

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lamzede 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg velmanas alfa\*.

Efter beredning innehåller lösningen 2 mg velmanas alfa per ml (10 mg/5 ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

\*Velmanas alfa framställs med rekombinant DNA-teknik i äggstocksceller från kinesisk hamster.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Enzymsättningsterapi för behandling av icke-neurologiska manifestationer hos patienter med lindrig till medelsvår alfa-mannosidos. Se avsnitt 4.4 och 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska övervakas av läkare med erfarenhet av att vårda patienter med alfa-mannosidos eller av att administrera andra enzymsättningsterapier (ERT) för lysosomala sjukdomar. Administrering av Lamzede ska utföras av hälso- och sjukvårdspersonal med kompetens att hantera ERT och medicinska akutsituationer.

#### Dosering

Rekommenderad dosregim är 1 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång i veckan genom intravenös infusion med kontrollerad hastighet. För infusionshastighet se avsnittet ”Administreringsätt”.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

##### *Äldre patienter*

Inga data finns tillgängliga och ingen relevant användning för äldre patienter finns beskrivet.

##### *Pediatrik population*

Ingen dosjustering krävs för den pediatrika populationen.

## Administreringsätt

Endast för intravenös infusion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Den beredda lösningen av Lamzede ska administreras med ett infusionsaggregat utrustat med en pump och ett inbyggt filter på 0,22 µm med låg proteinbindande egenskap. Infusionstiden ska beräknas individuellt med hänsyn till en maximal infusionshastighet på 25 ml/timme för att kontrollera proteinbelastningen. Infusionstiden ska vara minst 50 minuter. Långsammare infusionshastighet kan ordinerars om läkaren bedömer att det är kliniskt lämpligt, till exempel i början av behandlingen eller i händelse av tidigare förekomst av infusionsrelaterade reaktioner (IRR). För information om beräkning av infusionshastighet och infusionstid baserad på kroppsvikt se tabellen i avsnitt 6.6.

Patienten ska observeras för IRR under minst en timme efter infusion i enlighet med kliniska förhållanden och läkarens bedömning. Ytterligare anvisningar finns i avsnitt 4.4.

### **4.3 Kontraindikationer**

Svår allergisk reaktion mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Effekterna av behandling med velmanas alfa ska utvärderas regelbundet och utsättande av behandlingen ska övervägas om ingen tydlig nytta kan observeras.

I takt med den fortskridande ackumuleringen av skador i målorgan, blir det svårare för behandlingen att reversera skadan eller att leda till förbättring. Liksom med andra enzymsättningsterapier passerar velmanas alfa inte blod–hjärnbarriären. Behandlande läkare bör beakta att administrering av velmanas alfa inte påverkar de irreversibla komplikationerna (dvs. skelettdeformationer, dysostosis multiplex, neurologiska manifestationer och nedsatt kognitiv förmåga).

## Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter i kliniska studier. Lämplig medicinsk stödbehandling ska finnas lätt tillgänglig när velmanas alfa administreras. Om svåra allergiska eller anafylaktiska reaktioner inträffar rekommenderas att behandlingen med velmanas alfa avbryts omedelbart och att gällande standardrutiner för medicinsk akutbehandling följs.

## Infusionsrelaterad reaktion

Administrering av velmanas alfa kan resultera i en IRR, inklusive anafylaktoid reaktion (se avsnitt 4.8). IRR som observerades i kliniska studier av velmanas alfa karakteriserades av snabb symtomdebut och var av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Hanteringen av IRR bör baseras på reaktionens svårighetsgrad och omfattar sänkt infusionshastighet, behandling med läkemedel som antihistaminer, antipyretika och/eller kortikosteroider och/eller avbrytande och återupptagande av behandlingen med längre infusionstid. Förbehandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förhindra efterföljande reaktioner i de fall då symptomatisk behandling har krävts. Patienterna förmedicerades inte rutinmässigt före infusion av velmanas alfa i kliniska studier.

Vid symptom såsom angioödem (svullen tunga eller svalg), obstruktion i övre luftvägarna eller hypotoni under eller omedelbart efter infusion ska anafylaxi eller en anafylaktoid reaktion misstänkas. Vid sådana fall bör behandling med antihistamin och kortikosteroider lämpligen övervägas. I de svåraste fallen ska gällande standardrutiner för medicinsk akutbehandling följas.

Patienten bör hållas under observation för IRR under minst en timme efter infusionen i enlighet med den behandlande läkarens bedömning.

### Immunogenicitet

Antikroppar kan påverka vid de behandlingsrelaterade reaktioner som observerats vid användning av velmanas alfa. Vid utveckling av svåra IRR eller om behandlingseffekten minskar eller uteblir bör patienterna testas för förekomst av anti-velmanas alfa-antikroppar för vidare utvärdering av sambandet. Om patientens tillstånd förvärras under ERT bör man överväga att avbryta behandlingen.

