

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Lamzedo 10 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 10 mg af velmanase alfa*.
Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausninni 2 mg af velmanase alfa (10 mg/5 ml).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

*Velmanase alfa er framleitt í spendýrseggfrumum úr kínerskum hömstrum (CHO) með raðbrigða DNA tækni.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn

Hvítt eða beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ensímuppbótarmeðferð til þess að meðhöndla önnur einkenni en taugakerfiseinkenni hjá sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan alfa-mannósídasasjúkdóm. Sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin skal vera í umsjón læknis sem hefur reynslu af umönnun sjúklinga með alfa-mannósídasasjúkdóm eða gjöf annarra ensímuppbótarmeðferða við leysikornahleðsluröskun (lysosomal storage disorder). Heilbrigðisstarfsmaður sem er hæfur til að hafa umsjón með ensímuppbótarmeðferð og bráðatilvikum á að sjá um gjöf Lamzedo.

Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun er 1 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni í viku með innrennsli í bláæð með stýrðum hraða.

Áhrif meðferðar með velmanase alfa skal meta reglulega og íhuga að hætta meðferð í tilfellum þar sem ekki verður vart við neinn skýran ávinning.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir og notkun á ekki við hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá börnum.

Lyfjagjöf

Eingöngu til innrennslis í bláæð.

Sjá leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir gjöf

Blandaða lausnin á að vera tær. Ekki skal nota hana ef vart verður við ógagnsæjar agnir eða ef lausnin er upplituð (sjá kafla 6.6).

Gefa skal blandaða lausn af Lamzede með innrennslissetti með dælu og 0,22 µm slöngusíu með lítilli próteinbindingu. Reikna skal lengd innrennslis fyrir hvern einstakling með hliðsjón af hámarks innrennslishraða sem nemur 25 ml/klst. til þess að stjórna próteinálagi. Innrennslið á að vara að lágmarki í 50 mínútur. Ávísa má hægari innrennslishraða ef klínískar ástæður eru að baki því samkvæmt mati læknisins, til dæmis við upphaf meðferðar eða ef innrennslistengdar aukaverkanir hafa áður komið fram.

Hvað varðar útreikning innrennslishraða og innrennslistíma byggt á líkamsþyngd, sjá töfluna í kafla 6.6.

Hafa skal eftirlit með sjúklingi með tilliti til innrennslistengdra aukaverkana í a.m.k. eina klst. eftir innrennslið, byggt á klínísku ástandi og mati læknisins; fyrir frekari leiðbeiningar, sjá kafla 4.4.

Innrennslisgjöf á heimili sjúklings

Íhuga má innrennsli Lamzede á heimili sjúklunga sem þola innrennslið vel. Ákvörðunina um að láta sjúkling skipta yfir í innrennslisgjöf á heimili sínu þarf að taka að loknu mati og samkvæmt ráðleggingum meðferðarlæknis. Sjúklingar sem fá innrennslistengd viðbrögð, þ.m.t. ofnæmisviðbrögð eða bráðaofnæmi, meðan á innrennsli á heimili sjúklings stendur þurfa tafarlaust að **draga úr innrennslis-hraðanum** eða **stöðva innrennslið** með hliðsjón af alvarleika viðbragðanna og leita til heilbrigðisstarfsmanns. Skammtur og hraði innrennslis sem gefið er á heimili sjúklings þarf að vera sá sami og við gjöf á sjúkrahúsi og aðeins má gera breytingar á honum undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns og meðferðarlæknis.

Meðferðarlæknirinn og/eða hjúkrunarfræðingurinn skulu veita sjúklingi og/eða umönnunaraðila viðeigandi þjálfun áður en innrennslisgjöf á heimili sjúklings er hafin.

4.3 Frábendingar

Alvarleg ofnæmisviðbrögð gagnvart virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almenn íhugunarefni við meðferð

Þar sem skemmdir vegna uppsöfnunar í líffærum versna með tímanum er erfiðara að beita meðferðinni þannig að skemmdirnar gangi til baka eða lagist. Eins og á við um aðrar ensímuppbótarmeðferðir berst velmanase alfa ekki yfir blóð-heila þröskuld. Því skal það haft í huga af læknum sem veitir meðferðina að gjöf velmanase alfa hefur ekki áhrif á óafturkræfa fylgikvilla (þ.e. aflögun beina, margþættum rangvexti (disostosis multiplex), taugaeinkennum og vitrænni skerðingu).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum. Viðeigandi læknaaðstoð skal vera til reiðu þegar velmanase alfa er gefið. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð eða bráða-ofnæmislíkar aukaverkanir koma fram er ráðlagt að hætta notkun velmanase alfa tafarlaust og fylgja skal gildandi læknisfræðilegum stöðlum um bráðameðferð.

