

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamzede 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 10 mg velmanaasi alfa\*.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa (10 mg / 5 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

\*Velmanaasi alfa valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässoluviljelmässä (kiinanhamsterin munasarjasolut, CHO).

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Entsyymikorvaushoitoon lievää tai keskivaikeaa alfa-mannosidoosia sairastavien potilaiden muiden kuin neurologisten ilmentymien hoidossa. Katso kohdat 4.4. ja 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on toteutettava sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt alfa-mannosidoosia sairastavien potilaiden hoitoon tai lysosomaalisten kertymäsairauksien hoitoon tarkoitettujen muiden entsyymikorvaushoitojen (*enzyme replacement therapies*, ERT) antamiseen. Lamzede-valmistetta antavan terveydenhuollon ammattilaisen on osattava antaa ERT-hoitoja sekä kiireellistä hoitoa hätätapauksissa.

#### Annostus

Suosittelun annosprotokolla on 1 mg painokiloa kohti kerran viikossa infuusiona laskimoon säädellyllä nopeudella. Tietoja antonopeudesta on kohdassa ”Antotapa”.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annosta ei tarvitse muuttaa.

##### *Iäkkäät potilaat*

Tietoja ei ole saatavilla, eikä kuvauksia asianmukaisesta käytöstä iäkkäille potilaille ole.

##### *Pediatriset potilaat*

Pediatristen potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

## Antotapa

Vain infuusiona laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Käyttökuntoon saatettu Lamzede-liuos annetaan käyttäen infuusiovälineistöä, joka on varustettu pumpulla ja vain vähän proteiineja sitovalla 0,22 µm:n kiinteällä (in-line) suodattimella. Infuusion kesto lasketaan yksilöllisesti, mutta siten, että suurin sallittu infuusionopeus on 25 ml/tunti. Näin proteiinkuormaa pystytään hallitsemaan. Infuusion keston on oltava vähintään 50 minuuttia. Lääkäri voi harkintansa mukaan määrätä hitaamman infuusionopeuden silloin kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista, esimerkiksi hoidon alussa tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt infuusion liittyviä reaktioita.

Ohjeet infuusionopeuden ja infuusioajan laskemiseen potilaan painon perusteella, ks. taulukko kohdassa 6.6.

Potilasta on tarkkailtava infuusion liittyvien reaktioiden varalta ainakin yhden tunnin ajan infuusion jälkeen potilaan kliinisen tilan ja lääkärin arvion mukaan. Ks. lisäohjeita kohdasta 4.4.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Vakava allerginen reaktio vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Velmanaasi alfa -hoidon vaikutuksia on arvioitava säännöllisesti ja hoidon lopettamista on harkittava, mikäli selvää hyötyä ei ole havaittavissa.

Koska pääte-elinvaurioiden kertyminen etenee ajan myötä, hoidon avulla on vaikeampaa korjata vaurioita tai osoittaa paranemista. Kuten muutkaan entsyymikorvaushoidoissa käytettävät valmisteet, myöskään velmanaasi alfa ei läpäise veri-aivoestettä. Hoitavan lääkärin pitää ottaa huomioon, että velmanaasi alfa -hoito ei vaikuta irreversiibileihin komplikaatioihin (t.s. luuston epämuodostumat, multippeli dysostoosi, neurologiset ilmentymät ja heikentynyt kognitiivinen suorituskyky).

## Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita on ilmoitettu esiintyneen kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla. Annettaessa velmanaasi alfaa asianmukaisen tukihoidon on oltava helposti saatavilla. Jos vakavia allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita esiintyy, on suositeltavaa lopettaa velmanaasi alfan käyttö heti ja toimia voimassaolevien ensiapuohjeiden mukaisesti.

## Infuusion liittyvä reaktio

Velmanaasi alfan anto voi johtaa infuusion liittyvään reaktioon, myös anafylaktoidiseen reaktioon (ks. kohta 4.8). Velmanaasi alfan kliinisissä tutkimuksissa havaitut infuusion liittyneet reaktiot alkoivat tyypillisesti nopeasti, ja ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Infuusion liittyvien reaktioiden hoidon on syytä perustua kyseisen reaktion vaikeusasteeseen, ja hoitoon kuuluvat seuraavat toimenpiteet: infuusionopeuden hidastaminen, lääkehoito (esimerkiksi antihistamiineilla, antipyreeteillä ja/tai kortikosteroideilla) ja/tai hoidon lopettaminen ja hoidon aloittaminen uudelleen pitempää infuusioaikaa käyttäen. Esihoito antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla saattaa estää reaktioiden uusiutumisen potilailla, joilla oireenmukainen hoito on ollut tarpeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille ei annettu rutiinomaisesti esihoitoa ennen velmanaasi alfa -infuusiota.

Jos oireita, kuten esimerkiksi angioedeemaa (kielen tai nielun turpoaminen), ylähengitysteiden ahtaumaa tai hypotensiota ilmenee infuusion aikana tai heti sen jälkeen, on syytä epäillä anafylaksiaa

tai anafylaktoidista reaktiota. Tällaisessa tapauksessa antihistamiini- ja kortikosteroidihoitoa on pidettävä asianmukaisena. Kaikkein vakavimmissa tapauksissa on toimittava voimassaolevien ensiapuohjeiden mukaisesti.

Potilas on pidettävä tarkkailussa infuusioon liittyvien reaktioiden varalta vähintään yhden tunnin ajan infuusion jälkeen hoitavan lääkärin arvion mukaan.

### Immunogeenisuus

Vasta-aineilla voi olla osuutta velmanaasi alfan käytön aikana havaittuihin hoitoon liittyviin reaktioihin. Mahdollisen yhteyden arvioimiseksi on tapauksissa, joissa kehittyy vakavia infuusioon liittyviä reaktioita tai hoito ei vaikuta tai hoidon vaikutus häviää, potilaiden anti-velmanaasi alfa - vasta-aineet tutkittava. Jos potilaan tila huononee ERT-hoidon aikana, on harkittava hoidon lopettamista.

Valmisteen käyttöön liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus. Kliinisissä tutkimuksissa 8 potilaalla 33:sta (24 %) kehittyi milloin tahansa hoidon aikana IgG-luokan vasta-aineita velmanaasi alfalle. Vasta-ainetitterien (velmanaasi alfan IgG-vasta-aineen pitoisuus) ja tehon heikentymisen tai anafylaksian tai muiden yliherkkyysoireiden esiintymisen välillä ei havaittu selkeää korrelaatiota. Vasta-aineiden muodostumisen ei ole osoitettu vaikuttavan valmisteen kliiniseen tehoon eikä turvallisuuteen.

### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja velmanaasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Koska velmanaasi alfan käytön tavoite on alfa-mannosidaasin normaalistaminen alfa-mannosidoosia sairastavilla potilailta, Lamzede-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö velmanaasi alfa tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Mahdollistarintaruokituksen lapsen nielemän maidon sisältämän velmanaasi alfan imeytymistä pidetään erittäin vähäisenä eikä haitallisia vaikutuksia sen vuoksi ennakoita. Lamzede-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Velmanaasi alfan vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tutkimustietoja. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu näyttöä heikentyneestä hedelmällisyydestä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lamzede-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat painonnousu (18 %), infuusioon liittyvät reaktiot (9 %), ripuli (12 %), päänsärky (9 %), nivelkipu (9 %), ruokahalun lisääntyminen (6 %) ja raajakipu (6 %). Mikään näistä haittavaikutuksista ei ollut vakava. Infuusioon liittyviä reaktioita olivat yliherkkyys kolmella potilaalla ja anafylaktoidinen reaktio yhdellä potilaalla. Näiden reaktioiden raportoitiin olleen ei-vakavia ja vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Tutkimuksissa havaittiin kaikkiaan kaksi vakavaa haittavaikutusta (tajunnanmenetys 1 potilaalla ja akuutti munuaisten vajaatoiminta 1 potilaalla). Molemmissa tapauksissa potilaat toipuivat ilman jälkiseurauksia.

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Velmanaasi alfaa kliinisissä tutkimuksissa saaneiden 33 potilaan altistukseen liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa 1. Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmittäin ja suositeltuja termejä käyttäen MedDRA-esiintymistiheysluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 1: Alfa-mannosidoosia sairastavilla, velmanaasi alfa -hoitoa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset**

| <b>Elinjärjestelmäluokka</b>                    | <b>Haittavaikutus</b>                   | <b>Yleisyys</b> |
|---|---|-----------------|
| <i>Immuunijärjestelmä</i>                       | Yliherkkyys <sup>(1)</sup>              | Yleinen         |
|   | Anafylaktoidinen reaktio <sup>(1)</sup> | Yleinen         |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>            | Ruokahalun lisääntyminen                | Yleinen         |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i>                       | Psykoottinen käytös                     | Yleinen         |
|   | Nukahtamisvaikeudet                     | Yleinen         |
| <i>Hermosto</i>                                 | Sekavuustila                            | Yleinen         |
|   | Tajunnanmenetys <sup>(2)</sup>          | Yleinen         |
|   | Pyörtyminen                             | Yleinen         |
|   | Vapina                                  | Yleinen         |
|   | Heitehuimaus                            | Yleinen         |
|   | Päänsärky                               | Yleinen         |
| <i>Silmät</i>                                   | Silmien ärsytys                         | Yleinen         |
|   | Silmäluomien turvotus                   | Yleinen         |
|   | Silmien verekkyyys                      | Yleinen         |
| <i>Sydän</i>                                    | Bradykardia                             | Yleinen         |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | Nenäverenvuoto                          | Yleinen         |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                     | Ripuli                                  | Hyvin yleinen   |
|   | Vatsakipu                               | Yleinen         |
|   | Ylävatsakipu                            | Yleinen         |
|   | Pahoinvointi <sup>(1)</sup>             | Yleinen         |
|   | Oksentelu <sup>(1)</sup>                | Yleinen         |
|   | Refluksigastriitti                      | Yleinen         |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i>                 | Nokkosihottuma <sup>(1)</sup>           | Yleinen         |
|   | Liikahikoilu <sup>(1)</sup>             | Yleinen         |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>            | Nivelkipu                               | Yleinen         |
|   | Selkäkipu                               | Yleinen         |
|   | Nivelten jäykkyys                       | Yleinen         |
|   | Lihaskipu                               | Yleinen         |
|   | Raajakipu                               | Yleinen         |

| <b>Elinjärjestelmäluokka</b>                         | <b>Haittavaikutus</b>                           | <b>Yleisyys</b> |
|--|---|-----------------|
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i>                       | Akuutti munuaisten vajaatoiminta <sup>(2)</sup> | Yleinen         |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Kuume <sup>(1)</sup>                            | Hyvin yleinen   |
|  | Katetrikohdan kipu                              | Yleinen         |
|  | Vilunväristykset <sup>(1)</sup>                 | Yleinen         |
|  | Lämmön tunne <sup>(1)</sup>                     | Yleinen         |
|  | Uupumus   | Yleinen         |
|  | Huonovointisuus <sup>(1)</sup>                  | Yleinen         |
| <i>Tutkimukset</i>                                   | Painonnousu                                     | Hyvin yleinen   |
| <i>Vammat ja myrkytykset</i>                         | Toimenpiteeseen liittyvä päänsärky              | Yleinen         |

<sup>(1)</sup> Seuraavan kuvauksen mukaiseen infuusioon liittyvään reaktioon liitetyt suositellut termit

<sup>(2)</sup> Seuraavan kuvauksen mukaiset valikoidut haittavaikutukset

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infuusioon liittyvä reaktio*

Infuusioon liittyviä reaktioita (mukaan lukien yliherkkyys, pahoinvointi, oksentelu, kuume, vilunväristykset, lämmön tunne, huonovointisuus, nokkosihottuma, anafylaktoidinen reaktio ja hyperhidroosi) raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa 9 %:lla potilaista (3 potilaalla 33:sta). Kaikki reaktiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita eikä yhtäkään raportoitu vakavana haittavaikutuksena. Kaikki potilaat, joilla esiintyi infuusioon liittyviä reaktioita, toipuivat niistä.

#### *Akuutti munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisissä tutkimuksissa yhdellä potilaalla esiintyi munuaisten äkillistä vajaatoimintaa, jonka arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimushoitoon. Akuutti munuaisten vajaatoiminta oli vaikeusasteeltaan keskivaikea, ja tutkimushoito keskeytettiin väliaikaisesti sen vuoksi. Potilas toipui täysin 3 kuukauden kuluessa. Samanaikaisen pitkäaikaisen suuriannoksisen ibuprofeenihoidon todettiin lisäksi mahdollisesti vaikuttaneen tähän tapahtumaan.

#### *Tajunnanmenetys*

Yhdellä potilaalla ilmoitettiin esiintyneen tajunnanmenetys, joka arvioitiin tutkimushoitoon liittyväksi. Potilas tuli tajuihinsa muutaman sekunnin kuluttua. Potilas sai keittosuolaliuosta sairaalassa, ja hänet kotiutettiin 6 tunnin tarkkailun jälkeen.

