	Almindelig
	Synkope	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
	Ataksi	Ikke kendt
	Sygdom i nervesystemet	Ikke kendt
Somnolens	Ikke kendt	
Øjne	Øjenlågsødem	Almindelig
	Øjenirritation	Almindelig
	Okulær hyperæmi	Almindelig
	Øget tåreflåd	Ikke kendt
Øre og labyrint	Døvhed	Ikke kendt
Hjerte	Cyanose ⁽¹⁾	Almindelig
	Bradykardi	Almindelig
	Aortaklapinsufficiens	Ikke kendt
	Palpitationer	Ikke kendt
	Takykardi	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Ikke kendt
	Vaskulær skrøbelighed	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod	Almindelig
	Oropharyngeal smerte	Ikke kendt
	Faryngealt ødem	Ikke kendt
	Hvæsende vejrtrækning	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning ⁽¹⁾	Almindelig
	Øvre abdominalsmerter	Almindelig
	Kvalme ⁽¹⁾	Almindelig
	Mavesmerter	Almindelig
	Refluks gastritis	Almindelig
	Odynofagi	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Urticaria ⁽¹⁾	Almindelig
	Hyperhidrose ⁽¹⁾	Almindelig
	Angioødem	Ikke kendt
	Erytem	Ikke kendt
	Udslæt	Ikke kendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Almindelig
	Smerter i ekstremiteter	Almindelig
	Ledstivhed	Almindelig
	Myalgi	Almindelig
	Rygsmarter	Almindelig
	Hævede led	Ikke kendt
	Varme led	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	Akut nyresvigt ⁽²⁾	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi ⁽¹⁾	Meget almindelig
	Kulderystelser ⁽¹⁾	Almindelig
	Smerter på kateterstedet	Almindelig
	Varmefølelse ⁽¹⁾	Almindelig
	Træthed	Almindelig
	Utilpashed ⁽¹⁾	Almindelig
	Asteni	Ikke kendt
Undersøgelser	Vægtøgning	Meget almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Hovedpine under indgrebet	Almindelig
	Infusionsrelateret reaktion	Ikke kendt

⁽¹⁾ Foretrukken terminologi, der anses for at være en IRR, som beskrevet i punktet nedenfor

⁽²⁾ Udvalgt bivirkning, som beskrevet i afsnittet nedenfor

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelateret reaktion

IRR'er (herunder overfølsomhed, cyanose, kvalme, opkastning, pyreksi, kulderystelser, varmfølelse, utilpashed, urticaria, anafylaktoid reaktion og hyperhidrose) blev rapporteret hos 13 % af patienterne (5 ud af 38 patienter) i kliniske studier. De var alle lette eller moderate i sværhedsgrad, og 2 blev rapporteret som alvorlige bivirkninger (se pkt. 5.1). Hos alle patienter, der oplevede IRR'er, forsvandt disse igen.

Akut nyresvigt

I de kliniske studier oplevede en patient akut nyresvigt, der blev anset for at være muligvis relateret til studiebehandlingen. Akut nyresvigt var af moderat sværhedsgrad, og førte til en midlertidig seponering af studiebehandlingen, og gik helt væk i løbet af 3 måneder. Samtidig langvarig behandling med høje doser ibuprofen blev registreret samtidig med, at hændelsen opstod.

Bevidstløshed

Der blev rapporteret om ét tilfælde af bevidstløshed under behandlingen i de kliniske studier. Hændelsen opstod 8 dage efter sidste infusion og efter 14 måneders behandling. En sammenhæng med studielægemidlet kunne ikke udelukkes, trods det lange tidsrum fra sidste infusion til hændelsen fandt sted. Patienten kom sig inden for få sekunder og blev bragt på hospitalet, hvor hun/han fik saltvand 9 mg/ml (0,9 %) til infusion, og blev udskrevet efter 6 timers observation. Patienten fortsatte i studiet uden ændring af dosisniveauet.

Der er ikke rapporteret andre relaterede hændelser med bevidstløshed i hverken klinisk eller kommercielt regi.

Pædiatrisk population

Børn under 6 år

I alt fik 5 patienter med alfa-mannosidose under 6 år velmanase alfa i et klinisk studie. Sikkerhedsprofilen svarede til den observerede profil i de tidligere studier, med sammenlignelig hyppighed, type og sværhedsgrad af uønskede hændelser.

Børn i aldersgruppen 6 til 17 år

Sikkerhedsprofilen af velmanase alfa i kliniske studier, der omfattede børn og unge, svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos voksne patienter. I alt var 58 % af patienterne (19 ud af 33) med alfa-mannosidose, der fik velmanase alfa i kliniske studier, fra 6 til 17 år ved studiestart.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med en overdosering af velmanase alfa. Den maksimale dosis velmanase alfa i kliniske studier var en enkelt administration på 100 enheder/kg (der ca. svarer til 3,2 mg/kg). Under infusionen med denne højere dosis, blev der observeret feber af en let intensitet og kort varighed (5 timer) hos en patient. Der blev ikke givet nogen behandling.

