

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.

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

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Pediatrisk population

Ingen dosjustering krävs för den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Endast för intravenös infusion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering

Den beredda lösningen ska vara klar. Använd inte om ogenomskinliga partiklar eller missfärgning observeras (se 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.

Infusion i hemmet

Infusion av Lamzede i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl. Beslutet att låta en patient övergå till infusion i hemmet ska fattas efter utvärdering och rekommendation av behandlande läkare. Patienter som under infusionen i hemmet får infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner, måste omedelbart, beroende på reaktionens svårighetsgrad, **minska infusionshastigheten** eller **avbryta infusionen** samt kontakta hälso- och sjukvårdspersonal. Dosen och infusionshastigheten som ges i hemmet ska vara samma som på sjukhuset; förändringar får endast göras under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal och behandlande läkare.

Behandlande läkare och/eller sjuksköterska ska ge patienten och/eller vårdare lämplig utbildning innan infusion i hemmet påbörjas.

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

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänt övervägande om behandling

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. De flesta av 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 exploratoriska och pivotala kliniska studierna utvecklade 8 patienter av 33 (24 %) IgG-antikroppar mot velmanas alfa vid varierande tidpunkter under behandlingen.

I en pediatrik klinisk studie på patienter under 6 år utvecklade 4 patienter av 5 (80 %) IgG-antikroppar mot velmanas alfa. I denna studie utfördes immunogenitetstestet med en annan och känsligare metod och därför var incidensen av patienter som utvecklade IgG-antikroppar mot velmanas alfa högre, men inte jämförbar med data från tidigare studier.

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 rekommenderas användning av Lamzede under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med velmanas alfa.

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 försämrad 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 (15 %), IRR (13 %), diarré (10 %), huvudvärk (7 %), artralgi (7 %), ökad aptit (5 %) och smärta i extremitet (5 %).

Majoriteten av dessa biverkningar ansågs vara icke-allvarliga. IRR inkluderar överkänslighet hos tre patienter och anafylaktoid reaktion hos en patient. Dessa reaktioner var av mild till måttlig intensitet. Totalt fyra allvarliga biverkningar (medvetlöshet hos en patient, akut njursvikt hos 1 patient och frossbrytningar och hypertermi hos 1 patient) observerades. I samtliga fall återhämtade sig patienterna utan följdtilstånd.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som speglar exponering hos 38 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. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. 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 från kliniska studier, säkerhetsstudier efter godkännande för försäkring samt spontanrapportering hos patienter med alfa-mannosidos behandlade med velmanas alfa

| Organsystem | Biverkning | Frekvens |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| Infektioner och infestationer | Bärare av bakteriell sjukdom | Ingen känd frekvens |
| | Endokardit | Ingen känd frekvens |
| | Furunkel | Ingen känd frekvens |
| | Stafylokockinfektion | Ingen känd frekvens |
| Immunsystemet | Överkänslighet ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Anafylaktoid reaktion ⁽¹⁾ | Vanliga |
| Metabolism och nutrition | Ökad aptit | Vanliga |
| | Minskad aptit | Ingen känd frekvens |
| Psykiska störningar | Psykotiskt beteende | Vanliga |
| | Initial insomni | Vanliga |
| | Agitation | Ingen känd frekvens |
| | Enkopres | Ingen känd frekvens |
| | Psykotisk störning | Ingen känd frekvens |
| | Nervositet | Ingen känd frekvens |
| Centrala och perifera nervsystemet | Medvetslöshet ⁽²⁾ | Vanliga |
| | Tremor | Vanliga |
| | Förvirring | Vanliga |
| | Synkope | Vanliga |
| | Huvudvärk | Vanliga |
| | Yrsel | Vanliga |
| | Ataxi | Ingen känd frekvens |
| | Sjukdom i nervsystemet | Ingen känd frekvens |
| Somnolens | Ingen känd frekvens | |
| Ögon | Ögonlocksödem | Vanliga |
| | Ögonirritation | Vanliga |
| | Okulär hyperemi | Vanliga |
| | Ökad tårproduktion | Ingen känd frekvens |
| Öron och balansorgan | Dövhet | Ingen känd frekvens |
| Hjärtat | Cyanos ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Bradykardi | Vanliga |
| | Aortaklaffinsufficiens | Ingen känd frekvens |
| | Palpitationer | Ingen känd frekvens |
| | Takykardi | Ingen känd frekvens |
| Blodkärl | Hypotoni | Ingen känd frekvens |
| | Kärlskörhet | Ingen känd frekvens |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Epistaxis | Vanliga |
| | Orofaryngeal smärta | Ingen känd frekvens |
| | Faryngealt ödem | Ingen känd frekvens |
| | Väsande andning | Ingen känd frekvens |
| Magtarmkanalen | Diarré | Mycket vanliga |
| | Kräkningar ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Övre buksmärta | Vanliga |
| | Illamående ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Buksmärta | Vanliga |
| | Refluxgastrit | Vanliga |
| | Odynofagi | Ingen känd frekvens |