Samalla potilaalla ilmeni myöhemmin epileptiakohtauksia, joita ei pidetty hoitoon liittyvinä.

### Pediatriset potilaat

Velmanaasi alfan turvallisuusprofiili kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana lapsia ja nuoria, oli samanlainen kuin aikuispotilailla havaittu turvallisuusprofiili. Alfa-mannosidoosia sairastavista ja velmanaasi alfaa saaneista potilaista kaikkiaan 58 % (19 potilasta 33:sta) oli kliinisissä tutkimuksissa 6–17-vuotiaita tutkimuksen alkaessa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Velmanaasi alfan yliannostuksesta ei ole kokemusta. Velmanaasi alfan suurin annos kliinisissä tutkimuksissa oli kerralla annettu 100 yksikköä/kg (vastaa suunnilleen 3,2 mg:aa/kg). Tämän suuren annoksen infuusion aikana yhdellä potilaalla havaittiin lievää, lyhytkestoista kuumetta (kesto 5 tuntia). Hoitoa tähän ei annettu.

Haittavaikutusten hoito, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit.

ATC-koodi: A16AB15.

#### Vaikutusmekanismi

Lamzede-valmisteeseen vaikuttava aine, velmanaasi alfa, on ihmisen luontaisen entsyymin, alfa-mannosidaasin, rekombinantti muoto. Tämän monomeerisen proteiinin aminohappojakso on identtinen ihmisen luontaisen alfa-mannosidaasin kanssa.

Velmanaasi alfa on tarkoitettu täydentämään luonnollista alfa-mannosidaasia tai korvaamaan se. Alfa-mannosidaasi on entsyymi, joka katalysoi risteytettyjen ja kompleksisten, runsaasti mannoosia sisältävien oligosakkaridien sekventiaalista hajoamista lysosomissa, mikä vähentää kertyneiden runsaasti mannoosia sisältävien oligosakkaridien määrää.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kaikkiaan 33 potilasta (20 miespuolista ja 13 naispuolista, joiden ikä vaihteli välillä 6–35 vuotta) altistettiin velmanaasi alfalle viidessä kliinisessä tutkimuksessa. Potilaiden diagnosointiperusteena oli alfa-mannosidaasin aktiivisuus < 10 % veren leukosyyteissä esiintyvistä normaalista aktiivisuudesta. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli kaikkein vakavin nopeasti etenevä fenotyyppi (tilan huononeminen 1 vuoden sisällä ja vaikutus keskushermostoon). Tutkimukseen otettiin näiden kriteerien perusteella potilaita, joilla sairaus oli vaikeusasteeltaan lievä tai keskivaikea. Tutkimusryhmän sisällä sairauden vaikeusaste oli heterogeeninen siten, että potilaat pystyivät suorittamaan kestävyystestejä, ja sairauden kliiniset ilmentymät ja puhkeamisikä vaihtelivat suuresti.

Hoidon kokonaisvaikutuksia arvioitiin seuraavilla osa-alueilla: farmakodynaamikka (seerumin oligosakkaridien väheneminen), funktionaalinen (kolmen minuutin portaidennousutesti (3MSCT), kuuden minuutin kävelytesti (6MWT) ja nopea vitaalikapasiteetti (FVC) % ennustearvosta) ja elämänlaatu (Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Disability-indeksi (DI) sekä CHAQ-VAS-kipu (Visual Analogue Scale)).

rhLAMAN-05-tutkimuksessa, joka oli faasin 3 pivotaalinen kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehty monikeskustutkimus, tutkittiin velmanaasi alfan toistuvan annostelun tehoa ja turvallisuutta annoksella 1 mg/kg kerran viikossa infuusiona laskimoon 52 viikon ajan. Tutkimukseen otettiin kaikkiaan 25 potilasta, joista 12 oli pediatria tutkimushenkilöitä (ikä: 6–17 vuotta; keskiarvo: 10,9 vuotta) ja 13 aikuispotilaita (ikä: 18–35 vuotta; keskiarvo: 24,6). Yhtä lukuun ottamatta nämä potilaat eivät olleet aiemmin saaneet velmanaasi alfa -hoitoa. Kaikkiaan 15 potilasta (7 pediatria potilasta ja 8 aikuista) sai vaikuttavaa hoitoa ja 10 potilasta (5 pediatria potilasta ja 5 aikuista) sai lumelääkettä. Tulokset (seerumin oligosakkaridipitoisuudet, 3MSCT, 6MWT ja FVC %) esitetään taulukossa 2. Tutkimuksessa osoitettiin farmakodynaaminen vaikutus, johon sisältyi tilastollisesti merkitsevä seerumin oligosakkaridien vähenemä verrattuna lumelääkkeeseen. Alle 18 vuoden ikäisten potilaiden tulokset osoittivat tilanteen kohentumista. Yli 18 vuoden ikäisten potilaiden tulokset osoittivat tilanteen vakaantumista. Useimpien kliinisten päätapahtumien kohdalla havaittu numeerinen etu lumelääkkeeseen verrattuna (2–8 %) tarkastellun vuoden aikana saattaa viitata velmanaasi alfan kykyyn hidastaa olemassa olevan sairauden etenemistä.