Innrennslistengdar aukaverkanir

Gjöf velmanase alfa getur valdið innrennslistengdri aukaverkun, þ.m.t. bráðaofnæmislíkri aukaverkun (sjá kafla 4.8). Þar innrennslistengdu aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á velmanase alfa lýstu sér þannig að einkennin birtust hratt og voru væg eða í meðallagi alvarleg.

Byggja skal meðhöndlun innrennslistengdra aukaverkana á því hversu alvarleg aukaverkunin er og hún skal fela í sér eftirfarandi: hægja skal á innrennslishraða, veita skal meðferð með lyfjum á borð við andhistamín, hitalækkandi lyf og/eða barkstera, og/eða hætta skal meðferð og hefja hana að nýju með lengri innrennslistíma. Formeðferð með andhistamínum og/eða barksterum getur komið í veg fyrir síðari aukaverkanir í þeim tilvikum þar sem þörf var á einkennamiðaðri meðferð. Fæstir sjúklinganna fengu reglubundna formeðferð fyrir innrennsli með velmanase alfa meðan á klínískum rannsóknum stóð.

Ef vart verður við einkenni á borð við ofsabjúg (þroti í tungu og hálsi), teppu í efri hluta öndunarvega eða lágþrýsting meðan á innrennsli stendur eða strax og því er lokið, er líklegt að um sé að ræða ofnæmislost eða bráðaofnæmislíka aukaverkun. Í slíku tilfelli er viðeigandi að veita meðferð með andhistamínum og barksterum. Í alvarlegustu tilfellunum skal fylgja gildandi læknisfræðilegum stöðlum um bráðameðferð.

Hafa skal áframhaldandi eftirlit með sjúklingi hvað varðar innrennslistengdar aukaverkanir í eina klst. eða lengur eftir að innrennsli lýkur, byggt á mati lækisins.

Mótefnamyndun

Hugsanlegt er að mótefni hafi hlutverki að gegna hvað varðar meðferðartengdar aukaverkanir sem koma fram við notkun velmanase alfa. Til þess að meta þetta sambengi frekar, ef alvarlegar innrennslistengdar aukaverkanir koma fram eða vart verður við skort eða vöntun á meðferðaráhrifum, skal prófa sjúklinga með tilliti til mótefna gegn velmanase alfa. Ef ástand sjúklings versnar meðan á ensímuppbótarmeðferð stendur skal íhuga að hætta meðferð.

Möguleiki er fyrir hendi á mótefnamyndun.

Í klínískum könnunar- og lykilrannsóknum, á mismunandi tímum meðferðar, mynduðu 8 af 33 sjúklingum (24%) mótefni af IgG-flokki gegn velmanase alfa.

Í klínískri rannsókn hjá börnum yngri en 6 ára mynduðu 4 af 5 sjúklingum (80%) mótefni af IgG-flokki gegn velmanase alfa. Í þessari rannsókn var prófunin fyrir mótefnamyndun framkvæmd með annarri og næmari aðferð og því var nýgengi sjúklinga sem mynduðu mótefni af IgG-flokki gegn velmanase alfa hærra, en ekki sambærilegt við gögn úr fyrri rannsóknum.

Ekki fannst skýrt orsakasambengi milli mótefnatíttra (IgG mótefnagildi velmanase alfa) og minnkaðrar verkunar eða tíðni ofnæmisloss eða annarra ofnæmisviðbragða.

Ekki hefur verið sýnt fram á að myndun mótefna hafi áhrif á klíníska verkun eða öryggi.

Natríummagn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun velmanase alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísa/fóstra, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Þar sem velmanase alfa miðar að því að færa alfa-mannósíðasa hjá sjúklingum með alfa-mannósíðasjúkdóm í eðlilegt horf, er Lamzede ekki ráðlagt til notkunar á meðgöngu nema meðferð með velmanase alfa sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort velmanase alfa eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Samt sem áður er talið að frásog mjólkur sem inniheldur velmanase alfa sé í lágmarki og því er ekki búist við neinum óæskilegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Lamzede má nota við brjóstagjöf.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif velmanase alfa á frjósemi. Dýrarannsóknir sýna engin merki um skerta frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lamzede hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á eiginleikum lyfs

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram voru þyngdaraukning (15%), innrennslistengdar aukaverkanir (13%), niðurgangur (10%), höfuðverkur (7%), liðverkir (7%), aukin matarlyst (5%) og verkir í útlím (5%).