Se pkt. 4.4 og 4.8 for behandling af bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, enzymer.
ATC-kode: A16AB15.

Virkningsmekanisme

Velmanase alfa, det aktive stof i Lamzede, er en rekombinant form af humant alfa-mannosidase. Aminosyresekvensen for det monomere protein er identisk med det naturligt forekommende humane enzym, alfa-mannosidase.

Velmanase alfa er beregnet som et tilskud eller en erstatning for naturligt alfa-mannosidase, et enzym, der katalyserer den sekventielle nedbrydning af hybride og komplekse oligosakkarider med et højt mannoseindhold i lysosomet, hvorved mængden af akkumulerede oligosakkarider med et højt mannoseindhold, reduceres.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 33 patienter, der indgik i de udforskende og pivotale studier (20 mænd og 13 kvinder, i alderen fra 6 til 35 år), blev eksponeret for velmanase alfa i fem kliniske studier. Patienter blev diagnosticeret baseret på alfa-mannosidase-aktivitet <10 % af normal aktivitet i leukocytterne i blodet. Patienter med den sværeste fænotype med hurtig progression (med en forværring inden for et år og involvering af centralnervesystemet) blev ekskluderet. Baseret på dette kriterium indgik patienter med let til moderat sygdom, der præsenterede heterogen sværhedsgrad, men var i stand til at udføre udholdenhedstests, og med stor variabilitet af kliniske manifestationer og alder for sygdomsdebut.

De samlede virkninger af behandlingen blev evalueret i domænerne for farmakodynamik (reduktion af oligosakkarider i serum), funktionalitet (tre minutters trappetest (*three-minute stair climbing test*, 3MSCT), 6 minutters gangtest (*six-minute walking test*, 6MWT) og forceret vitalkapacitet (FVC) % forventet), og livskvalitet (*childhood health assessment questionnaire* (CHAQ) *disability index* (DI) og CHAQ-VAS pain (visuel analog skala)).

I det fase III pivotale, dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede multicenterstudie med parallelle grupper, rhLAMAN-05, blev virkningen og sikkerheden ved gentagne administrationer af velmanase alfa undersøgt i løbet af 52 uger ved en dosis på 1 mg/kg, der blev givet ugentligt som en intravenøs infusion. I alt 25 patienter indgik, herunder 12 pædiatriske forsøgspersoner (aldersinterval: 6 til 17 år, gennemsnit: 10,9 år) og 13 voksne personer (aldersinterval: 18 til 35 år, gennemsnit: 24,6 år). Alle patienter, undtagen én, var behandlingsnaive med hensyn til velmanase alfa. I alt 15 patienter (7 pædiatriske og 8 voksne) fik aktiv behandling, og 10 patienter fik placebo (5 pædiatriske og 5 voksne). Resultaterne (oligosakkerid-koncentration i serum, 3MSCT, 6MWT og FVC%) vises i tabel 2. En farmakodynamisk virkning med en statistisk signifikant reduktion i oligosakkarider i serum, sammenlignet med placebo, blev vist. De observerede resultater hos patienter under 18 år viste en forbedring. En stabilisering er blevet vist hos patienter over 18 år. Den numeriske forbedring af de fleste kliniske endepunkter over placebo (2 til 8 %), som blev observeret i løbet af observationsåret, kan være tegn på velmanase alfas evne til at nedsætte hastigheden af den eksisterende sygdomsprogression.

Tabel 2: Resultater fra det placebokontrollerede kliniske studie rhLAMAN-05 (kildedata: rhLAMAN-05)

Patienter	Behandling med velmanase alfa i 12 måneder (n = 15)		Behandling med placebo i 12 måneder (n = 10)		Velmanase alfa vs. placebo
	Baseline reel værdi Gennemsnit (SD)	Absolut ændring fra baseline Gennemsnit	Baseline reel værdi Gennemsnit (SD)	Absolut ændring fra baseline Gennemsnit	Justeret gennemsnitlig forskel
Oligosakkarid-koncentration i serum (µmol/l)					
Samlet ⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
(95 % CI)		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62]
p-værdi					p < 0,001
<18 år ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 år ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (trin/min)					
Samlet ⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
(95 % CI)		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05]
p-værdi					p = 0,406
<18 år ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥18 år ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
6MWT (meter)					
Samlet ⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
(95 % CI)		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46]
p-værdi					p = 0,692
<18 år ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥18 år ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	

Patienter	Behandling med velmanase alfa i 12 måneder (n = 15)		Behandling med placebo i 12 måneder (n = 10)		Velmanase alfa vs. placebo
	Baseline reel værdi Gennemsnit (SD)	Absolut ændring fra baseline Gennemsnit	Baseline reel værdi Gennemsnit (SD)	Absolut ændring fra baseline Gennemsnit	Justeret gennemsnitlig forskel
FVC (% af forventet)					
Samlet ⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
(95 % CI)		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60]
p-værdi					p = 0.278
<18 år ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥18 år ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ For samlet: justeret gennemsnitlig ændring og justeret gennemsnitlig forskel, estimeret ved ANCOVA-modellen, vises

⁽²⁾ Efter alder: ikke justeret gennemsnit og SD vises.