**Taulukko 2: Lumelääkekontrolloidusta, kliinisestä rhLAMAN-05-tutkimuksesta saadut tulokset (lähdetiedot: rhLAMAN-05)**

| Potilaat   | Velmanaasi alfa -hoito<br>12 kuukauden ajan<br>(n = 15) |  | Hoito lumelääkkeellä<br>12 kuukauden ajan<br>(n = 10)   |  | Velmanaasi<br>alfa<br>vs. lumelääke |
|--|---|--|---|--|-------------------------------------|
|  | Lähtötilanne<br>todellinen<br>arvo<br>Keskiarvo<br>(SD) | Absoluuttinen<br>muutos<br>lähtötilanteesta<br>Keskiarvo | Lähtötilanne<br>todellinen<br>arvo<br>Keskiarvo<br>(SD) | Absoluuttinen<br>muutos<br>lähtötilanteesta<br>Keskiarvo | Korjattu<br>keskiero                |
| <b>Seerumin oligosakkaridipitoisuus (µmol/l)</b> |   |  |   |  |                                     |
| <b>Kaikki<sup>(1)</sup></b>                      | 6,8 (1,2)   | -5,11  | 6,6 (1,9)   | -1,61  | -3,50                               |
| [95 %:n CI]                                      |   | [-5,66; -4,56]   |   | [-2,28; -0,94]   | [-4,37; -2,62]                      |
| p-arvo   |   |  |   |  | p < 0,001                           |
| < 18 vuotta <sup>(2)</sup>                       | 7,3 (1,1)   | -5,2 (1,5)   | 6,0 (2,4)   | -0,8 (1,7)   | -                                   |
| ≥ 18 vuotta <sup>(2)</sup>                       | 6,3 (1,1)   | -5,1 (1,0)   | 7,2 (1,0)   | -2,4 (1,4)   | -                                   |
| <b>3MSCT (porrasta/min)</b>                      |   |  |   |  |                                     |
| <b>Kaikki<sup>(1)</sup></b>                      | 52,9 (11,2)   | 0,46   | 55,5 (16,0)   | -2,16  | 2,62                                |
| [95 %:n CI]                                      |   | [-3,58; 4,50]  |   | [-7,12; 2,80]  | [-3,81; 9,05]                       |
| p-arvo   |   |  |   |  | p = 0,406                           |
| < 18 vuotta <sup>(2)</sup>                       | 56,2 (12,5)   | 3,5 (10,0)   | 57,8 (12,6)   | -2,3 (5,4)   | -                                   |
| ≥ 18 vuotta <sup>(2)</sup>                       | 50,0 (9,8)  | -1,9 (6,7)   | 53,2 (20,1)   | -2,5 (6,2)   | -                                   |
| <b>6MWT (metriä)</b>                             |   |  |   |  |                                     |
| <b>Kaikki<sup>(1)</sup></b>                      | 459,6 (72,26)   | 3,74   | 465,7 (140,5)   | -3,61  | 7,35                                |
| [95 %:n CI]                                      |   | [-20,32; 27,80]  |   | [-33,10; 25,87]  | [-30,76; 45,46]                     |
| p-arvo   |   |  |   |  | p = 0,692                           |
| < 18 vuotta <sup>(2)</sup>                       | 452,4 (63,9)  | 12,3 (43,2)  | 468,8 (79,5)  | 3,6 (43,0)   | -                                   |
| ≥ 18 vuotta <sup>(2)</sup>                       | 465,9 (82,7)  | -2,5 (50,4)  | 462,6 (195,1)   | -12,8 (41,6)   | -                                   |
| <b>FVC (% ennustearvosta)</b>                    |   |  |   |  |                                     |
| <b>Kaikki<sup>(1)</sup></b>                      | 81,67 (20,66)   | 8,20   | 90,44 (10,39)   | 2,30   | 5,91                                |
| [95 %:n CI]                                      |   | [1,79; 14,63]  |   | [-6,19; 10,79]   | [-4,78; 16,60]                      |
| p-arvo   |   |  |   |  | P = 0,278                           |
| < 18 vuotta <sup>(2)</sup>                       | 69,7 (16,8)   | 14,2 (8,7)   | 88,0 (10,9)   | 8,0 (4,2)  | -                                   |
| ≥ 18 vuotta <sup>(2)</sup>                       | 93,7 (17,7)   | 2,2 (7,2)  | 92,4 (10,8)   | -2,8 (15,5)  | -                                   |

<sup>(1)</sup> Kaikki: tässä esitetään korjattu keskimuutos ja korjattu keskiero ANCOVA-mallin mukaan arvioituina

<sup>(2)</sup> Iän mukaan: tässä esitetään korjaamaton keskiarvo ja keskihajonta (SD).

Velmanaasi alfan pitkäaikaistehoa ja -turvallisuuksia tutkittiin kontrolloimattomassa, avoimessa faasin 3 kliinisessä rhLAMAN-10-tutkimuksessa 33 potilaalla (19 pediatria ja 14 aikuispotilasta, jotka olivat hoidon alussa 6–35-vuotiaita), jotka olivat aiemmin osallistuneet velmanaasi alfa -tutkimuksiin. Kaikista velmanaasi alfa -tutkimuksista saadut kumulatiiviset tietokannat yhdistettiin integroiduksi tietokannaksi. Seerumin oligosakkaridipitoisuuksissa, 3MSCT-tuloksissa, keuhkotoiminnassa, seerumin IgG-pitoisuuksissa ja EQ-5D-5L (Euro Quality of Life-5 Dimensions) -tuloksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevää kohenemistä ajan myötä aina viimeiseen havainnointiin asti (taulukko 3). Velmanaasi alfan vaikutukset olivat ilmeisempiä alle 18-vuotiailla potilailla.



**Taulukko 3: Kliinisten päätetapahtumien muutos lähtötilanteesta viimeiseen havainnointiin rhLAMAN-10-tutkimuksessa (tietojen lähde: rhLAMAN-10)**

| Parametri                                      | Potilaat<br>n=33 | Lähtötilanne<br>todellinen<br>arvo<br>Keskiarvo<br>(SD) | Viimeinen<br>havainnointi<br>Muutos (%)<br>lähtötilanteesta<br>(SD) | p-arvo<br>[95 %:n CI]     |
|--|------------------|---|---|---------------------------|
| Seerumin oligosakkaridi-<br>pitoisuus (µmol/l) | Kaikki           | 6,90<br>(2,30)  | -62,8<br>(33,61)  | < 0,001<br>[-74,7; -50,8] |
| 3MSCT (porrasta/min)                           | Kaikki           | 53,60<br>(12,53)  | 13,77<br>(25,83)  | 0,004<br>[4,609; 22,92]   |
| 6MWT (metriä)                                  | Kaikki           | 466,6<br>(90,1)   | 7,1<br>(22,0)   | 0,071<br>[-0,7; 14,9]     |
| FVC (% ennustearvosta)                         | Kaikki           | 84,9<br>(18,6)  | 10,5<br>(20,9)  | 0,011<br>[2,6; 18,5]      |

Tiedot viittaavat siihen, että velmanaasi alfa -hoidon hyödylliset vaikutukset vähenevät tautitaakan kasvun ja sairauteen liittyvien hengitystieinfektioiden lisääntymisen myötä.

Usealla osa-alueella vasteen saaneiden post hoc -analyysin tulokset tukevat pitemmän velmanaasi alfa -hoidon hyötyä: 87,9 % tutkimushenkilöistä oli saanut vasteen vähintään kahdella osa-alueella viimeisessä havainnoinnissa (taulukko 4).