Fæstar af þessum aukaverkunum töldust alvarlegar. Innrennslistengdar aukaverkanir fólu í sér ofnæmi hjá 3 sjúklingum og bráðaofnæmisviðbrögð hjá 1 sjúklingi. Þessar aukaverkanir voru vægar eða í meðallagi miklar.

Alls komu fram 4 alvarlegar aukaverkanir (meðvitundarleysi hjá 1 sjúklingi, bráð nýrnabilun hjá 1 sjúklingi, kuldahrollur og ofurhiti hjá 1 sjúklingi). Í öllum tilfellum náðu sjúklingarnir sér án afleiðinga.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem endurspeglar útsetningu 38 sjúklinga sem fengu velmanase alfa í klínískum rannsóknum koma fram í töflu 1 hér að neðan. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og kjörheiti samkvæmt MedDRA tíðniflokkun. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir minnkandi alvarleika. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\ 000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum, öryggisrannsóknum eftir markaðssetningu og eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með alfa-mannósídasasjúkdóm sem fengu velmanase alfa

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Beri bakteríusjúkdóma	Tíðni ekki þekkt
	Hjartabelsbólga	Tíðni ekki þekkt
	Graftarkýli	Tíðni ekki þekkt
	Stafýlókokkasýking	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi ⁽¹⁾	Algengar
	Bráðafnæmisviðbrögð ⁽¹⁾	Algengar
Efnaskipti og næring	Aukin matarlýst	Algengar
	Minnkuð matarlýst	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Geðrofshegðun	Algengar
	Erfiðleikar með að festa svefn	Algengar
	Æsingur	Tíðni ekki þekkt
	Áskita	Tíðni ekki þekkt
	Geðrof	Tíðni ekki þekkt
	Taugaveiklun	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Meðvitundarleysi ⁽²⁾	Algengar
	Skjálfti	Algengar
	Ruglástand	Algengar
	Yfirlið	Algengar
	Höfuðverkur	Algengar
	Sundl	Algengar
	Hreyfiglöp	Tíðni ekki þekkt
	Kvilli í taugakerfi	Tíðni ekki þekkt
	Svefnhöfgi	Tíðni ekki þekkt
Augu	Bjúgur á augnloki	Algengar
	Erting í auga	Algengar
	Blóðsókn í auga	Algengar
	Aukin táramyndun	Tíðni ekki þekkt
Eyru og völundarhús	Heyrnarleysi	Tíðni ekki þekkt
Hjarta	Blámi ⁽¹⁾	Algengar
	Hægsláttur	Algengar
	Ósæðarlokuleki	Tíðni ekki þekkt
	Hjartsláttarónot	Tíðni ekki þekkt
	Hraðtaktur	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Lágþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
	Æðastökkvi	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir	Algengar
	Verkur í munnkoki	Tíðni ekki þekkt
	Bjúgur í koki	Tíðni ekki þekkt
	Önghljóð	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar
	Uppköst ⁽¹⁾	Algengar
	Verkir í efri hluta kviðar	Algengar
	Ógleði ⁽¹⁾	Algengar
	Kviðverkir	Algengar
	Magabólga vegna bakflæðis	Algengar
	Kyngingartregða	Tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Húð og undirhúð	Ofsakláði ⁽¹⁾	Algengar
	Ofsvitnun ⁽¹⁾	Algengar
	Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Hörundsroði	Tíðni ekki þekkt
	Útbrot	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Algengar
	Verkir í útlím	Algengar
	Stífleiki í liðum	Algengar
	Vöðvaverkir	Algengar
	Bakverkir	Algengar
	Liðbólga	Tíðni ekki þekkt
	Hiti í liðum	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Bráð nýrnabilun ⁽²⁾	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti ⁽¹⁾	Mjög algengar
	Kuldahrollur ⁽¹⁾	Algengar
	Verkir kringum hollegg	Algengar
	Hitatilfinning ⁽¹⁾	Algengar
	Þreyta	Algengar
	Vanlíðan ⁽¹⁾	Algengar
	Þróttleysi	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdarakning	Mjög algengar
Áverkar og eitranir	Höfuðverkur í tengslum við aðgerð	Algengar
	Innrennslistengd viðbrögð	Tíðni ekki þekkt

⁽¹⁾ Kjörheiti sem talin eru vera innrennslistengd aukaverkun eins og lýst er í kaflanum hér að neðan

⁽²⁾ Valin aukaverkun eins og lýst er í kaflanum hér að neðan

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslistengd aukaverkun

Tilkynnt var um innrennslistengdar aukaverkanir (þ.m.t. ofnæmi, blámi, ógleði, uppköst, sótthiti, kuldahrollur, hitatilfinning, vanlíðan, ofsakláði, bráðafnæmislík aukaverkun og ofsvitnun) hjá 13% sjúklinga (5 af 38 sjúklingum) í klínískum rannsóknum. Allar voru þær vægar eða í meðallagi alvarlegar og tilkynnt var um 2 þeirra sem alvarlega aukaverkun (sjá kafla 5.1). Allir sjúklingar sem fengu innrennslistengdar aukaverkanir náðu bata.