Den langvarige virkning og sikkerhed af velmanase alfa blev undersøgt i det ikke kontrollerede, åbne, fase III kliniske studie rhLAMAN-10 med 33 personer (19 pædiatriske og 14 voksne, fra 6 til 35 år ved påbegyndelse af behandlingen), som tidligere deltog i studier med velmanase alfa. En integreret database blev dannet ved at samle kumulative databaser fra alle studier med velmanase alfa. Statistisk signifikante forbedringer i oligosakkarid-niveauer i serum, 3MSCT, lungefunktionen, serum IgG og EQ-5D-5L (euro quality of life-5 dimensioner) over tid blev påvist, op til den sidste observation (tabel 3). Virkningen af velmanase alfa var mere evident hos patienter under 18 år.

Tabel 3: Ændring af kliniske endepunkter fra *baseline* til den sidste observation i rhLAMAN-10-studiet (kildedata: rhLAMAN-10)

Parameter	Patienter N = 33	Baseline reel værdi Gennemsnit (SD)	Sidste observation % ændring fra <i>baseline</i> (SD)	p-værdi [95 % CI]
Oligosakkarid-koncentration i serum (µmol/l)	Samlet	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (trin/min)	Samlet	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (meter)	Samlet	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% af forventet)	Samlet	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Data tyder på, at de gavnlige virkninger af behandlingen med velmanase alfa falder med en øget sygdomsbyrde og sygdomsrelaterede infektioner i luftvejene.

En *post-hoc*-, multiparametrisk analyse af personer, der responderede, understøtter fordelene ved længere behandling med velmanase alfa hos 87,9 % af personerne, der responderede, i mindst 2 domæner ved den sidste observation (tabel 4).

Tabel 4: Multiparametrisk analyse af personer, der responderede: MCID⁽¹⁾ rater for personer, der responderede efter endepunkter og domæner (kildedata: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Domæne	Kriterie	Rater for personer, der responderede		
		rhLAMAN-05 studie n = 25		rhLAMAN-10 studie n = 33
		Placebo 12 måneder	Lamzede 12 måneder	Lamzede Sidste observation
Farmakodynamik	Oligosakkarider	20,0%	100%	91,0%
Farmakodynamisk domænerespons	Oligosakkarider	20,0%	100%	91,0%
Funktionalitet	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Funktionelt domænerespons	Kombineret	30,0%	60,0%	72,7%
Livskvalitet	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
QoL-domæne	Kombineret	40,0%	40,0%	66,7%
Samlet respons	Tre domæner	0	13,3%	45,5%
	To domæner	30,0%	73,3%	42,4%
	Et domæne	30,0%	13,3%	9,1%
	Ingen domæner	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ MCID: minimal klinisk vigtig forskel (*minimal clinically important difference*)

Pædiatrisk population

Børn under 6 år

Brugen af velmanase alfa til børn under 6 år støttes af evidens fra det kliniske studie rhLAMAN08.

Samlet set var der ingen sikkerhedsproblematik ved at bruge velmanase alfa til pædiatriske patienter under 6 år med alfa-mannosidose. 4 ud af 5 patienter udviklede anti-velmanase alfa-antistoffer i løbet af studiet, og 3 patienter udviklede neutraliserende/hæmmende antistoffer. 2 patienter (der begge var anti-velmanase alfa-antistofpositive) oplevede i alt 12 IRR'er, der alle kunne behandles, og ingen hændelser førte til seponering af studiebehandlingen. To IRR'er blev vurderet som værende alvorlige, og gik væk på samme dag, som de opstod. Præmedicinering inden infusionen blev anvendt, hvor det var nødvendigt, som en foranstaltning til at nedsætte risici relateret til IRR'er yderligere.

Virkningsanalyser viste en reduktion af koncentrationerne af serum-oligosakkarider, en stigning i IgG-niveauer, og tydede på forbedret udholdenhed og hørelse. Den manglende akkumulering af velmanase alfa ved *steady state*, og sikkerheds-/virkningsresultater bekræfter, at dosen på 1 mg/kg er passende til pædiatriske patienter (under 6 år). Resultater fra studiet tyder på fordele ved tidlig behandling med velmanase alfa hos børn under 6 år.

Børn i aldersgruppen 6 til 17 år

Brugen af velmanase alfa i aldersgruppen fra 6 til 17 år understøttes af evidens fra kliniske studier med pædiatriske (19 ud af 33 patienter, der indgik i de udforskende og pivotale studier) og voksne patienter.

Godkendelse under særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der var ingen tilsyneladende farmakokinetiske kønsforskelle hos patienter med sygdommen alfa-mannosidose.