**Taulukko 4: Usealla osa-alueella vasteen saaneiden analyysi: MCID<sup>(1)</sup>-vasteet päätepisteissä eri osa-alueilla (tietojen lähde: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)**

| Osa-alue                                       | Kriteeri                      | Vasteet                     |                  |                                      |
|--|-------------------------------|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|
|  |                               | rhLAMAN-05-tutkimus<br>n=25 |                  | rhLAMAN-10<br>-tutkimus<br>n=33      |
|  |                               | Lumelääke<br>12 kk          | Lamzede<br>12 kk | Lamzede<br>Viimeinen<br>havainnointi |
| Farmakodynaaminen                              | Oligosakkaridit               | 20,0 %                      | 100 %            | 91,0 %                               |
| <b>Farmakodynaamisen osa-<br/>alueen vaste</b> | <b>Oligosakkaridit</b>        | <b>20,0 %</b>               | <b>100 %</b>     | <b>91,0 %</b>                        |
| Funktionaalinen                                | 3MSCT                         | 10,0 %                      | 20,0 %           | 48,5 %                               |
|  | 6MWT                          | 10,0 %                      | 20,0 %           | 48,5 %                               |
|  | FVC (%)                       | 20,0 %                      | 33,3 %           | 39,4 %                               |
| <b>Funktionaalisen osa-alueen<br/>vaste</b>    | <b>Yhdistetty</b>             | <b>30,0 %</b>               | <b>60,0 %</b>    | <b>72,7 %</b>                        |
| Elämänlaatu                                    | CHAQ-DI                       | 20,0 %                      | 20,0 %           | 42,2 %                               |
|  | CHAQ-VAS                      | 33,3 %                      | 40,0 %           | 45,5 %                               |
| <b>Elämänlaadun osa-alue</b>                   | <b>Yhdistetty</b>             | <b>40,0 %</b>               | <b>40,0 %</b>    | <b>66,7 %</b>                        |
| <b>Kokonaisvaste</b>                           | <b>Kolme osa-<br/>aluetta</b> | <b>0</b>                    | <b>13,3 %</b>    | <b>45,5 %</b>                        |
|  | <b>Kaksi osa-<br/>aluetta</b> | <b>30,0 %</b>               | <b>73,3 %</b>    | <b>42,4 %</b>                        |
|  | <b>Yksi osa-<br/>alue</b>     | <b>30,0 %</b>               | <b>13,3 %</b>    | <b>9,1 %</b>                         |
|  | <b>Ei osa-<br/>alueita</b>    | <b>40,0 %</b>               | <b>0</b>         | <b>3,0 %</b>                         |

<sup>(1)</sup> MCID: pienin kliinisesti merkittävä ero (minimal clinically important difference)

## Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla (19 potilasta 33:sta) ja aikuispotilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatu näyttö tukee velmanaasi alfan käyttöä 6–17-vuotiaiden ikäryhmässä. Kliinisiä tietoja alle 6-vuotiaiden lasten osalta ei ole saatavissa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Lamzede-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilaryhmän hoidossa alfa-mannosidoosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Alfa-mannosidoosia sairastavilla potilailla ei ollut ilmeisiä sukupuolesta riippuvia farmakokineettisiä eroja.

### Imeytyminen

Lamzede annetaan infuusiona laskimoon. Vakaassa tilassa infuusion viikoittaisen annon (1 mg velmanaasi alfaa painokiloa kohden) jälkeen huippupitoisuus plasmassa oli noin 8 µg/ml (keskiarvo), ja se saavutettiin 1,8 tunnin kuluttua annon aloittamisesta, vastaten infuusion keston keskiarvoa.

### Jakautuminen

Kuten on odotettavaa tämän kokoisen proteiinin kohdalla, vakaan tilan jakautumistilavuus oli pieni (0,27 l/kg), mikä osoittaa jakautumista vain plasmassa. Velmanaasi alfan puhdistuma plasmasta (keskiarvo 6,7 ml/h/kg) on johdonmukainen velmanaasi alfan nopean, mannoosireseptorien kautta tapahtuvan soluunoton kanssa.

### Biotransformaatio

Velmanaasi alfan aineenvaihduntareitin ennakoidaan olevan samanlainen kuin muilla luontaisilla proteiineilla, jotka hajoavat pieniksi peptideiksi ja lopulta aminohapoiksi.

### Eliminaatio

Infuusion loputtua velmanaasi alfan pitoisuudet plasmassa pienenevät kaksivaiheisella tavalla siten, että terminaalisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo oli noin 30 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Velmanaasi alfa osoitti lineaarista (ts. ensimmäisen asteen) farmakokineettistä profiilia, ja  $C_{\max}$  ja AUC suurenivatsuhteellisesti annokseen verrattuna annosten ollessa välillä 0,8–3,2 mg/kg (vastaten 100 U/kg).

### Eritisryhmät

Velmanaasi alfa on proteiini, ja sen arvellaan hajoavan aineenvaihdunnassa aminohapoiksi. Proteiinit, jotka ovat suurempia kuin 50 000 Da, kuten esimerkiksi velmanaasi alfa, eivät poistu munuaisten kautta. Tästä johtuen maksan ja munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan velmanaasi alfan farmakokinetiikkaan. Koska Euroopassa ei ole tavattu yli 41-vuotiaita potilaita, tarkoituksenmukaista käyttöä iäkkäille potilaille ei oleteta olevan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toksisuutta nuorilla yksilöillä sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti  
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Mannitoli  
Glysiini

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

#### Käyttökuntoon saatettu infuusioneste, liuos

Valmisteen on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2 - 8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja säilytysaika saa normaalisti olla enintään 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C).  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.  
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on bromobutyylikumitulppa, alumiinitiviste ja polypropeenista valmistettu repäisykorkki.  
Kukin injektiopullo sisältää 10 mg velmanaasi alfaa.

Pakkauskoot: 1, 5 tai 10 injektiopulloa/kotelo.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lamzede edellyttää käyttökuntoon saattamista ja se on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon.

Kukin injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

#### Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen ja antoon

Vain terveydenhuollon ammattilainen saa saattaa Lamzeden käyttökuntoon ja antaa sen potilaalle.

Käyttöönvalmistuksen aikana on noudatettava aseptista tekniikkaa. Käyttöönvalmistuksen aikana ei saa käyttää suodatinneuloja.