Risk för immunogenicitet föreligger. I de kliniska studierna utvecklade 8 patienter av 33 (24 %) IgG-antikroppar mot velmanas alfa vid varierande tidpunkter under behandlingen. Ingen tydlig korrelation påvisades mellan antikropps-koncentrationer (velmanas alfa-IgG-antikropps-nivå) och minskad effekt eller förekomst av anafylaxi eller andra överkänslighetsreaktioner. Utvecklingen av antikroppar har inte visats påverka klinisk effekt eller säkerhet.

### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data från användning av velmanas alfa i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, foster-/neonatal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Eftersom velmanas alfa syftar till att normalisera alfa-mannosidos hos alfa-mannosidos-patienter ska Lamzede användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

### Amning

Det är okänt om velmanas alfa eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Absorptionen av eventuellt velmanas alfa från intagen mjölk hos det ammade barnet anses likväl vara minimal och därmed förväntas inga ogynnsamma effekter. Lamzede kan användas under amning.

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data som visar hur velmanas alfa påverkar fertiliteten. Djurstudier visar inte några tecken på försämrade fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Lamzede har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste observerade biverkningarna var viktökning (18 %), IRR (9 %), diarré (12 %), huvudvärk (9 %), artralgi (9 %), ökad aptit (6 %) och smärta i extremitet (6 %).

Alla dessa biverkningar ansågs vara icke-allvarliga. IRR inkluderar överkänslighet hos tre patienter och anafylaktoid reaktion hos en patient. Dessa reaktioner var icke-allvarliga och av mild till måttlig intensitet.

Totalt två allvarliga biverkningar (medvetlöshet hos en patient och akut njursvikt hos en annan patient) observerades. I båda fallen återhämtade sig patienterna utan följdtilstånd.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som speglar exponering hos 33 patienter behandlade med velmanas alfa i kliniska studier redovisas i tabell 1 nedan. Biverkningar klassificeras enligt organsystem och föredragen term enligt MedDRA-konventionen om frekvens. Frekvenser definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar rapporterade i kliniska studier hos patienter med alfa-mannosidos behandlade med velmanas alfa**

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet <sup>(1)</sup>	Vanliga
	Anafylaktoid reaktion <sup>(1)</sup>	Vanliga
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ökad aptit	Vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	Psykotiskt beteende	Vanliga
	Initial insomni	Vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Förvirring	Vanliga
	Medvetlöshet <sup>(2)</sup>	Vanliga
	Synkope	Vanliga
	Tremor	Vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga
<i>Ögon</i>	Ögonirritation	Vanliga
	Ögonlocksödem	Vanliga
	Okulär hyperemi	Vanliga
<i>Hjärtat</i>	Bradykardi	Vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Epistaxis	Vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré	Mycket vanliga
	Buksmärta	Vanliga
	Övre buksmärta	Vanliga
	Illamående <sup>(1)</sup>	Vanliga
	Kräkningar <sup>(1)</sup>	Vanliga
	Refluxgastrit	Vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Urtikaria <sup>(1)</sup>	Vanliga
	Hyperhidros <sup>(1)</sup>	Vanliga
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Artralgi	Vanliga
	Ryggsmärta	Vanliga
	Ledstelhet	Vanliga
	Myalgi	Vanliga
	Smärta i extremitet	Vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>	Akut njursvikt <sup>(2)</sup>	Vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Pyrex <sup>(1)</sup>	Mycket vanliga
	Smärta vid infusionsstället	Vanliga
	Frossbrytningar <sup>(1)</sup>	Vanliga
	Värmekänsla <sup>(1)</sup>	Vanliga
	Trötthet	Vanliga
	Sjukdomskänsla <sup>(1)</sup>	Vanliga
<i>Undersökningar</i>	Viktökning	Mycket vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Behandlingsrelaterad huvudvärk	Vanliga

<sup>(1)</sup> Föredragna termer bedömda som IRR enligt beskrivningen i nedanstående avsnitt

<sup>(2)</sup> Valda biverkningar enligt beskrivningen i nedanstående avsnitt

### Beskrivning av valda biverkningar

#### *Infusionsrelaterad reaktion*

IRR (inklusive överkänslighet, illamående, kräkningar, pyrex, frossbrytningar, värmekänsla, sjukdomskänsla, urtikaria, anafylaktoid reaktion och hyperhidros) rapporterades hos 9 % av patienterna (3 av 33 patienter) i kliniska studier. Samtliga var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och inga rapporterades som allvarliga biverkningar. Alla patienter som upplevde IRR återhämtade sig.