| Organsystem | Biverkning | Frekvens |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Hud och subkutan vävnad | Urtikaria ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Hyperhidros ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Angiödem | Ingen känd frekvens |
| | Erytem | Ingen känd frekvens |
| | Hudutslag | Ingen känd frekvens |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Artralgi | Vanliga |
| | Smärta i extremitet | Vanliga |
| | Ledstelhet | Vanliga |
| | Myalgi | Vanliga |
| | Ryggsmärta | Vanliga |
| | Ledsvullnad | Ingen känd frekvens |
| | Värmeökning i led | Ingen känd frekvens |
| Njurar och urinvägar | Akut njursvikt ⁽²⁾ | Vanliga |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Pyrexia ⁽¹⁾ | Mycket vanliga |
| | Frossbrytningar ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Smärta vid kateterstället | Vanliga |
| | Värmekänsla ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Trötthet | Vanliga |
| | Sjukdomskänsla ⁽¹⁾ | Vanliga |
| | Asteni | Ingen känd frekvens |
| Undersökningar | Viktökning | Mycket vanliga |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | Behandlingsrelaterad huvudvärk | Vanliga |
| | Infusionsrelaterad reaktion | Ingen känd frekvens |

⁽¹⁾ Föredragna termer bedömda som IRR enligt beskrivningen i nedanstående avsnitt

⁽²⁾ Valda biverkningar enligt beskrivningen i nedanstående avsnitt

Beskrivning av valda biverkningar

Infusionsrelaterad reaktion

IRR (inklusive överkänslighet, cyanos, illamående, kräkningar, pyrexia, frossbrytningar, värmekänsla, sjukdomskänsla, urtikaria, anafylaktoid reaktion och hyperhidros) rapporterades hos 13 % av patienterna (5 av 38 patienter) i kliniska studier. Samtliga var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och 2 rapporterades som allvarliga biverkningar (se avsnitt 5.1). 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 noterades under händelsen.

Medvetslöshet

Hos en patient rapporterades en händelse i form av medvetslöshet under behandling i de kliniska prövningarna. Händelsen inträffade 8 dagar efter den sista infusionen och efter 14 månaders behandling. Ett samband med prövningsläkemedlet kunde inte uteslutas trots den långa perioden från den sista infusionen och till dess att händelsen inträffade. Patienten återhämtade sig inom några sekunder och fördes till sjukhus där han/hon fick infusion med natriumklorid infusionsvätska, lösning 9 mg/ml (0,9 %) och skrevs sedan ut efter 6 timmars observation. Patienten fortsatte sitt deltagande i studien utan någon ändring i dosnivå.

Inga andra relaterade händelser i form av medvetslöshet har rapporterats, varken i kliniska studier eller efter godkännandet för försäljning.

Pediatriisk population

Barn under 6 år

Totalt 5 patienter med alfa-mannosidos under 6 år fick velmanas alfa i en klinisk studie. Säkerhetsprofilen liknade den som observerats i de tidigare studierna, med liknande frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar.

Barn 6-17 år

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 rekryterades till de exploratoriska och pivotala studierna (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 effektmåten 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)

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

| Patienter | Behandling med velmanas alfa under 12 månader (n = 15) | | Behandling med placebo under 12 månader (n = 10) | | Velmanas alfa jämfört med placebo |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
| | Verkligt värde vid baslinjen, medelvärde (SD) | Absolut förändring från baslinjen, medelvärde | Verkligt värde vid baslinjen, medelvärde (SD) | Absolut förändring från baslinjen, medelvärde | Justerad medelvärdes-skillnad |
| FVC (% av förväntat) | | | | | |
| Totalt⁽¹⁾ | 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⁽²⁾ | 69,7 (16,8) | 14,2 (8,7) | 88,0 (10,9) | 8,0 (4,2) | - |
| ≥18 år⁽²⁾ | 93,7 (17,7) | 2,2 (7,2) | 92,4 (10,8) | -2,8 (15,5) | |

⁽¹⁾ För totalt: justerad medelvärdesförändring och justerad medelvärdes-skillnad beräknad med ANCOVA-modell presenteras.

⁽²⁾ 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] |
|----------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------|
| Oligosackaridkoncentration i serum (µmol/l) | Totalt | 6,90 (2,30) | -62,8 (33,61) | <0,001 [-74,7; -50,8] |
| 3MSCT (steg/min) | Totalt | 53,60 (12,53) | 13,77 (25,83) | 0,004 [4,609; 22,92] |
| 6MWT (meter) | Totalt | 466,6 (90,1) | 7,1 (22,0) | 0,071 [-0,7; 14,9] |
| FVC (% av förväntat) | 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 velmanas alfa hos 87,9 % av patienter som uppvisar svar (responders) i minst två domäner vid sista observationen (tabell 4).