Bráð nýrnabilun

Í klínísku rannsókninni fékk einn sjúklingur bráða nýrnabilun sem hugsanlega var talin tengjast rannsóknarmeðferðinni. Bráð nýrnabilun var í meðallagi alvarleg og varð til þess að hætta þurfti rannsóknarmeðferðinni tímabundið en gekk til baka innan 3 mánaða. Fram kom samhliða langtíma meðferð með stórum skömmtum af íbúprófeni með bráðri nýrnabilun.

Meðvitundarleysi

Hjá einum sjúklingi var tilkynnt um eitt tilvik meðvitundarleysis meðan á meðferð í klínísku rannsóknunum stóð. Tilvikið átti sér stað 8 dögum eftir síðustu innrennslisgjöf og eftir 14 mánaða meðferð. Ekki var hægt að útiloka tengsl við prófunarlyfið þrátt fyrir að langur tími væri liðinn frá síðasta innrennsli fram að tilvikinu. Sjúklingurinn náði sér innan nokkurra sekúndna og var fluttur á sjúkrahús þar sem hann fékk innrennsli með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn og var síðan útskrifaður eftir 6 klst. eftirlit. Sjúklingurinn hélt áfram í rannsókninni án breytinga á skammtastærð. Ekki hefur verið tilkynnt um önnur tengd tilvik meðvitundarleysis, hvorki í klínísku samhengi né við almenna notkun.

Börn

Börn yngri en 6 ára

Alls fengu 5 sjúklingar með alfa-mannósídasasjúkdóm, sem voru yngri en 6 ára, velmanase alfa í klínískri rannsókn. Öryggi var svipað og kom fram í fyrri rannsóknum með svipaða tíðni, tegund og alvarleika aukaverkana.

Börn í aldurshópnum 6 til 17 ára

Öryggi velmanase alfa í klínískum rannsóknum á börnum og unglingum var svipað og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum. Á heildina litið voru 58% sjúklinga (19 af 33) með alfa-mannósídasasjúkdóm sem fengu velmanase alfa í klínískum rannsóknum á aldrinum 6 til 17 ára við upphaf rannsóknarinnar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin reynsla liggur fyrir af ofskömmtnun velmanase alfa. Hámarksskammtur af velmanase alfa í klínískum rannsóknum var stök gjöf með 100 einingum/kg (sem jafngildir u.þ.b. 3,2 mg/kg). Meðan á innrennsli stóð með þessum stærri skammti varð vart við vægan hita sem stóð stutt (5 klst.) hjá einum sjúklingi. Engin meðferð var veitt.

Varðandi meðhöndlun aukaverkana, sjá kafla 4.4 og 4.8.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím.
ATC-flokkur: A16AB15.

Verkunarháttur

Velmanase alfa, virka efnið í Lamzede, er raðbrigðagerð alfa-mannósídasá úr mönnum. Amínósýruröð einliða próteinsins er sú sama og hvað varðar náttúrulegt ensím úr mönnum, alfa-mannósídasá. Velmanase alfa er ætlað til þess að bæta við eða koma í stað náttúrulegs alfa-mannósídasá, sem er ensím sem hvatar raðbundið niðurbrot blendingsfásýkra og flókinna fásýkra í leysikornum sem innihalda mikið magn af mannósa, og það dregur þar með úr magni uppsafnaðra fásýkra sem innihalda mikið magn af mannósa.

Verkun og öryggi

Alls fengu 33 sjúklingar sem tóku þátt í könnunar- og lykilrannsóknunum (20 karlar og 13 konur á aldrinum 6 til 35 ára) velmanase alfa í fimm klínískum rannsóknum. Sjúklingar voru sjúkdómsgreindir eftir virkni alfa-mannósídasá <10% eðlilegrar virkni í hvítfrumum í blóði. Sjúklingar með þá arfgerð sem ágerist hraðast (með afturför innan eins árs og einkenni í taugakerfi) voru ekki hafðir með. Byggt á þessari viðmiðun voru sjúklingar með vægan eða í meðallagi alvarlegan sjúkdóm sem sýndu fram á misleitun alvarleika, en gátu samt gengist undir þolpróf og sýndu mikinn breytileika hvað varðar klínísk einkenni og upphaf sjúkdómsins, skráðir í rannsóknum.