#### *Akut njursvikt*

I de kliniska studierna drabbades en patient av akut njursvikt som möjligen var relaterad till studiebehandlingen. Den akuta njursvikten var av måttlig svårighetsgrad och ledde till tillfällig utsättning av studiebehandlingen och fullständig återhämtning inom 3 månader. Samtidig långvarig behandling med höga doser av ibuprofen angavs som en potentiellt bidragande orsak till händelsen.

#### *Medvetlöshet*

Hos en patient rapporterades medvetlöshet med återhämtning efter några sekunder, som ansågs vara relaterad till studiebehandlingen. Patienten fick infusion med koksaltlösning på sjukhus och skrevs sedan ut efter 6 timmars observation.

Patienten fick senare epileptiska anfall som inte ansågs vara relaterade till behandlingen.

### Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för velmanas alfa i kliniska studier som inkluderade barn och ungdomar motsvarade den som observerades hos vuxna patienter. Totalt var 58 % av patienterna (19 av 33) med alfa-mannosidos som fick velmanas alfa i kliniska studier i åldern 6 till 17 år vid studiestart.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med velmanas alfa. Den maximala dosen av velmanas alfa i kliniska studier var en engångsadministrering av 100 enheter/kg (ungefär motsvarande 3,2 mg/kg). Under infusionen med denna högre dos observerades lindrig och kortvarig feber (5 timmar) hos en patient. Ingen behandling administrerades.

Information om hantering av biverkningar finns i avsnitt 4.4 och 4.8.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer.  
ATC-kod: A16AB15.

## Verkningsmekanism

Velmanas alfa, den aktiva substansen i Lamzede, är en rekombinant form av humant alfa-mannosidas. Aminosyrasekvensen av det monomera proteinet är identisk med det naturligt förekommande humana enzymet, alfa-mannosidas.

Velmanas alfa är avsett att komplettera eller ersätta naturligt alfa-mannosidas, ett enzym som katalyserar den sekventiella nedbrytningen av oligosackarider av hybridtyp och komplexa oligosackarider med högt mannosinnehåll i lysosomerna, vilket minskar mängden av ansamlade mannosrika oligosackarider.

## Klinisk effekt och säkerhet

Totalt 33 patienter (20 män och 13 kvinnor, i åldrar i intervallet från 6 till 35 år) exponerades för velmanas alfa i fem kliniska studier. Patienter diagnostiserades baserat på alfa-mannosidasaktivitet < 10 % av normal aktivitet i blodleukocyter. Patienter med den svåraste, snabbt progredierande fenotypen (med försämring inom ett år och engagemang av centrala nervsystemet) uteslöts. Baserat på detta kriterium rekryterades patienter med lindrig till medelsvår sjukdomsform och som uppvisade en heterogen svårighetsgrad men som fortfarande var i stånd till att utföra uthållighetstest samt hade stor variabilitet i kliniska manifestationer och debutåldrar.

Samlade effekter av behandling utvärderades för domänen farmakodynamik (minskning av oligosackarider i serum), funktion (det tre minuter långa trappstegstestet (3MSCT), det sex minuter långa gångtestet (6MWT) och forcerad vitalkapacitet (FVC) i procent av förväntat värde) och livskvalitet (frågeformuläret för bedömning av hälsa och funktionsförmåga hos barn (CHAQ) index för funktionshinder (DI) och CHAQ VAS pain (visuell analog skala)).

I den pivotala, dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade och parallellgrupperade fas 3-multicenterstudien rhLAMAN-05 undersöktes effekt och säkerhet vid upprepade administreringar av velmanas alfa under 52 veckor vid en dos på 1 mg/kg given en gång i veckan som intravenös infusion. Totalt rekryterades 25 patienter, inklusive 12 pediatrika försökspersoner (åldersintervall: 6 till 17 år, genomsnitt: 10,9 år) och 13 vuxna patienter (åldersintervall: 18 till 35 år, genomsnitt: 24,6). Alla utom en patient var behandlingsnaiva avseende velmanas alfa. Totalt 15 patienter (7 pediatrika och 8 vuxna) fick aktiv behandling och 10 patienter fick placebo (5 pediatrika och 5 vuxna). Resultaten (oligosackaridkoncentration i serum, 3MSCT, 6MWT och FVC %) redovisas i tabell 2. En farmakodynamisk effekt med statistiskt signifikant minskning av serumoligosackarider jämfört med placebo påvisades. De resultat som observerades hos patienter yngre än 18 år visade på en förbättring. Hos patienter äldre än 18 år har en stabilisering påvisats. Den numeriska förbättring av de flesta kliniska effektmåtten i förhållande till placebo (2 till 8 %) som observerades under observationsåret kan tyda på velmanas alfas förmåga att bromsa pågående sjukdomsprogression.