Absorption

Lanzede administreres via intravenøs infusion. Ved *steady-state* efter administration af ugentlige infusioner af velmanase alfa på 1 mg/kg, var den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration omkring 8 µg/ml, og den blev nået 1,8 timer efter starten af administrationen, hvilket svarer til den gennemsnitlige infusionsetid.

Fordeling

Som forventet for et protein af denne størrelse var fordelingsvoluminet ved *steady-state* lavt (0,27 l/kg), hvilket indikerer en fordeling, der er begrænset til plasma. Clearance af velmanase alfa fra plasma (gennemsnit 6,7 ml/t/kg) stemmer overens med en hurtig celleoptagelse af velmanase alfa via mannosereceptorer.

Biotransformation

Metabolismen af velmanase alfa forventes at svare til metabolismen af andre naturligt forekommende proteiner, der nedbrydes til små peptider, og til sidst til aminosyrer.

Elimination

Efter endt infusion faldt plasmakoncentrationerne af velmanase alfa bifasisk med en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid på omkring 30 timer.

Linearitet/non-linearitet

Velmanase alfa udviste en lineær (dvs. førsteordens) farmakokinetisk profil, og C_{max} og AUC steg proportionalt med dosis i dosisintervallet fra 0,8 til 3,2 mg/kg (svarende til 25 og 100 enheder/kg).

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Velmanase alfa er et protein, og det forventes at blive metaboliseret til aminosyrer. Proteiner over 50 000 Da, såsom velmanase alfa, elimineres ikke via nyrerne. Derfor forventes det ikke, at en nedsat lever- eller nyrefunktion påvirker farmakokinetikken af velmanase alfa.

Ældre (>65 år)

Da der ikke er blevet identificeret patienter over 41 år i Europa, forventes det ikke, at det er relevant at bruge lægemidlet til ældre patienter.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data fra pædiatriske patienter rekapitulerer dataene fra den voksne population. Manglende akkumulering af velmanase alfa ved *steady-state* samt data for sikkerhed/virkning bekræfter især, at dosen på 1 mg/kg også er egnet til patienter, der er yngre end 6 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, juvenil toksicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Mannitol (E 421)
Glycin

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Rekonstitueret infusionsvæske, opløsning

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet ved brug i 24 timer ved 2 °C - 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne under brug og betingelserne inden brug brugerens ansvar. Opbevaringstiden vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml hætteglas (type I-glas) med en brombutyl-gummiprop, en aluminiumsforsegling og et flip off-låg af polypropylen.
Hvert hætteglas indeholder 10 mg velmanase alfa.

Pakningsstørrelser på 1, 5 eller 10 hætteglas pr. karton.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Det er nødvendigt at rekonstituere Lamzede, og det er kun beregnet til intravenøs infusion.
Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Instruktioner for rekonstitution og administration

Lamzede skal rekonstitueres og administreres af en læge eller sundhedspersoner.
Der skal anvendes en aseptisk teknik under forberedelsen. Der må ikke anvendes filterkanyler under forberedelsen.

- a) Det antal hætteglas, der skal bruges, skal beregnes ud fra den individuelle patients vægt. Den anbefalede dosis på 1 mg/kg bestemmes ud fra den følgende beregning:
- Patientens vægt (kg) \times dosis (mg/kg) = Patientens dosis (i mg).
 - Patientens dosis (i mg) delt med 10 mg/hætteglas (indholdet af et hætteglas) = antal hætteglas, der skal rekonstitueres. Hvis det beregnede antal hætteglas ikke er et helt tal, skal det rundes op til det næste hele tal.
 - Ca. 30 minutter før rekonstitution skal det nødvendige antal hætteglas fjernes fra køleskabet. Hætteglassene skal nå til stuetemperatur (fra 15 °C til 25 °C) før rekonstitution.
- Hvert hætteglas rekonstitueres ved langsomt at injicere 5 ml vand til injektionsvæsker langs indersiden af hvert hætteglas. Hver ml rekonstitueret opløsning indeholder 2 mg velmanase alfa. Kun det volumen, der svarer til den anbefalede dosis, må administreres.
- Eksempel:
- Patientens vægt (44 kg) \times dosis (1 mg/kg) = Patientens dosis (44 mg).
 - 44 mg delt med 10 mg/hætteglas = 4,4 hætteglas, derfor skal der rekonstitueres 5 hætteglas.
 - Fra det totale rekonstituerede volumen, må kun 22 ml (svarende til 44 mg) administreres.
- b) Pulveret skal rekonstitueres i hætteglasset ved langsomt at tilsætte dråber af vandet til injektionsvæsker langs indersiden af hætteglasset, og ikke direkte på det lyofiliserede pulver. Det bør undgås at uddrive vandet til injektionsvæsker med kraft fra sprøjten på pulveret for at minimere skumdannelse. De rekonstituerede hætteglas skal stå på bordet i ca. 5-10 minutter. Derefter skal hvert hætteglas holdes på skrå, og indholdet skal rulles forsigtigt rundt i 15-20 sekunder, for at hjælpe med at opløse pulveret. Hætteglasset må ikke vendes på hovedet, slynges eller rystes.
- c) Der skal straks efter rekonstitution udføres en visuel inspektion af opløsningen for partikler og misfarvning. Opløsningen skal være klar og **må ikke bruges, hvis der observeres uigennemsigtige partikler, eller hvis opløsningen er misfarvet**. På grund af arten af lægemidlet, kan den rekonstituerede opløsning til tider indeholde nogle proteinøse partikler i form af tynde hvide strenge eller gennemsigtige fibre, som vil blive fjernet af in-line-filtret under infusionen (se pkt. e).
- d) Den rekonstituerede opløsning skal langsomt og forsigtigt trækkes ud af hvert hætteglas for at undgå skumdannelse i sprøjten. Hvis opløsningens volumen overskrider kapaciteten af en sprøjte, skal det påkrævede antal sprøjter forberedes, så sprøjten hurtigt kan udskiftes under infusionen.
- e) Den rekonstituerede opløsning skal administreres med et infusionssæt, udstyret med en pumpe og et in-line-filter på 0,22 μ m med lav proteinbinding. Det totale infusionsvolumen bestemmes ud fra patientens vægt, og bør administreres i løbet af mindst 50 minutter. Det anbefales altid at anvende den samme fortynding (2 mg/ml). For patienter, der vejer under 18 kg, og som får under 9 ml rekonstitueret opløsning, skal infusionshastigheden beregnes, så infusionstiden er \geq 50 minutter. Den maksimale infusionshastighed er 25 ml/time (se pkt. 4.2). Infusionstiden kan beregnes ud fra den følgende tabel:

Patient-vægt (kg)	Dosis (ml)	Maksimal infusions-hastighed (ml/t)	Minimal infusions-tid (min)
5	2,5	3	50
6	3	3,6	50
7	3,5	4,2	50
8	4	4,8	50
9	4,5	5,4	50
10	5	6	50
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50
24	12	14,4	50
25	12,5	15	50
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61

Patient-vægt (kg)	Dosis (ml)	Maksimal infusions-hastighed (ml/t)	Minimal infusions-tid (min)
53	26,5	25	64
54	27	25	65
55	27,5	25	67
56	28	25	67
57	28,5	25	68
58	29	25	70
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

Patient-vægt (kg)	Dosis (ml)	Maksimal infusions-hastighed (ml/t)	Minimal infusions-tid (min)
52	26	25	62

Patient-vægt (kg)	Dosis (ml)	Maksimal infusions-hastighed (ml/t)	Minimal infusions-tid (min)
-------------------	------------	-------------------------------------	-----------------------------

- f) Når den sidste sprøjte er tom, skal dosissprøjten udskiftes med en 20 ml sprøjte fyldt med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Et volumen på 10 ml natriumchloridopløsning skal administreres gennem infusionssystemet for at infundere den resterende fraktion af Lamzede i patientens slange.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. marts 2018
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden anvendelse af Lamzede i hjemmet i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet, med den kompetente nationale myndighed.

I hver medlemsstat, hvor Lamzede markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere Lamzede, får udleveret følgende

uddannelsesmateriale, som omfatter "Vejledning til sundhedspersoner, der behandler patienter med alfa-mannosidose (Vejledningen til sundhedspersoner)".

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner:

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner omfatter følgende dele:

- Vejledningen til sundhedspersoner
- Produktresuméet

Vejledning til sundhedspersoner:

For at minimere risikoen for overfølsomhedsreaktioner og medicineringsfejl ved infusion i hjemmet indeholder vejledningen til sundhedspersoner følgende vigtige sikkerhedsinformation som støtte til sundhedspersoner (der ordinerer og/eller administrerer Lamzede) ved behandling af patienter, der modtager Lamzede i hjemmet:

Information til sundhedspersoner, der ordinerer LAMZEDE:

- Information om risikoen for medicineringsfejl, der potentielt er relateret til anvendelse af Lamzede i hjemmet,
- Kriterier for berettigelse af infusion i hjemmet,
- Information om nødvendigheden af at udlevere patientmaterialet til alle patienter, der modtager infusioner med Lamzede i hjemmet.