Heildaráhrif meðferðarinnar voru metin á sviðunum lyfhrif (fækkun fáskyra í sermi), virkni (þriggja mínútna stigapróf (3MSCT), sex mínútna göngupróf (6MWT) og áætluð hámarksfráblástursgeta (FVC%)) og lífsgæði (grunnildi fötlunarstuðuls samkvæmt CHAQ spurningarlistanum (Childhood Health Assessment Questionnaire) og CHAQ-VAS gildi varðandi sársauka (Sjónhendingarskali)).

Í 3. stigs, fjölsetra, tvíblindu, slembiröðuðu meginrannsókninni með samanburðarhópi og samanburði við lyfleysu, rhLAMAN-05, voru rannsökuð verkun og öryggi endurtekinna gjafa velmanase alfa í 52 vikur af skammti sem nam 1 mg/kg og gefinn var vikulega sem innrennsli í bláæð. Alls 25 sjúklingar tóku þátt, þ.m.t. 12 börn (aldursbil: 6 til 17 ára; meðalaldur: 10,9 ár) og 13 fullorðnir einstaklingar (aldursbil: 18 til 35 ára; meðalaldur: 24,6). Enginn sjúklingur nema einn hafði áður fengið meðferð með velmanase alfa. Alls 15 sjúklingar (7 börn og 8 fullorðnir) fengu virka meðferð og 10 sjúklingar fengu lyfleysu (5 börn og 5 fullorðnir). Niðurstöðurnar (þéttni fáskyra í sermi, 3MSCT, 6MWT og FVC%) koma fram í töflu 2. Lyfjahvarfaáhrif komu fram með tölfræðilega marktækri fækkun fáskyra í sermi samanborið við lyfleysu. Niðurstöður hjá sjúklingum yngri en 18 ára sýndu framför. Sjúklingar sem voru eldri en 18 ára sýndu stöðugleika. Töluleg framför hvað varðar flesta klíníska endapunkta samanborið við lyfleysu (2 til 8%) sem kom fram á árinu sem eftirlit fór fram gefur hugsanlega til kynna að velmanase alfa geti hægt á versnun sjúkdóms.

Tafla 2: Niðurstöður úr klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu, rhLAMAN-05 (upp-runagögn: rhLAMAN-05)

	Meðferð með velmanase alfa í 12 mánuði (n=15)		Meðferð með lyfleysu í 12 mánuði (n=10)		Velmanase alfa samanborið við lyfleysu
Sjúklingar	Meðal raungildi við grunnviðmið (SD)	Raunbreyting frá meðal grunnviðmiði	Meðal raungildi við grunnviðmið (SD)	Raunbreyting frá meðal grunnviðmiði	Aðlagður meðalmunur
Þéttni fáskyra í sermi (µmol/l)					
Heild⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95% CI]		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62]
p-gildi					p<0,001
<18 ára⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 ára⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (skref/mín.)					
Heild⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95% CI]		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05]
p-gildi					p=0,406
<18 ára⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥18 ára⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
6MWT (metrar)					
Heild⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95% CI]		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46]
p-gildi					p=0,692
<18 ára⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥18 ára⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	

	Meðferð með velmanase alfa í 12 mánuði (n=15)		Meðferð með lyfleysu í 12 mánuði (n=10)		Velmanase alfa samanborið við lyfleysu
Sjúklingar	Meðal raun-gildi við grunnviðmið (SD)	Raunbreyting frá meðal grunnviðmiði	Meðal raun-gildi við grunnviðmið (SD)	Raunbreyting frá meðal grunnviðmiði	Aðlagður meðalmunur
FVC (% af forspárgildi)					
Heild⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95% CI]		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60]
p-gildi					p=0,278
<18 ára⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥18 ára⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Varðandi heildina: aðlöguð meðalbreyting og aðlagður meðalmunur koma fram samkvæmt mati með ANCOVA líkani

⁽²⁾ Eftir aldri: óaðlagð meðalgildi og SD gildi koma fram.