**Tabell 2: Resultat från den placebokontrollerade kliniska studien rhLAMAN-05 (källdata: rhLAMAN-05)**

	Behandling med velmanas alfa under 12 månader (n = 15)		Behandling med placebo under 12 månader (n = 10)		Velmanas alfa jämfört med placebo
Patienter	Verkligt värde vid baslinjen, medelvärde (SD)	Absolut förändring från baslinjen, medelvärde	Verkligt värde vid baslinjen, medelvärde (SD)	Absolut förändring från baslinjen, medelvärde	Justerad medelvärdeskillnad
<b>Oligosackaridkoncentration i serum (µmol/l)</b>					
<b>Totalt<sup>(1)</sup></b>	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95 % KI] p-värde		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p <0,001
<18 år <sup>(2)</sup>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 år <sup>(2)</sup>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
<b>3MSCT (steg/min)</b>					
<b>Totalt<sup>(1)</sup></b>	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95 % KI] p-värde		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p = 0,406
<18 år <sup>(2)</sup>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥18 år <sup>(2)</sup>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
<b>6MWT (meter)</b>					
<b>Totalt<sup>(1)</sup></b>	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95 % KI] p-värde		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p = 0,692
<18 år <sup>(2)</sup>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥18 år <sup>(2)</sup>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-
<b>FVC (% av förväntat)</b>					
<b>Totalt<sup>(1)</sup></b>	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95 % KI] p-värde		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p = 0,278
<18 år <sup>(2)</sup>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥18 år <sup>(2)</sup>	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	-

<sup>(1)</sup> För totalt: justerad medelvärdesförändring och justerad medelvärdeskillnad beräknad med ANCOVA-modell presenteras.

<sup>(2)</sup> Efter ålder: ojusterat medelvärde och SD presenteras.

Långvarig effekt och säkerhet för velmanas alfa undersöktes i den okontrollerade och öppna kliniska fas 3-studien rhLAMAN-10 med 33 patienter (19 pediatrika och 14 vuxna, från 6 till 35 år vid behandlingsstart) som tidigare deltagit i studier med velmanas alfa. En integrerad databas skapades genom att kumulativa databaser grupperades från alla studier med velmanas alfa. Statistiskt signifikanta förbättringar påvisades för oligosackaridnivåer i serum, 3MSCT, lungfunktion, serum-IgG



och EQ-5D-5L (EuroQoL i 5 dimensioner) över tid fram till den sista observationen (tabell 3). Effekterna av velmanas alfa var tydligare hos patienter som var yngre än 18 år.

**Tabell 3: Förändring av kliniska resultatmått från baslinjen till den sista observationen i studien rhLAMAN-10 (källdata: rhLAMAN-10)**

Parameter	Patienter n = 33	Verkligt värde vid baslinjen, medelvärde (SD)	Förändring i % från baslinjen till sista observation (SD)	p-värde [95 % KI]
<b>Oligosackaridkoncentration i serum (µmol/l)</b>	Totalt	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
<b>3MSCT (steg/min)</b>	Totalt	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
<b>6MWT (meter)</b>	Totalt	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
<b>FVC (% av förväntat)</b>	Totalt	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Data tyder på att de fördelaktiga effekterna av behandling med velmanas alfa avtar med ökad sjukdomsburda och sjukdomsrelaterade infektioner i andningssvägarna.

En multiparametrisk *post hoc*-responderanalys stöder nyttan av längre behandling med valmanas alfa hos 87,9 % av patienter som uppvisar svar (responders) i minst två domäner vid sista observationen (tabell 4).

**Table 4: Multiparametrisk responderanalys: MCID<sup>(1)</sup>-responderfrekvenser per effektmått och domän (källdata: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)**

Domän	Kriterium	Responderfrekvens		
		Studien rhLAMAN-05 n=25		Studien rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 månader	Lamzede 12 månader	Lamzede Sista observation
Farmakodynamik	Oligosackarider	20,0 %	100 %	91,0 %
<b>Svar farmakodynamisk domän</b>	<b>Oligosackarider</b>	<b>20,0 %</b>	<b>100 %</b>	<b>91,0 %</b>
Funktion	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
<b>Svar i funktionsdomän</b>	<b>Sammanlagt</b>	<b>30,0 %</b>	<b>60,0 %</b>	<b>72,7 %</b>
Livskvalitet	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
<b>QoL-domän</b>	<b>Sammanlagt</b>	<b>40,0 %</b>	<b>40,0 %</b>	<b>66,7 %</b>
<b>Totalt svar</b>	<b>Tre domäner</b>	<b>0</b>	<b>13,3 %</b>	<b>45,5 %</b>
	<b>Två domäner</b>	<b>30,0 %</b>	<b>73,3 %</b>	<b>42,4 %</b>
	<b>En domän</b>	<b>30,0 %</b>	<b>13,3 %</b>	<b>9,1 %</b>
	<b>Ingen domän</b>	<b>40,0 %</b>	<b>0</b>	<b>3,0 %</b>

<sup>(1)</sup> MCID: minsta kliniskt betydelsefulla skillnad

## Pediatriisk population

Användning av velmanas alfa i åldersgruppen 6 till 17 år stöds av evidens från kliniska studier med pediatriiska (19 av 33 patienter) och vuxna patienter. Inga kliniska data finns tillgängliga från barn yngre än 6 år.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Lamzede för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av alfa-mannosidos (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Det förekom inga tydliga könsskillnader vad gäller farmakokinetiken hos patienter med alfa-mannosidos.