Information til sundhedspersoner, der administrerer LAMZEDE:

- Information om risikoen for medicineringsfejl, der potentielt er relateret til anvendelse af Lamzede i hjemmet, med fokus på de handlinger, der er nødvendige for at forhindre medicineringsfejl, der kan opstå i hjemmet,
- Information om risikoen for overfølsomhedsreaktioner, herunder tegnene og symptomerne på overfølsomhed og de anbefalede handlinger, når der opstår symptomer,
- Information om klargøring og administration af Lamzede-infusion
- Information om nødvendigheden af at udlevere patientmaterialet til alle patienter, der modtager infusioner med Lamzede i hjemmet.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8 i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på at indhente langtidsdata om virkning og sikkerhed ved behandling med Lamzede, og for at karakterisere hele alfa-mannosidose-populationen, herunder variabilitet af klinisk manifestation, progression og naturhistorie, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af et studie baseret på tilstrækkelige kildedata fra et patientregister med alfa-mannosidose.	Årlige rapporter skal indsendes som en del af den årlige genvurdering.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lanzede 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
velmanase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 10 mg velmanase alfa.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg velmanase alfa (10 mg / 5 ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

dinatriumphosphatdihydrat
natriumdihydrogenphosphatdihydrat
mannitol
glycin
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
5 hætteglas
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution skal lægemidlet straks bruges. Hvis det ikke straks anvendes, må den rekonstituerede opløsning ikke opbevares i et køleskab i mere end 24 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lamzede 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
velmanase alfa
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lamzede 10 mg pulver til infusionsvæske, opløsning velmanase alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Lamzede
3. Sådan skal du bruge Lamzede
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lamzede indeholder det aktive stof velmanase alfa, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes enzymerstatningsbehandlinger. Det anvendes til at behandle patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Det gives til behandling af de ikke-neurologiske symptomer på sygdommen.

Alfa-mannosidose er en sjælden genetisk sygdom, der forårsages af mangel på et enzym kaldet alfa-mannosidase, som er nødvendigt for at nedbryde visse sukkerstoffer (kaldet 'oligosakkarider med et højt mannoseindhold') i kroppen. Når dette enzym mangler eller ikke virker korrekt, ophobes disse sukkerstoffer i cellerne, og forårsager tegn og symptomer på sygdommen. De typiske tegn på denne sygdom omfatter karakteristiske ansigtstræk, mental retardering, problemer med at kontrollere bevægelser, høre- og talebesvær, hyppige infektioner, skeletproblemer, muskelsmerter og svaghed.

Velmanase alfa er beregnet til at erstatte det manglende enzym hos patienter med alfa-mannosidose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Lamzede

Brug ikke Lamzede

- hvis du er allergisk over for velmanase alfa eller et af de øvrige indholdstoffer i Lamzede (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før Lamzede bruges.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner ved administration af Lamzede. Disse reaktioner opstår som regel under eller kort efter infusionen og kan vise sig i form af flere symptomer, som for eksempel lokale eller udbredte hudreaktioner, mave-tarmsymptomer eller hævelse i halsen, ansigtet, læberne eller tungen (se punkt 4 "Bivirkninger"). Hvis overfølsomhedsreaktionen er svær, anbefales det straks at ophøre med at bruge Lamzede, og de aktuelle lægelige standarder for akut behandling

skal følges. Mindre svære overfølsomhedsreaktioner kan håndteres ved midlertidigt at afbryde infusionen eller ved at sænke infusionshastigheden. Lægen kan overveje at give lægemidler til behandling af allergi.

Hvis du bliver behandlet med Lamzede, kan du opleve en bivirkning under eller umiddelbart efter droppet (infusionen), der anvendes til at give lægemidlet (se punkt 4 "Bivirkninger"). Dette kaldes en **infusionsrelateret reaktion**, og sådan en reaktion kan til tider være svær.

- Din læge kan vælge at holde dig under observation i en time eller længere efter infusionen i forbindelse med de infusionsrelaterede reaktioner.
- Infusionsrelaterede reaktioner omfatter svimmelhed, hovedpine, kvalme, lavt blodtryk, træthed og feber. Hvis du oplever en infusionsrelateret reaktion, **skal du straks fortælle det til lægen**.
- Hvis du har en infusionsrelateret reaktion, kan du få ekstra lægemidler til at behandle eller hjælpe med at forhindre fremtidige reaktioner. Disse lægemidler kan omfatte lægemidler, der anvendes til at behandle allergier (antihistaminer), lægemidler, der anvendes til at behandle feber (antipyretika) og lægemidler til at kontrollere betændelse (kortikosteroider).
- Hvis den infusionsrelaterede reaktion er svær, vil lægen straks stoppe infusionen, og begynde at give dig passende medicinsk behandling.
- Hvis de infusionsrelaterede reaktioner er svære, og/eller der er en manglende virkning af lægemidlet, vil lægen tage en blodprøve for at kontrollere for antistoffer, som kan påvirke dit behandlingsudfald.
- Du kan i de fleste tilfælde stadig få Lamzede, selv hvis du oplever en infusionsrelateret reaktion.

Antistoffer kan spille en rolle i forhold til den overfølsomhed og de infusionsrelaterede reaktioner, der er observeret ved brug af Lamzede. Selvom 24 % af patienterne dannede antistoffer mod Lamzede under den kliniske udvikling af lægemidlet, blev der ikke fundet nogen klar sammenhæng mellem antistoftitre og nedsat virkning eller forekomst af overfølsomhedsreaktioner.