- a) Käytettävien injektiopullojen lukumäärä lasketaan yksittäisen potilaan painon perusteella. Suositeltu annos, 1 mg/kg, määritetään seuraavan laskukaavan avulla:
- potilaan paino (kg)  $\times$  annos (mg/kg) = potilasannos (mg:na)
  - potilasannos (mg:na) jaettuna 10 mg:n injektiopullolla (yhden injektiopullon sisältö) = käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen lukumäärä. Jos laskettujen injektiopullojen lukumäärä ei ole tasaluku, se on pyöristettävä seuraavaan kokonaislukuun.
  - Tarvittava määrä injektiopulloja otetaan jääkaapista noin 30 minuuttia ennen käyttökuntoon saattamista. Injektiopullojen on annettava lämmitä ympäristön lämpötilaan (15 °C–25 °C) ennen käyttökuntoon saattamista.
- Kukin injektiopullo saatetaan käyttökuntoon injektioimalla 5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä hitaasti kunkin injektiopullon seinän sisäpintaan. Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa. Potilaalle saa antaa vain suositeltua annosta vastaavan määrän.
- Esimerkki:
- Potilaan paino (44 kg)  $\times$  annos (1 mg/kg) = potilasannos (44 mg)
  - 44 mg jaettuna 10 mg:n injektiopullolla = 4,4 injektiopulloa, joten käyttökuntoon on saatettava 5 injektiopulloa.
  - Käyttökuntoon saatetusta kokonaismäärästä annetaan vain 22 ml (vastaa 44 mg:aa).
- b) Kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon injektiopullossa lisäämällä siihen injektioneiteisiin käytettävää vettä tippa kerrallaan hitaasti pullon seinämään, ei suoraan kylmäkuivatun kuiva-aineen päälle. Vaahtoamisen minimoimiseksi on injektioneiteisiin käytettävän veden voimakasta työntämistä ruiskusta kuiva-aineen päälle vältettävä. Käyttökuntoon saatettujen injektiopullojen on annettava odottaa pöydällä noin 5–10 minuuttia. Sen jälkeen jokaista injektiopulloa kallistellaan ja pyöritellään varovaisesti 15–20 sekunnin ajan liukenemisprosessin tehostamiseksi. Injektiopulloa ei saa kääntää ylösalaisin, kieputtaa voimakkaasti eikä ravistaa.
- c) Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on välittömästi tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen on oltava kirkasta, **eikä sitä saa käyttää, jos siinä havaitaan läpinäkymättömiä hiukkasia tai jos liuoksessa on värimuutoksia.** Lääkevalmisteen luonteen vuoksi käyttökuntoon saatetussa liuoksessa voi joskus esiintyä joitakin proteiinipitoisia hiukkasia ohuiden, valkoisten säikeiden tai läpikuultavien kuitujen muodossa; nämä poistuvat liuoksesta in-line-suodattimen avulla infuusion aikana (ks. alakohta e).
- d) Käyttökuntoon saatettu liuos vedetään hitaasti ja varovasti kustakin injektiopullosta välttäen vaahdon muodostumista ruiskuun. Jos liuoksen tilavuus ylittää ruiskun tilavuuden, on valmistettava tarvittava määrä ruiskuja, jotta ruisku voidaan vaihtaa nopeasti uuteen infuusion aikana.
- e) Käyttövalmiiksi valmistettu liuos annetaan potilaalle käyttäen infuusiovälineistöä, johon kuuluu pumppu ja vain vähän proteiineja sitova 0,22  $\mu\text{m}$ :n kiinteä (in-line) suodatin. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon mukaan ja infuusion antamisen on kestävä vähintään 50 minuuttia. Potilaille, joiden paino on alle 18 kg ja jotka saavat käyttökuntoon valmistettua liuosta alle 9 ml, infuusionopeus on laskettava niin, että infuusioaika on  $\geq 50$  minuuttia. Suurin sallittu infuusionopeus on 25 ml/tunti (ks. kohta 4.2). Infuusioaika voidaan laskea seuraavasta taulukosta:

| Potilaan paino (kg) | Annos (ml) | Suurin sallittu infuusio-nopeus (ml/h) | Pienin sallittu infuusio-aika (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                                  |

| Potilaan paino (kg) | Annos (ml) | Suurin sallittu infuusio-nopeus (ml/h) | Pienin sallittu infuusio-aika (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                                 |

| Potilaan paino (kg) | Annos (ml) | Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h) | Pienin sallittu infuusio-aika (min) |
|---------------------|------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 51                  | 25,5       | 25                                    | 61                                  |
| 52                  | 26         | 25                                    | 62                                  |

| Potilaan paino (kg) | Annos (ml) | Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h) | Pienin sallittu infuusio-aika (min) |
|---------------------|------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 99                  | 49,5       | 25                                    | 119                                 |

- f) Viimeisen ruiskun tyhjennyttyä annosteluruisku vaihdetaan 20 ml:n ruiskuun, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektioainetta. 10 ml injektioainetta annetaan infuusiojärjestelmän kautta, jotta letkuun jäänyt osuus Lamzede-valmistetta saadaan infusoitua potilaaseen.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

#### 8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

#### 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23/03/2018

#### 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### • **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### • **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä.

| <b>Kuvaus</b>  | <b>Määräaika</b>  |
|--|---|
| Lamaze-hoidon pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen hankkimiseksi ja koko alfa-mannosidoosipopulaation kuvailemiseksi, mukaan lukien kliinisten ilmenemismuotojen vaihtelu, sairauden eteneminen ja luonnollinen kulku, myyntiluvan haltijan on toimitettava soveltuvasta alfa-mannosidoosia sairastavien potilaiden rekisteristä saatuihin tietoihin perustuvan tutkimuksen tulokset. | Vuosittaiset selvitykset on toimitettava osana vuosittaista uudelleenarviointia |
| Pediatriinen tutkimus rhLAMAN-08. 24 kk kestävä avoin faasin II monikeskustutkimus, jossa tutkitaan toistuvan annoksen velmanaasi alfan (ihmisen alfa-mannosidaasin rekombinantti muoto) turvallisuutta ja tehoa < 6-vuotiailla alfa-mannosidoosia sairastavilla pediatriisilla potilailla.  | Lopullinen tutkimusraportti: marraskuu 2020                                     |

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lamzede 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
velmanaasi alfa

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 10 mg velmanaasi alfaa.  
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa (10 mg / 5 ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Dinatriumfosfaattidihydraatti  
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Mannitoli  
Glysiini

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
1 injektiopullo  
5 injektiopulloa  
10 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käyttövalmiiksi saatettua liuosta pitää säilyttää jääkaapissa korkeintaan 24 tunnin ajan.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lamzede 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
velmanaasi alfa  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 mg velmanaasi alfa

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Lamzede 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten velmanaasi alfa**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lamzede on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Lamzedeä käytetään
3. Miten Lamzedeä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lamzeden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lamzede on ja mihin sitä käytetään**

Lamzede sisältää vaikuttavana aineena velmanaasi alfaa, joka kuuluu entsyymikorvaushoitoihin käytettävien lääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään lievää tai keskivaikeaa alfa-mannosidoosia sairastavien potilaiden hoitoon. Sitä annetaan sairauden muiden kuin neurologisten oireiden hoitoon.