Langtímaverkun og öryggi velmanase alfa voru rannsökuð í opinni 3. stigs klínískri rannsókn án samanburðar, rhLAMAN-10, hjá 33 einstaklingum (19 börnum og 14 fullorðnum, á aldrinum 6 til 35 ára við upphaf meðferðar) sem höfðu áður tekið þátt í rannsóknum á velmanase alfa. Búinn var til samræmdur gagnagrunnur með samsetningu samþættra gagnagrunna úr öllum rannsóknum á velmanase alfa. Vart varð við tölfræðilega marktæka framför hvað varðar gildi fásykra í sermi, 3MSCT, lungnastarfsemi, IgG í sermi og EQ 5D 5L-kvarðann (Euro Quality of Life 5 Dimensions) með tímanum og fram að síðustu athugun (tafla 3). Áhrifin af velmanase alfa voru greinilegri hjá sjúklingum sem voru yngri en 18 ára.

Tafla 3: Breyting klínískra endapunkta frá grunnviðmiði að síðustu athugun í rhLAMAN-10 rannsókninni (upprunagögn: rhLAMAN-10)

Breyta	Sjúklingar n=33	Meðal raun-gildi við grunnviðmið (SD)	Síðasta athugun % breyting frá grunnviðmiði (SD)	p-gildi [95% CI]
Þéttni fásykra í sermi (μmól/l)	Heild	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (skref/mín.)	Heild	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metrar)	Heild	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% af forspárgildi)	Heild	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Gögn benda til þess að það dragi úr jákvæðum áhrifum meðferðar með velmanase alfa með aukinni sjúkdómsbyrði og sjúkdómstengdum öndunarfærasykingum.

Post-hoc fjölbreytugreining á svarendum sýndi fram á ávinning af lengri meðferð með velmanase alfa hjá 87,9% svarenda á a.m.k. tveimur sviðum í síðustu athugun (tafla 4).

Tafla 4: Fjölbreytugreining á svarendum: MCID⁽¹⁾ hlutföll svarenda samkvæmt endapunktum og sviðum (upprunagögn: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Svið	Skilgreining	Hlutföll svarenda		
		Rannsókn rhLAMAN-05 n=25		Rannsókn rhLAMAN-10 n=33
		Lyfleysa 12 mánuðir	Lamzede 12 mánuðir	Lamzede Síðasta athugun
Lyfhrif	Fáskykrur	20,0%	100%	91,0%
Svörun á lyfhrifasviði	Fáskykrur	20,0%	100%	91,0%
Virgni	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Svörun á virknisviði	Samsett gildi	30,0%	60,0%	72,7%
Lífsgæði	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
QoL svið	Samsett gildi	40,0%	40,0%	66,7%
Heildarsvörun	Þrjú svið	0	13,3%	45,5%
	Tvö svið	30,0%	73,3%	42,4%
	Eitt svið	30,0%	13,3%	9,1%
	Ekkert svið	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ MCID: Lágmarks klínískt mikilvægur munur

Börn

Börn yngri en 6 ára

Notkun velmanase alfa hjá börnum yngri en 6 ára er studd af niðurstöðum úr klínísku rannsókninni rhLAMAN08.

Á heildina litið komu engin vandamál varðandi öryggi fram við notkun velmanase alfa hjá börnum með alfa-mannósídasjúkdóm sem voru yngri en 6 ára. Fjórir af 5 sjúklingum mynduðu mótefni gegn velmanase alfa meðan á rannsókninni stóð og 3 sjúklingar mynduðu hlutleysandi/hamlandi mótefni. Tveir sjúklingar (báðir jákvæðir fyrir mótefnum gegn velmanase alfa) fengu alls 12 innrennslistengdar aukaverkanir sem allar voru viðráðanlegar, og ekkert tilvikanna leiddi til þess að stöðva þurfti rannsóknarmeðferðina. Tvær innrennslistengdar aukaverkanir voru metnar sem alvarlegar og þær gengu til baka samdægurs. Forlyfjameðferð var gefin fyrir innrennsli eftir þörfum til að draga enn frekar úr hættu á innrennslistengdum aukaverkunum. Greining á verkun sýndi fram á minnkaða þéttni fáskykra í sermi, aukningu á IgG gildi og gaf til kynna aukið þol og heyrn. Minni uppsöfnun velmanase alfa við jafnvægi og niðurstöður hvað varðar öryggi/verkun staðfesta að skammturinn 1 mg/kg er viðeigandi handa börnum (yngri en 6 ára). Rannsóknin bendir til ávinnings af snemmbúinni meðferð með velmanase alfa hjá börnum yngri en 6 ára.

Börn í aldurshópnum 6 til 17 ára

Notkun velmanase alfa hjá aldurshópnum 6 til 17 ára er rökstudd af gögnum úr klínískum rannsóknum á börnum (19 af 33 sjúklingum sem tóku þátt í könnunar- og lykilrannsóknunum) og fullorðnum sjúklingum.