Brug af andre lægemidler sammen med Lamzede

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før dette lægemiddel bruges.

Du må ikke tage **dette lægemiddel** under graviditeten, **medmindre** din læge erklærer, at det er klart nødvendigt. Din læge vil diskutere dette med dig.

Det er ukendt, om velmanase alfa udskilles i brystmælken. Lamzede kan anvendes under amning, da velmanase alfa ikke absorberes af et barn, der ammes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lamzede påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Lamzede indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Lamzede

Dette lægemiddel må kun bruges under overvågning af en læge med erfaring i behandling af alfa-mannosidose eller andre tilsvarende sygdomme, og det må kun gives af sundhedspersoner.

Lamzede bruges kun under overvågning af en læge, der har god forstand på behandling af sygdommen alfa-mannosidose. Din læge kan anbefale, at du behandles hjemme, forudsat at du opfylder bestemte kriterier. Du bedes kontakte din læge, hvis du ønsker at blive behandlet hjemme.

Dosis

Den anbefalede dosis af Lamzede er 1 mg/kg legemsvægt, givet én gang ugentligt.

Brug til børn og unge

Lamzede kan gives til børn og unge med den samme dosis og med samme hyppighed som hos voksne.

Administration

Lamzede leveres i et hætteglas som et pulver til infusionsvæske, som vil blive tilberedt med vand til injektionsvæsker, før det gives.

Når det er blevet tilberedt, vil lægemidlet gives via en infusionspumpe (drop) i en vene over en periode på mindst 50 minutter under overvågning af din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger opstår under infusionen eller kort efter ("infusionsrelateret reaktion", se punkt 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

Mens du er i behandling med Lamzede, kan du opleve nogle af de følgende reaktioner:

Alvorlige bivirkninger

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- bevidstløshed (besvimelse, hvor svimmelhed, omtågethed eller forvirring kan gå forud)
- akut nedsat nyrefunktion (nyreproblemer, som kan genkendes fra væskeophobning, hævelse af ben, ankler eller fødder, dødsghed, stakåndethed eller træthed)
- overfølsomhed og alvorlig allergisk reaktion (symptomer omfatter lokaliseret eller diffus hudkløe, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, brystmerter, kulderystelser, feber, symptomer fra mave-tarm-systemet såsom kvalme, opkastning, diarré eller tarmsmerter, hævelse af halsen, ansigtet, læber eller tunge)

Hvis du oplever nogle bivirkninger som disse, skal du straks fortælle det til lægen.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- diarré
- vægtøgning
- feber/øget legemstemperatur

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- langsom puls (bradykardi)
- blå hud og læber (cyanose)
- psykotisk adfærd (psykisk sygdom med hallucinationer, problemer med at tænke klart og forstå virkeligheden, angst), indsovningsbesvær
- forvirret tilstand, besvimelse, rysten, svimmelhed, hovedpine
- mave-tarm-smerter, irriteret mave fra fordøjelsessyrer (refluks gastritis), kvalme, opkastning
- smerter på det sted, hvor infusionen gives, kulderystelser, varmfølelse, utilpashed, træthed
- hududslæt (urticaria), øget svedtendens (hyperhidrose)
- næseblod
- ledsmerter, rygmerter, ledstivhed, muskelsmerter, smerter i ekstremiteter (hænder, fødder)
- øjenirritation, hævede øjenlåg (øjenlågssødem), røde øjne
- øget appetit

Bivirkninger – **hyppighed ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- betændelse i hjertesækken indre væg (endokarditis)
- furunkel
- infektion forårsaget af bakterier, der hedder stafylokokker
- nedsat appetit
- uro, afføringsinkontinens, nervøsitet
- manglende evne til at koordinere muskelbevægelser
- søvnighed
- øget tåreflåd
- døvhed
- aortaklapiinsufficiens (en tilstand, hvor aortaklappen ikke lukker tæt)
- hurtig puls
- lavt blodtryk
- skrøbelige blodkar
- smerter i munden og svælget
- hvæsende vejrtrækning
- synkesmerter
- rødme af huden
- hævede led, varme led
- svaghed

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution skal lægemidlet straks bruges. Hvis det ikke bruges straks, kan den rekonstituerede opløsning opbevares i op til 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Dette lægemiddel må ikke bruges, hvis den rekonstituerede opløsning indeholder **uigennemsigtige partikler eller er misfarvet**.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lamzede indeholder:

- Aktivt stof: velmanase alfa.
Et hætteglas indeholder 10 mg velmanase alfa.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2 mg velmanase alfa (10 mg / 5 ml).

- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat (se punkt 2 "Lamzede indeholder natrium"), mannitol (E 421) og glycin.

Udseende og pakningsstørrelser

Lamzede er et hvidt til off-white pulver til infusionsvæske, opløsning, der leveres i et hætteglas. Hver æske indeholder 1, 5 eller 10 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

Polska

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Dette lægemiddel er godkendt under 'særlige vilkår'. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner.