### Absorption

Lamzede administreras genom intravenös infusion. Vid steady state efter infusion av 1 mg/kg velmanas alfa en gång i veckan var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen cirka 8 µg/ml och uppnåddes 1,8 timmar efter start av administrering, vilket motsvarar den genomsnittliga infusionstiden.

### Distribution

Som förväntat för ett protein av denna storlek var distributionsvolymen vid steady state låg (0,27 l/kg) vilket tyder på att distributionen är begränsad till plasma. Clearance av velmanas alfa från plasma (medelvärde 6,7 ml/timme/kg) motsvarar ett snabbt cellupptag av velmanas alfa via mannosreceptorer.

### Metabolism

Den metabola reaktionsvägen för velmanas alfa förväntas likna andra naturligt förekommande proteiner som bryts ned till små peptider och slutligen till aminosyror.

### Eliminering

Vid slutet av infusionen sjunker plasmakoncentrationer av velmanas alfa på ett bifasiskt sätt med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 30 timmar.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Velmanas alfa uppvisade en linjär (dvs. första ordningens) farmakokinetisk profil och  $C_{max}$  och AUC ökade proportionellt med dosen med doser från 0,8 till 3,2 mg/kg (motsvarande 25 och 100 enheter/kg).

### Särskilda patientgrupper

Velmanas alfa är ett protein och förväntas brytas ned metaboliskt till aminosyror. Proteiner som är större än 50 000 Da såsom velmanas alfa elimineras inte via njurarna. Som en konsekvens förväntas inte nedsatt lever- och njurfunktion påverka farmakokinetiken för velmanas alfa. Eftersom inga patienter äldre än 41 år har identifierats i Europa förväntas det inte föreligga någon relevant användning för äldre patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, juvenil toxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Dinatriumfosfatdihydrat  
Natriumdivätefosfatdihydrat  
Mannitol  
Glycin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

#### Beredd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk hållbarhet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C. Från mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp av bromobutylgummi, en aluminiumförsegling och ett snäpplock av polypropen.  
Varje injektionsflaska innehåller 10 mg velmanas alfa.

Förpackningsstorlekar på 1, 5 eller 10 injektionsflaskor per kartong.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Lamzede kräver beredning och är endast avsett för intravenös infusion.  
Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

#### Anvisningar för beredning och administrering

Lamzede ska beredas och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.  
Aseptisk teknik ska användas vid beredning. Filternålar får inte användas vid beredning.

- a) Antalet injektionsflaskor som ska användas ska beräknas baserat på patientens individuella vikt. Rekommenderad dos på 1 mg/kg fastställs genom följande beräkning:
- Patientens vikt (kg)  $\times$  dos (mg/kg) = patientdos (i mg).
  - Patientdos (i mg) dividerad med 10 mg/injektionsflaska (innehåll i en injektionsflaska) = antal injektionsflaskor som ska beredas. Om det beräknade antalet injektionsflaskor inkluderar ett bråktal ska det avrundas uppåt till nästa heltal.
  - Cirka 30 minuter före beredning ska det erforderliga antalet injektionsflaskor tas ut från kylskåpet. Injektionsflaskorna ska uppnå rumstemperatur (mellan 15 °C och 25 °C) före beredning.
- Varje injektionsflaska bereds genom att 5 ml vatten för injektionsvätskor injiceras långsamt i varje injektionsflaska mot dess innervägg. Varje ml beredd lösning innehåller 2 mg velmanas alfa. Endast volymen som motsvarar den rekommenderade dosen ska administreras.
- Exempel:
- Patientens vikt (44 kg)  $\times$  dos (1 mg/kg) = patientdos (44 mg).
  - 44 mg dividerat med 10 mg/injektionsflaska = 4,4 injektionsflaskor och därför ska 5 injektionsflaskor beredas.
  - Av den totala beredda volymen ska endast 22 ml (motsvarande 44 mg) administreras.
- b) Pulvret ska beredas i injektionsflaskan genom långsam droppvis tillsats av vatten för injektionsvätskor på insidan av injektionsflaskan och inte direkt på det frystorkade pulvret. Undvik att trycka ut vattnet för injektionsvätskor med kraft från sprutan på pulvret för att minimera skumbildning. De beredda injektionsflaskorna ska stå på bordet i cirka 5-10 minuter. Därefter ska varje injektionsflaska lutas och rullas försiktigt under 15-20 sekunder för att pulvret ska lösas upp ordentligt. Injektionsflaskan ska inte vändas upp och ned, snurras eller skakas.
- c) En omedelbar visuell inspektion av lösningen för tecken på partiklar och missfärgning ska utföras efter beredning. Lösningen ska vara klar och den ska **inte användas om ogenomskinliga partiklar eller missfärgning observeras**. På grund av läkemedlets beskaffenhet kan den beredda lösningen ibland innehålla vissa proteinpartiklar i form av tunna vita trådar eller genomskinliga fibrer som kommer att avlägsnas av det inbyggda filtret vid infusion (se punkt e).
- d) Den beredda lösningen ska långsamt dras upp från varje injektionsflaska med varsamhet för att undvika skumbildning i sprutan. Om volymen av lösningen överstiger sprutans kapacitet ska erforderligt antal sprutor beredas för att snabbt bytas ut under infusionen.
- e) Den beredda lösningen ska administreras med användning av ett infusionsaggregat utrustat med en pump och ett inbyggt filter på 0,22  $\mu$ m med låg proteinbindande egenskap. Den totala infusionsvolymen fastställs enligt patientens vikt och ska administreras under minst 50 minuter. För patienter som väger mindre än 18 kg, och som ska få mindre än 9 ml beredd lösning, ska infusionshastigheten beräknas så att infusionstiden är  $\geq$  50 minuter. Den maximala infusionshastigheten är 25 ml/timme (se avsnitt 4.2). Infusionstiden kan beräknas från följande tabell:

Patientens vikt (kg)	Dos (ml)	Maximal infusionshastighet (ml/timme)	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

Patientens vikt (kg)	Dos (ml)	Maximal infusionshastighet (ml/timme)	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

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

Patientens vikt (kg)	Dos (ml)	Maximal infusions-hastighet (ml/timme)	Minimal infusions-tid (min)
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- f) När den sista sprutan är tom ska doseringssprutan bytas ut mot en 20 ml spruta fylld med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. En volym på 10 ml natriumkloridlösning ska administreras genom infusionsystemet för att infundera den fraktion av Lamzede som finns kvar i slangen till patienten.

## Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23/03/2018

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



**E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
För att erhålla långtidsdata om effekten och säkerheten för behandling med Lamzede och för att karakterisera hela alfa-mannosidospopulationen, inklusive variabilitet i klinisk manifestation, progression och naturligt förlopp, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultat från en studie baserad på en adekvat källa till data från ett register över patienter med alfa-mannosidos.	Årliga rapporter ska lämnas in som en del av den årliga omprövningen
Pediatrisk studie rhLAMAN-08: En 24-månaders, öppen multucenterstudie i fas II för att undersöka säkerhet och effekt för upprepad behandling med velmanas alfa (rekombinant humant alfa-mannosidas) hos pediatrika patienter <6 års ålder med alfa-mannosidos.	Slutlig studierapport: November 2020

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Lanzede 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning  
velmanas alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg velmanas alfa.  
Efter beredning innehåller en ml lösning 2 mg velmanas alfa (10 mg/5 ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

dinatriumfosfatdihydrat  
natriumdivätefosfatdihydrat  
mannitol  
glycin

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska  
5 injektionsflaskor  
10 injektionsflaskor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras och transporteras kallt.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter beredning bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ska den beredda lösningen förvaras i kylskåp i högst 24 timmar.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Lamzede 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning  
velmanas alfa  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 mg velmanas alfa

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Lamzede 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning** velmanas alfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Lamzede är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Lamzede
3. Hur du använder Lamzede
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lamzede ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Lamzede är och vad det används för**

Lamzede innehåller den aktiva substansen velmanas alfa som tillhör en grupp läkemedel som kallas enzymersättningsterapier. Det används för att behandla patienter med lindrig till måttlig alfa-mannosidos. Det ges för att behandla sjukdomens icke-neurologiska symtom.

Alfa-mannosidos är en sällsynt genetisk sjukdom som orsakas av brist på enzymet alfa-mannosidas som behövs för att bryta ner vissa sockerarter (s.k. mannosrika oligosackarider) i kroppen. När detta enzym saknas eller inte fungerar på rätt sätt ansamlas dessa sockerarter och orsakar de tecken och symtom som föreligger vid sjukdomen. De typiska yttringarna av sjukdomen inkluderar karakteristiska ansiktsdrag, psykisk utvecklingsstörning, svårighet att kontrollera rörelser, hörsel- och talsvårigheter, täta infektioner, skelettproblem, muskelsmärta och muskelsvaghet.