Alfa-mannosidoosi on harvinainen perinnöllinen sairaus, joka johtuu alfa-mannosidaasi-nimisen entsyymin riittämättömyydestä tai puuttumisesta. Tätä entsyymiä tarvitaan elimistössä hajottamaan eräitä sokeriyhdisteitä ("runsaasti mannoosia sisältävä oligosakkaridi" -nimisiä aineita). Kun tämä entsyymi puuttuu tai ei toimi kunnolla, näitä sokeriyhdisteitä kertyy solujen sisään aiheuttaen sairauden löydökset ja oireet. Tämän sairauden tyypillisiä ilmentymiä ovat erikoislaatuiset kasvopiirteet, älyllinen kehitysvammaisuus, liikkeen hallinnan vaikeudet, heikentynyt kuulo ja puhevaikeudet, tiheästi toistuvat infektiot, luuston häiriöt ja lihaskipu ja -heikkous.

Velmanaasi alfa on suunniteltu korvaamaan puuttuva entsyymi (alfa-mannosidaasi) potilailla, jotka sairastavat alfa-mannosidoosia. Tämä lääke voi lieventää sairauden oireita.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Lamzedeä käytetään**

**Lamzedeä ei pidä käyttää:**

- jos olet allerginen velmanaasi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin Lamzedeä käytetään.



Jos saat Lamzede-hoitoa, sinulla saattaa ilmetä haittavaikutuksia lääkkeen antamiseen käytetyn tiputuksen (infuusion) aikana tai välittömästi sen jälkeen (ks. kohta 4). Tämä on **infuusioon liittyvä reaktio**, joka voi toisinaan olla vakava.

- Infuusioon liittyviä reaktioita ovat mm. heitehuimaus, päänsärky, pahoinvointi, matala verenpaine, väsymys ja kuume. Jos havaitset infuusioon liittyvän reaktion, **sinun on kerrottava siitä välittömästi lääkärille**.
- Jos sinulla on infuusioon liittyvä reaktio, sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä sen hoitamiseen tai uusien reaktioiden ehkäisemiseen. Näitä lääkkeitä voivat olla mm. allergioiden hoidossa käytettävät lääkkeet (antihistamiinit), kuumelääkkeet (antipyreetit) ja tulehduksen hoidossa käytettävät lääkkeet (kortikosteroidit).
- Jos infuusioon liittyvä reaktio on vakava, lääkäri lopettaa välittömästi infuusion antamisen ja aloittaa asianmukaisen hoidon antamisen.
- Jos infuusioon liittyvät reaktiot ovat vakavia ja/tai tämä lääke ei tehoa, lääkäri määrää sinut verikokeeseen. Tuloksista selviää, onko elimistöössäsi vasta-aineita, jotka saattavat vaikuttaa hoidon lopputulokseen.
- Vaikka sinulla olisi infuusioon liittyvä reaktio, useimmiten Lamzeden antamista voidaan kuitenkin jatkaa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Lamzede**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lamzedeä saa käyttää raskauden aikana vain silloin, kun se on lääketieteellisesti välttämätöntä. Ei tiedetä, kulkeutuuko velmanaasi alfa rintamaitoon. Lamzedeä voidaan käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Lamzedella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Lamzede sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Lamzedeä käytetään**

Tätä lääkettä saa käyttää ainoastaan alfa-mannosidoosin tai muiden samankaltaisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Tämän lääkkeen antajan on oltava terveydenhuollon ammattilainen.

### **Annostus**

Lamzeden suositeltu annos on 1 mg/painokilo annettuna kerran viikossa.

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Lamzedeä voidaan antaa lapsille ja nuorille samoina annoksina ja samalla antotiheydellä kuin aikuisille. Alle 6-vuotiaiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

### **Anto**

Lamzede toimitetaan injektio-pullossa infuusiokuiva-aineena, joka on ennen antamista sekoitettava valmiiksi injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

Kun lääke on sekoitettu valmiiksi, sitä annetaan sinulle vähintään 50 minuuttia kestävässä infuusiona (tippana) pumpun avulla laskimoon. Anto tapahtuu lääkärin valvonnassa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ilmenevät infuusion aikana tai pian sen jälkeen (”infuusion liittyvä reaktio”, ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet).

Lamzede-hoidon aikana sinulla voi ilmaantua joitakin seuraavista reaktioista:

##### **Vakavat haittavaikutukset**

**Yleiset** haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- tajunnanmenetyks (pyörtäminen, jota saattaa edeltää pyörrytyksen, huimauksen tai sekavuuden tunne)
- munuaisten äkillinen vajaatoiminta (munuaisvaiva, jolle on tyypillistä nesteen kertyminen elimistöön; jalkojen, nilkkojen tai jalkaterien turvotus; uneliaisuus; hengenahdistus tai uupumus)
- yliherkkyys ja vakava allerginen reaktio (oireita ovat mm. ihon paikallinen tai levinnyt kutina, huimaus, hengitysvaikeudet, rintakipu, maha-suolikanavan oireet kuten esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, ripuli tai suolistokipu sekä kurkun, kasvojen, huulten tai kielen turvotus).

**Jos sinulle ilmaantuu jokin yllä esitetystä reaktioista, ilmoita siitä heti lääkärille.**

##### **Muut haittavaikutukset**

**Hyvin yleiset** haittavaikutukset (voivat esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- painonnousu
- kuume/kehon lämpötilan nousu

**Yleiset** haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- sydämen harvalyöntisyys (bradykardia)
- psykoottinen käytös (psykkinen sairaus, johon liittyy aistiharhoja, vaikeus ajatella selkeästi, todellisuudentajun häiriintyminen ja ahdistuneisuus), nukahtamisvaikeudet
- sekava tila, pyörtäminen, vapina, heitehuimaus, päänsärky
- kipu suolistossa (vatsassa), ruoansulatuksen hapoista johtuva vatsan ärsytys (refluksigastriitti), pahoinvointi, oksentelu
- kipu infuusion antopaikassa, vilunväristykset, lämmön tunne, huonovointisuus, väsymys (uupumus)
- ihottuma (nokkosihottuma), liukahikoilu (hyperhidroosi)
- nenäverenvuoto
- nivelkipu, selkäkipu, nivelten jäykkyys, lihaskipu, raajakipu (kätet, jalkaterät)
- silmien ärsytys, silmäluomien turvotus, silmien punoitus
- ruokahalun lisääntyminen

##### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Lamzeden säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lääke on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käyttökuntoon saatettua liuosta saa säilyttää enintään 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa.