Markaðsleyfi í undantekningartilvikum

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Ekki kom fram neinn greinilegur kynjamunur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með alfa-mannósídasa-sjúkdóm.

Frásög

Lamzede er gefið með innrennsli í bláæð. Við stöðugt ástand eftir vikulega gjöf innrennslis sem nemur 1 mg/kg af velmanase alfa var meðal hámarksþéttni í blóðvökva u.þ.b. 8 µg/ml og náðist 1,8 klst. eftir að gjöf var hafin, sem er í samræmi við meðal innrennslistíma.

Dreifing

Eins og búast má við með prótein af þessari stærð var dreifingarrúmmál við stöðugt ástand lítið (0,27 l/kg), sem gaf til kynna að dreifing ætti sér eingöngu stað í blóðvökva. Úthreinsun velmanase alfa úr blóðvökva (meðaltal 6,7 ml/klst./kg) er í samræmi við hraða upptöku í frumur fyrir tilstilli mannósaviðtaka.

Umbrot

Búist er við að umbrotaferli velmanase alfa sé svipað og á við um náttúruleg prótein sem brotna niður í lítil peptíð og síðan í aminosýrur.

Brotthvarf

Eftir að innrennslinu lauk átti sér stað tvífasa lækun á þéttni velmanase alfa í blóðvökva og helm-ingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 30 klukkustundir.

Línulegt/ólínulegt samband

Velmanase alfa sýndi línuleg (þ.e. fyrsta stigs) lyfjahvörf og C_{max} og AUC gildi jukust í hlutfalli við skammtinn, við skammta á bilinu 0,8 til 3,2 mg/kg (jafngildir 25 og 100 einingum/kg).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Velmanase alfa er prótein og búist er við því að það brotni niður í aminosýrur. Prótein sem eru stærri en 50 000 Da, svo sem velmanase alfa, hverfa ekki brott um nýrun. Því er ekki búist við því að skert lifrar- eða nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf velmanase alfa.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Þar sem ekki hafa komið fram eldri sjúklingar en 41 árs í Evrópu er ekki búist við að notkun eigi við hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum eru í aðalatriðum þær sömu og hjá fullorðnum. Einkum staðfestir skortur á uppsöfnun velmanase alfa við jafnvægi svo og upplýsingar um öryggi/verkun að 1 mg/kg skammturinn sé líka viðeigandi hjá börnum yngri en 6 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á ungviði og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat tvíhýdrat
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Mannitól (E 421)
Glýsín

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Blandað innrennslislyf, lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst við 2°C - 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslu-tími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meira en sem nemur 24 klst. við 2°C - 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml hettuglas (gler af gerð I) með brómóbútýl gúmmítappa, álinnsigli og smelluloki úr pólýprópýleni.
Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af velmanase alfa.

Pakkningastærðir með 1, 5 eða 10 hettuglösum í hverri öskju.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lamzede þarfnast blöndunar og er aðeins ætlað til innrennslis í bláæð.
Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður skal blanda og gefa Lamzede.
Undirbúningur skal fara fram við smitgát. Ekki má nota síunálar við undirbúninginn.