Velmanas alfa är avsett att ersätta enzymet som saknas hos patienter med alfa-mannosidos. Detta kan förbättra symtomen på sjukdomen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Lamzede**

**Använd inte Lamzede:**

- om du är allergisk mot velmanas alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du använder Lamzede.



Om du behandlas med Lamzede kan du få en biverkning under eller omedelbart efter droppet (infusionen) som används för att ge läkemedlet (se avsnitt 4). Detta kallas en **infusionsrelaterad reaktion** och kan ibland vara svår.

- Infusionsrelaterade reaktioner omfattar yrsel, huvudvärk, illamående, lågt blodtryck, trötthet och feber. Om du får en infusionsrelaterad reaktion **måste du omedelbart tala om det för läkaren**.
- Om du får en infusionsrelaterad reaktion kan du få ytterligare läkemedel för att behandla eller hjälpa till att förebygga framtida reaktioner. Dessa läkemedel kan omfatta läkemedel som används för att behandla allergier (antihistaminer), läkemedel som används för att behandla feber (antipyretika) och läkemedel för att dämpa inflammation (kortikosteroider).
- Om den infusionsrelaterade reaktionen är svår kommer din läkare att omedelbart avbryta infusionen och ge dig lämplig medicinsk behandling.
- Om de infusionsrelaterade reaktionerna är svåra och/eller effekten av detta läkemedel försvagas kommer din läkare att ta ett blodprov för att testa om du har antikroppar som kan påverka resultatet av behandlingen.
- I de flesta fall kan du fortsätta med Lamzede även om du får en infusionsrelaterad reaktion.

### **Andra läkemedel och Lamzede**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Lamzede ska användas under graviditet endast om det är medicinskt nödvändigt. Det är okänt om velmanas alfa passerar över i bröstmjolk. Lamzede kan användas under amning.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Lamzede har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Lamzede innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Lamzede**

Detta läkemedel ska endast användas under överinsende av en läkare med erfarenhet av att behandla alfa-mannosidos eller andra liknande sjukdomar och ska endast ges av hälso- och sjukvårdspersonal.

### **Dosering**

Rekommenderad dos av Lamzede är 1 mg/kg kroppsvikt givet en gång i veckan.

### **Användning för barn och ungdomar**

Lamzede kan ges till barn och ungdomar med samma dos och frekvens som för vuxna. Det finns ingen erfarenhet från patienter yngre än 6 år.

### **Administrering**

Lamzede levereras i en injektionsflaska som pulver till infusionsvätska som blandas med vatten för injektionsvätskor innan det ges.

När det har blandats ges läkemedlet via en infusionspump (dropp) i en ven under minst 50 minuter under överinseende av läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar uppstår under eller en kort tid efter infusionen ("infusionsrelaterad reaktion", se avsnitt 2 Varningar och försiktighet).

När du står på behandling med Lamzede kan du uppleva vissa av följande reaktioner:

##### Allvarliga biverkningar

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- medvetslöshet (svimning, som kan föregås av en känsla av yrsel, svindel eller förvirring)
- akut njursvikt (njurproblem som känns igen på vätskeansamling, svullnad i ben, fotleder eller fötter, dåsigheit, andnöd eller trötthet)
- överkänslighet och allvarlig allergisk reaktion (symtom omfattar lokaliserad eller diffus hudklåda, yrsel, andningssvårigheter, bröstsmärta, symtom i magtarmkanalen t.ex. illamående, kräkningar, diarré, eller smärta i tarmen, svullnad i svalg, ansikte, läppar eller tunga)

**Om du får någon av dessa biverkningar, tala omedelbart om det för läkaren.**

##### Andra biverkningar

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- diarré
- viktökning
- feber/förhöjd kroppstemperatur

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- långsam puls (bradykardi)
- psykotiskt beteende (mental sjukdom med hallucinationer, svårighet att tänka klart och förstå verkligheten, oro), svårigheter att somna
- förvirrat tillstånd, svimning, darrningar, yrsel, huvudvärk
- smärta i magen (buken), irritation i magen orsakad av magsyra (magkatarr med sura uppstötningar), illamående, kräkningar
- smärta vid infusionsstället, frossbrytningar, värmekänsla, sjukdomskänsla, trötthet (utmattning)
- hudutslag (nässelfeber), ökad svettning (hyperhidros)
- näsblod
- ledsmärta, ryggsmärta, ledstelhet, muskelsmärta, smärta i extremitet (händer, fötter)
- ögonirritation, svullnad i ögonlock (ögonlocksödem), ögonrodnad
- ökad aptit

##### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### 5. Hur Lamzede ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter beredning bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart kan den beredda lösningen förvaras i kylskåp i högst 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.  
Detta läkemedel får inte användas om den beredda lösningen innehåller **ogenomskinliga partiklar eller är missfärgad**.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är velmanas alfa.  
Varje injektionsflaska innehåller 10 mg velmanas alfa.  
Efter beredning innehåller en ml av lösningen 2 mg velmanas alfa (10 mg/5 ml).
- Övriga innehållsämnen är: dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, mannitol och glycin.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Lamzede är ett vitt till benvitt pulver till infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas.