Tätä lääkettä ei saa käyttää, jos käyttökuntoon saatetussa liuoksessa havaitaan **läpinäkymättömiä hiukkasia tai värimuutoksia**.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Lamzede sisältää**

- Vaikuttava aine on velmanaasi alfa.  
Yksi injektiopullo sisältää 10 mg velmanaasi alfaa.  
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa (10 mg / 5 ml).
- Muut aineet ovat: dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, mannitoli ja glysiini.

### **Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Lamzede on valkoinen tai luonnonvalkoinen infuusiokuiva-aine, liuosta varten. Se toimitetaan lasisessa injektiopullossa.

Kukin kotelo sisältää 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

### **Valmistaja**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **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

**Danmark**  
Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**  
Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**  
Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

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

**France**  
Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

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

**Ísland**  
Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**  
Chiesi Farmaceutici 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

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

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

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

**Norge**  
Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

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

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

**România**  
Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**  
Chiesi Slovenija d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**  
Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**  
Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

**Sverige**  
Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom**  
Chiesi Ltd  
Tel: + 44 (0)161 488 5555

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

## Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille.

Lamzede edellyttää käyttökuntoon saattamista ja se on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon.

Kukin injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

### Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen ja antoon

Vain terveydenhuollon ammattilainen saa saattaa Lamzeden käyttökuntoon ja antaa sen potilaalle. Käyttöönvalmistuksen aikana on noudatettava aseptista tekniikkaa. Käyttöönvalmistuksen aikana ei saa käyttää suodatinneuloja.

- a) Käytettävien injektiopullojen lukumäärä lasketaan yksittäisen potilaan painon perusteella. Suositeltu annos, 1 mg/kg, määritetään seuraavan laskukaavan avulla:
- potilaan paino (kg) × annos (mg/kg) = potilasannos (mg:na)
  - potilasannos (mg:na) jaettuna 10 mg:n injektiopullolla (yhden injektiopullon sisältö) = käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen lukumäärä. Jos laskettujen injektiopullojen lukumäärä ei ole tasaluku, se on pyöristettävä seuraavaan kokonaislukuun.
  - Tarvittava määrä injektiopulloja otetaan jääkaapista noin 30 minuuttia ennen käyttökuntoon saattamista. Injektiopullojen on annettava lämmetä ympäristön lämpötilaan (15 °C–25 °C) ennen käyttökuntoon saattamista.

Kukin injektiopullo saatetaan käyttökuntoon injektioimalla 5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä hitaasti kukin injektiopullon seinän sisäpintaan. Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa. Potilaalle saa antaa vain suositeltua annosta vastaavan määrän.

Esimerkki:

- Potilaan paino (44 kg) × annos (1 mg/kg) = potilasannos (44 mg)
  - 44 mg jaettuna 10 mg:n injektiopullolla = 4,4 injektiopulloa, joten käyttökuntoon on saatettava 5 injektiopulloa.
  - Käyttökuntoon saatetusta kokonaismäärästä annetaan vain 22 ml (vastaa 44 mg:aa).
- b) Kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon injektiopullossa lisäämällä siihen injektioneiteisiin käytettävää vettä tippa kerrallaan hitaasti pullon seinämään, ei suoraan kylmäkuivatun kuiva-aineen päälle. Vaahtoamisen minimoimiseksi on injektioneiteisiin käytettävän veden voimakasta työntämistä ruiskusta kuiva-aineen päälle vältettävä. Käyttökuntoon saatettujen injektiopullojen on annettava odottaa pöydällä noin 5–10 minuuttia. Sen jälkeen jokaista injektiopulloa kallistellaan ja pyöritellään varovaisesti 15–20 sekunnin ajan liukenemisprosessin tehostamiseksi. Injektiopulloa ei saa kääntää ylösalaisin, kieputtaa voimakkaasti eikä ravistaa.
- c) Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on välittömästi tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen on oltava kirkasta, **eikä sitä saa käyttää, jos siinä havaitaan läpinäkymättömiä hiukkasia tai jos liuoksessa on värimuutoksia.** Lääkevalmisteen luonteen vuoksi käyttökuntoon saatetussa liuoksessa voi joskus esiintyä joitakin proteiinipitoisia hiukkasia ohuiden, valkoisten säikeiden tai läpikuultavien kuitujen muodossa; nämä poistuvat liuoksesta in-line-suodattimen avulla infuusion aikana (ks. alakohta e).

- d) Käyttökuntoon saatettu liuos vedetään hitaasti ja varovasti kustakin injektiopullosta välttämättä vaahdon muodostumista ruiskuun. Jos liuoksen tilavuus ylittää ruiskun tilavuuden, on valmistettava tarvittava määrä ruiskuja, jotta ruisku voidaan vaihtaa nopeasti uuteen infuusion aikana.
- e) Käyttövalmiiksi valmistettu liuos annetaan potilaalle käyttäen infuusiövälineistöä, johon kuuluu pumppu ja vain vähän proteiineja sitova 0,22 µm:n kiinteä (in-line) suodatin. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon mukaan ja infuusion antamisen on kestettävä vähintään 50 minuuttia. Potilaille, joiden paino on alle 18 kg ja jotka saavat käyttökuntoon valmistettua liuosta alle 9 ml, infuusionopeus on laskettava niin, että infuusioaika on  $\geq 50$  minuuttia. Suurin sallittu infuusionopeus on 25 ml/tunti. Infuusioaika voidaan laskea seuraavasta taulukosta:

| Potilaan paino (kg) | Annos (ml) | Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h) | Pienin sallittu infuusioaika (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                                 |

| Potilaan paino (kg) | Annos (ml) | Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h) | Pienin sallittu infuusioaika (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                                |

| Potilaan paino (kg) | Annos (ml) | Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h) | Pienin sallittu infuusio-aika (min) |
|---------------------|------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 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                                  |

| Potilaan paino (kg) | Annos (ml) | Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h) | Pienin sallittu infuusio-aika (min) |
|---------------------|------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 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) Viimeisen ruiskun tyhjennyttyä annosteluruisku vaihdetaan 20 ml:n ruiskuun, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektionestettä. 10 ml injektionestettä annetaan infuusiojärjestelmän kautta, jotta letkuun jäänyt osuus Lamzede-valmistetta saadaan infusoitua potilaaseen.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.