Det er nødvendigt at rekonstituere Lamzede, og det er kun beregnet til intravenøs infusion. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Instruktioner for rekonstitution og administration

Lamzede skal rekonstitueres og administreres af en læge eller sundhedspersonale. Der skal anvendes en aseptisk teknik under forberedelsen. Der må ikke anvendes filterkanyler under forberedelsen.

- a) Det antal hætteglas, der skal bruges, skal beregnes ud fra den individuelle patients vægt. Den anbefalede dosis på 1 mg/kg bestemmes ud fra den følgende beregning:
- Patientens vægt (kg) × dosis (mg/kg) = Patientens dosis (i mg).

- Patientens dosis (i mg) delt med 10 mg/hætteglas (indholdet af et hætteglas) = antal hætteglas, der skal rekonstitueres. Hvis det beregnede antal hætteglas ikke er et helt tal, skal det rundes op til det næste hele tal.
- Ca. 30 minutter før rekonstitution skal det nødvendige antal hætteglas fjernes fra køleskabet. Hætteglassene skal nå til stuetemperatur (fra 15 °C til 25 °C) før rekonstitution.

Hvert hætteglas rekonstitueres ved langsomt at injicere 5 ml vand til injektionsvæsker langs indersiden af hvert hætteglas. Hver ml rekonstitueret opløsning indeholder 2 mg velmanase alfa. Kun det volumen, der svarer til den anbefalede dosis, må administreres.

Eksempel:

- Patientens vægt (44 kg) \times dosis (1 mg/kg) = Patientens dosis (44 mg).
 - 44 mg delt med 10 mg/hætteglas = 4,4 hætteglas, derfor skal der rekonstitueres 5 hætteglas.
 - Fra det totale rekonstituerede volumen, må kun 22 ml (svarende til 44 mg) administreres.
- b) Pulveret skal rekonstitueres i hætteglasset ved langsomt at tilsætte dråber af vandet til injektionsvæsker langs indersiden af hætteglasset, og ikke direkte på det lyofiliserede pulver. Det bør undgås at uddrive vandet til injektionsvæsker med kraft fra sprøjten på pulveret for at minimere skumdannelse. De rekonstituerede hætteglas skal stå på bordet i ca. 5-10 minutter. Derefter skal hvert hætteglas holdes på skrå, og indholdet skal rulles forsigtigt rundt i 15-20 sekunder, for at hjælpe med at opløse pulveret. Hætteglasset må ikke vendes på hovedet, slynges eller rystes.
- c) Der skal straks efter rekonstitution udføres en visuel inspektion af opløsningen for partikler og misfarvning. Opløsningen skal være klar og **må ikke bruges, hvis der observeres uigennemsigtige partikler, eller hvis opløsningen er misfarvet**. På grund af arten af lægemidlet, kan den rekonstituerede opløsning til tider indeholde nogle proteinøse partikler i form af tynde hvide strenge eller gennemsigtige fibre, som vil blive fjernet af in-line-filtret under infusionen (se pkt. e).
- d) Den rekonstituerede opløsning skal langsomt og forsigtigt trækkes ud af hvert hætteglas for at undgå skumdannelse i sprøjten. Hvis opløsningens volumen overskrider kapaciteten af en sprøjte, skal det påkrævede antal sprøjter forberedes, så sprøjten hurtigt kan udskiftes under infusionen.
- e) Den rekonstituerede opløsning skal administreres med et infusionssæt, udstyret med en pumpe og et in-line-filter på 0,22 μ m med lav proteinbinding. Det totale infusionsvolumen bestemmes ud fra patientens vægt, og bør administreres i løbet af mindst 50 minutter. Det anbefales altid at anvende den samme fortynding (2 mg/ml). For patienter, der vejer under 18 kg, og som får under 9 ml rekonstitueret opløsning, skal infusionshastigheden beregnes, så infusionstiden er \geq 50 minutter. Den maksimale infusionshastighed er 25 ml/time. Infusionstiden kan beregnes ud fra den følgende tabel:

Patient-vægt (kg)	Dosis (ml)	Maksimal infusions-hastighed (ml/t)	Minimal infusions-tid (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

Patient-vægt (kg)	Dosis (ml)	Maksimal infusions-hastighed (ml/t)	Minimal infusions-tid (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

Patientvægt (kg)	Dosis (ml)	Maksimal infusionshastighed (ml/t)	Minimal infusions-tid (min)
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50
24	12	14,4	50
25	12,5	15	50
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Patientvægt (kg)	Dosis (ml)	Maksimal infusionshastighed (ml/t)	Minimal infusions-tid (min)
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- f) Når den sidste sprøjte er tom, skal dosissprøjten udskiftes med en 20 ml sprøjte fyldt med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Et volumen på 10 ml natriumchloridopløsning skal administreres gennem infusionssystemet for at infundere den resterende fraktion af Lamzede i patientens slange.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.