Varje kartong innehåller 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

### **Tillverkare**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **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

**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Lamzede kräver beredning och är endast avsett för intravenös infusion.  
Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

#### Anvisningar för beredning och administrering

Lamzede ska beredas och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.  
Aseptisk teknik ska användas vid beredning. Filternålar får inte användas vid beredning.

- a) Antalet injektionsflaskor som ska användas ska beräknas baserat på patientens individuella vikt. Rekommenderad dos på 1 mg/kg fastställs genom följande beräkning:
- Patientens vikt (kg)  $\times$  dos (mg/kg) = patientdos (i mg).
  - Patientdos (i mg) dividerad med 10 mg/injektionsflaska (innehåll i en injektionsflaska) = antal injektionsflaskor som ska beredas. Om det beräknade antalet injektionsflaskor inkluderar ett bråktal ska det avrundas uppåt till nästa heltal.
  - Cirka 30 minuter före beredning ska det erforderliga antalet injektionsflaskor tas ut från kylskåpet. Injektionsflaskorna ska uppnå rumstemperatur (mellan 15 °C och 25 °C) före beredning.
- Varje injektionsflaska bereds genom att 5 ml vatten för injektionsvätskor injiceras långsamt i varje injektionsflaska mot dess innervägg. Varje ml beredd lösning innehåller 2 mg velmanas alfa. Endast volymen som motsvarar den rekommenderade dosen ska administreras.

Exempel:

- Patientens vikt (44 kg)  $\times$  dos (1 mg/kg) = patientdos (44 mg).
  - 44 mg dividerat med 10 mg/injektionsflaska = 4,4 injektionsflaskor och därför ska 5 injektionsflaskor beredas.  
Av den totala beredda volymen ska endast 22 ml (motsvarande 44 mg) administreras.
- b) Pulvret ska beredas i injektionsflaskan genom långsam droppvis tillsats av vatten för injektionsvätskor på insidan av injektionsflaskan och inte direkt på det frystorkade pulvret. Undvik att trycka ut vattnet för injektionsvätskor med kraft från sprutan på pulvret för att minimera skumbildning. De beredda injektionsflaskorna ska stå på bordet i cirka 5-10 minuter. Därefter ska varje injektionsflaska lutas och rullas försiktigt under 15-20 sekunder för att pulvret ska lösas upp ordentligt. Injektionsflaskan ska inte vändas upp och ned, snurras eller skakas.
- c) En omedelbar visuell inspektion av lösningen för tecken på partiklar och missfärgning ska utföras efter beredning. Lösningen ska vara klar och den ska **inte användas om ogenomskinliga partiklar eller missfärgning observeras**. På grund av läkemedlets beskaffenhet kan den beredda lösningen ibland innehålla vissa proteinpartiklar i form av tunna vita trådar eller genomskinliga fibrer som kommer att avlägsnas av det inbyggda filtret vid infusion (se punkt e).
- d) Den beredda lösningen ska långsamt dras upp från varje injektionsflaska med varsamhet för att undvika skumbildning i sprutan. Om volymen av lösningen överstiger sprutans kapacitet ska erforderligt antal sprutor beredas för att snabbt bytas ut under infusionen.
- e) Den beredda lösningen ska administreras med användning av ett infusionsaggregat utrustat med en pump och ett inbyggt filter på 0,22 µm med låg proteinbindande egenskap. Den totala infusionsvolymen fastställs enligt patientens vikt och ska administreras under minst 50 minuter. För patienter som väger mindre än 18 kg, och som ska få mindre än 9 ml beredd lösning, ska infusionshastigheten beräknas så att infusionstiden är  $\geq$  50 minuter. Den maximala infusionshastigheten är 25 ml/timme. Infusionstiden kan beräknas från följande tabell:

Patientens vikt (kg)	Dos (ml)	Maximal infusions-hastighet (ml/timme)	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

Patientens vikt (kg)	Dos (ml)	Maximal infusions-hastighet (ml/timme)	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

Patientens vikt (kg)	Dos (ml)	Maximal infusions-hastighet (ml/timme)	Minimal infusions-tid (min)
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Patientens vikt (kg)	Dos (ml)	Maximal infusions-hastighet (ml/timme)	Minimal infusions-tid (min)
99	49,5	25	119

- f) När den sista sprutan är tom ska doseringssprutan bytas ut mot en 20 ml spruta fylld med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. En volym på 10 ml natriumkloridlösning ska administreras genom infusionssystemet för att infundera den fraktion av Lamzede som finns kvar i slangen till patienten.

#### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.