Table 4: Multiparametrisk responderanalys: MCID⁽¹⁾-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 % |
| Svar farmakodynamisk domän | Oligosackarider | 20,0 % | 100 % | 91,0 % |
| Funktion | 3MSCT | 10,0 % | 20,0 % | 48,5 % |
| | 6MWT | 10,0 % | 20,0 % | 48,5 % |
| | FVC (%) | 20,0 % | 33,3 % | 39,4 % |
| Svar i funktionsdomän | Sammantaget | 30,0 % | 60,0 % | 72,7 % |
| Livskvalitet | CHAQ-DI | 20,0 % | 20,0 % | 42,2 % |
| | CHAQ-VAS | 33,3 % | 40,0 % | 45,5 % |
| QoL-domän | Sammantaget | 40,0 % | 40,0 % | 66,7 % |
| Totalt svar | Tre domäner | 0 | 13,3 % | 45,5 % |
| | Två domäner | 30,0 % | 73,3 % | 42,4 % |
| | En domän | 30,0 % | 13,3 % | 9,1 % |
| | Ingen domän | 40,0 % | 0 | 3,0 % |

⁽¹⁾MCID: minsta kliniskt betydelsefulla skillnad

Pediatrik population

Barn under 6 år

Användning av velmanas alfa till barn under 6 år stöds av evidens från den kliniska studien rhLAMAN08.

Totalt sett fanns det inga säkerhetsproblem vid användning av velmanas alfa hos pediatrika patienter under 6 års ålder med alfa-mannosidos. Fyra av 5 patienter utvecklade antikroppar mot velmanas alfa under studien och 3 patienter utvecklade neutraliserande eller hämmande antikroppar. Två patienter (båda med antikroppar mot velmanas alfa) upplevde totalt 12 IRR, alla hanterbara, utan att någon händelse ledde till att studiebehandlingen sattes ut. Två IRR bedömdes som allvarliga och avklingade samma dag som de uppstod. Premedicinering före infusion användes vid behov som en åtgärd för att ytterligare minska risker relaterade till IRR. Effektanalysen visade minskade koncentrationer av oligosackarider i serum, ökade IgG-nivåer samt tydde på förbättrad uthållighet och hörsel. Avsaknaden av ackumulation av velmanas alfa vid steady state och resultaten avseende säkerhet/effekt bekräftar att dosen på 1 mg/kg är lämplig för pediatrika patienter (under 6 år). Studien tyder på nyttan med tidig behandling med velmanas alfa för barn under 6 år.

Barn 6-17 år

Användning av velmanas alfa i åldersgruppen 6 till 17 år stöds av evidens från kliniska studier med pediatrika (19 av 33 patienter rekryterade till de exploratoriska och pivotala studierna) och vuxna patienter.

Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information 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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Velmanas alfa är ett protein och förväntas brytas ned metabolt 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.

Äldre (≥65 år)

Eftersom inga patienter äldre än 41 år har identifierats i Europa förväntas det inte föreligga någon relevant användning för äldre patienter.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data från pediatrika patienter återspeglar data från den vuxna populationen. I synnerhet bekräftar såväl utebliven ackumulering av velmans alfa vid steady state som data avseende effekt och säkerhet att dosen på 1 mg/kg är lämplig även för patienter under 6 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse 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 (E 421)
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). Får ej frysas.
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) × 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 bråkantal 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) × 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. Det rekommenderas att alltid använda samma spädning (2 mg/ml). 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 ≥ 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 |
| 12 | 6 | 7,2 | 50 |
| 13 | 6,5 | 7,8 | 50 |
| 14 | 7 | 8,4 | 50 |
| 15 | 7,5 | 9 | 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 |
| 60 | 30 | 25 | 72 |
| 61 | 30,5 | 25 | 73 |
| 62 | 31 | 25 | 74 |
| 63 | 31,5 | 25 | 76 |

| Patientens vikt (kg) | Dos (ml) | Maximal infusions-hastighet (ml/timme) | Minimal infusions-tid (min) |
|----------------------|----------|----------------------------------------|-----------------------------|
| 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) |
|----------------------|----------|----------------------------------------|-----------------------------|
| 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 dossprutan 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 mars 2018
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Lamzede används i hemmet i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och andra aspekter av programmet. I varje medlemsstat där Lamzede marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Lamzede förses med följande

utbildningspaket som inkluderar: Handbok för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienter med alfa-mannosidos.

Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal:

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal omfattar följande:

- Handboken för hälso- och sjukvårdspersonal
- Produktresumén

Handbok för hälso- och sjukvårdspersonal:

För att minimera risken för överkänslighetsreaktioner och medicineringsfel vid infusion i hemmet innehåller handboken för hälso- och sjukvårdspersonal följande viktiga säkerhetsinformation avsedd som stöd för hälso- och sjukvårdspersonal (som förskriver och/eller administrerar Lamzede) vid behandling av patienter som får Lamzede i hemmet:

Information till hälso- och sjukvårdspersonal som förskriver LAMZEDE:

- Information om risken för medicineringsfel som eventuellt är relaterade till användningen av Lamzede i hemmet
- Kriterier för att avgöra om patienten är lämplig för infusion i hemmet
- Information om behovet att förse samtliga patienter som får infusion av Lamzede i hemmet med patientmaterialet

Information till hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar LAMZEDE:

- Information om risken för medicineringsfel som eventuellt är relaterade till användningen av Lamzede i hemmet, med fokus på vilka åtgärder som behöver vidtas för att förhindra medicineringsfel som kan uppstå i hemmet
- Information om risken för överkänslighetsreaktioner, inklusive tecken och symtom på överkänslighet samt vilka åtgärder som rekommenderas när symtom uppstår
- Information om hur infusionen av Lamzede bereds och administreras
- Information om behovet att förse samtliga patienter som får infusion av Lamzede i hemmet med patientmaterialet

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:

| Beskrivning | Förfalldatum |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 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 |

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lamzede 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
Se bipacksedeln för mer information.

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 LÄKEMEDLET 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.

Får ej frysas.

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
SN
NN

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

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.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. 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.

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.

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma vid administrering av Lamzede. Dessa reaktioner uppträder vanligtvis under eller strax efter infusionen och kan framkalla olika symtom, t.ex lokaliserade eller diffusa hudreaktioner, symtom i magtarmkanalen eller svullnad i hals, ansikte, läppar eller tunga (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Om överkänslighetsreaktionen är allvarlig rekommenderas att behandling med Lamzede avbryts omedelbart och gällande medicinska standarder för akutvård ska följas. Mindre allvarliga överkänslighetsreaktioner kan hanteras genom att tillfälligt avbryta

infusionen eller genom att sänka infusionshastigheten; läkaren kan överväga administrering av läkemedel mot allergi.

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 "Eventuella biverkningar"). Detta kallas en **infusionsrelaterad reaktion** och kan ibland vara svår.

- Läkaren kan besluta att hålla dig under observation för infusionsrelaterade reaktioner under minst en timme efter infusionen.
- 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.

Antikroppar kan spela en roll för överkänslighets- och infusionsrelaterade reaktioner som observerats med användning av Lamzede. Även om 24 % av patienterna utvecklade antikroppar mot Lamzede under den kliniska utvecklingen sågs inget tydligt samband mellan halten av antikroppar och minskad effekt eller förekomst av överkänslighetsreaktioner.

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.

Du ska endast ta **detta läkemedel** under graviditet **om** läkaren har sagt att det är absolut nödvändigt. Läkaren kommer att diskutera detta med dig.

Det är okänt om velmanas alfa passerar över i bröstmjolk. Lamzede kan användas under amning eftersom velmanas alfa inte kommer att absorberas av ett barn som ammas.

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 överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla alfa-mannosidos eller andra liknande sjukdomar och ska endast ges av hälso- och sjukvårdspersonal.

Lamzede används endast under överinseende av en läkare med kunskap om behandling av alfa-mannosidos. Läkaren kan ge dig rådet att du kan behandlas hemma om du uppfyller vissa kriterier. Kontakta läkaren om du vill behandlas hemma.

Dos

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.

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, sjuksköterska eller apotekspersonal.

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, frossbrytningar, feber, 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)
- blå hud och läppar (cyanos)
- 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

Biverkningar – **har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

- inflammation i den innersta hinnan runt hjärtat (endokardit)
- varböld
- infektion orsakad av stafylokockbakterien
- minskad aptit
- oro, ofrivillig tarmtömning, nervositet
- oförmåga att koordinera muskelrörelser
- sömnhet
- ökat tårflöde
- dövhet
- aortaklaffinsufficiens (ett tillstånd då aortaklaffen inte stängs ordentligt)
- snabba och/eller mycket snabba hjärtslag
- lågt blodtryck
- blodkärlskörhet
- smärta i mun och svalg
- väsande andning
- smärta vid sväljning
- hudrodnad
- ledsvullnad, värmeökning i led
- svaghet

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). Får ej frysas.

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 (se avsnitt 2 "Lamzede innehåller natrium"), mannitol (E 421) 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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 620 1421

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Portugal

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

România

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

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 279144 (0)161 488 5555

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information 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 μ m med låg proteinbindande egenskap. Den totala infusionsvolymen fastställs enligt patientens vikt och ska administreras under minst 50 minuter. Det rekommenderas att alltid använda samma spädning (2 mg/ml). 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 dossprutan 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.