- a) Reikna skal út fjölda hettuglasa byggt á þyngd hvers sjúklings fyrir sig. Ráðlagður skammtur sem nemur 1 mg/kg er ákvarðaður með eftirfarandi útreikningi:
- Þyngd sjúklings (kg) × skammtur (mg/kg) = skammtur sjúklings (í mg).
 - Skammtur sjúklings (í mg) skipt í 10 mg/hettuglas (innihald eins hettuglass) = fjöldi hettuglasa sem á að blanda. Ef fjöldi reiknaðra hettuglasa er ekki heil tala skal námunda hann upp í næstu heilu tölu.
 - U.þ.b. 30 mínútum fyrir blöndun skal taka nauðsynlegan fjölda hettuglasa úr kæli. Hettuglösin skulu ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C) fyrir blöndun.
- Hvert hettuglas er blandað með því að sprauta hægt 5 ml af vatni fyrir stungulyf á innra byrði hvers hettuglass. Hver ml af blandaðri lausn inniheldur 2 mg af velmanase alfa. Aðeins skal gefa það magn sem samsvarar ráðlögðum skammti.
- Dæmi:
- Þyngd sjúklings (44 kg) × skammtur (1 mg/kg) = skammtur sjúklings (44 mg).
 - 44 mg skipt í 10 mg/hettuglas = 4,4 hettuglös, því skal blanda 5 hettuglös.
 - Af blönduðu heildarmagni skal aðeins gefa 22 ml (jafngildir 44 mg).
- b) Blanda skal duftið í hettuglasinu með því að láta dropa af vatni fyrir stungulyf leka niður með innra byrði hettuglassins en ekki beint á frostþurrkaða duftið. Forðast skal að þrýsta vatni fyrir stungulyf kröftuglega á duftið, til að lágmarka froðumyndun. Blönduðu hettuglösin skulu standa á borði í u.þ.b. 5-10 mínútur. Eftir það skal halla og snúa hverju hettuglasi varlega í 15-20 sekúndur til þess að auðvelda upplausn efnisins. Ekki skal snúa hettuglasinu á hvolf, þyrla því eða hrista það.
- c) Skoða skal tafarlaust eftir blöndun hvort agnir eða upplitun koma fram í lausninni. Lausnin á að vera tær og **ekki skal nota hana ef vart verður við ógagnsæjar agnir eða ef lausnin er upp-lituð**. Vegna eðlis lyfsins er hugsanlegt að blönduð lausn geti innihaldið próteinagnir sem koma fyrir sem þunnir, hvítir þræðir eða gagnsæjar trefjar sem eru fjarlægð með slöngusíunni meðan á innrennslinu stendur (sjá lið e).
- d) Draga skal blandaða lausn hægt og með aðgát upp úr hverju hettuglasi til þess að forðast froðumyndun í sprautunni. Ef rúmmál lausnarinnar er meira en svo að ein sprauta nægi skal undirbúa nauðsynlegan fjölda af sprautum til þess að hægt sé að skipta hratt um sprautu meðan á innrennslinu stendur.
- e) Gefa skal blandaða lausn með innrennslissetti með dælu og 0,22 µm slöngusíu með lítilli próteinbindingu. Heildar rúmmál innrennslisins er ákvarðað eftir þyngd sjúklings og það skal gefa í að lágmarki 50 mínútur. Ráðlegt er að nota alltaf sama þynningarhlutfallið (2 mg/ml). Hjá sjúklingum sem vega innan við 18 kg og fá minna en 9 ml af blandaðri lausn, skal reikna innrennslishraðann þannig út að innrennslistíminn sé ≥50 mínútur. Hámarks innrennslishraði er 25 ml/klst. (sjá kafla 4.2). Reikna má innrennslistímann út samkvæmt eftirfarandi töflu:

Þyngd sjúklings (kg)	Skammtur (ml)	Hámarks innrennslishraði (ml/klst.)	Lágmarks innrennslistími (mín.)
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

Þyngd sjúklings (kg)	Skammtur (ml)	Hámarks innrennslishraði (ml/klst.)	Lágmarks innrennslistími (mín.)
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

Þyngd sjúklings (kg)	Skammtur (ml)	Hámarks inn-rennslis-hraði (ml/klst.)	Lágmarks inn-rennslis-tími (mín.)
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

Þyngd sjúklings (kg)	Skammtur (ml)	Hámarks inn-rennslis-hraði (ml/klst.)	Lágmarks inn-rennslis-tími (mín.)
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) Þegar síðasta sprautan er tóm skal skipta skömmtunarsprautunni út fyrir 20 ml sprautu sem er fyllt af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Gefa skal rúmmál sem nemur 10 ml af natríumklóríðlausn með innrennsliskerfinu til þess að veita sjúklingi það sem eftir er af Lamzede innrennslinu.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunar- dagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Lamzede er notað á heimili sjúklings í hverju aðildarríki, þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi um innihald og snið fræðsluáætlunarinnar við viðkomandi yfirvöld, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Lamzede er markaðssett fái allir heilbrigðisstarfsmenn sem búist er við að ávísi Lamzede afhentan eftirfarandi fræðslupakka sem inniheldur „Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla sjúklinga með alfa-mannósídasa-sjúkdóm (leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn)“.

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn inniheldur eftirfarandi þætti:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Samantekt á eiginleikum lyfs

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

Til að lágmarka hættuna á ofnæmisviðbrögðum og mistökum við lyfjagjöf þegar innrennsli er gefið á heimili sjúklings, innihalda leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eftirfarandi lykilöryggisupplýsingar til að veita heilbrigðisstarfsmönnum (sem ávísa og/eða gefa Lamzede) stuðning við meðferð sjúklinga sem fá Lamzede á heimili sínu:

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem ávísa LAMZEDE:

- Upplýsingar um hættuna á mistökum við lyfjagjöf sem hugsanlega tengjast notkun Lamzede á heimili sjúklings,
- Skilyrði til að ákvarða hvort sjúklingur sé hæfur til að fá innrennsli á heimili sínu,
- Upplýsingar um nauðsyn þess að afhenda öllum sjúklingum sem fá innrennsli með Lamzede á heimili sínu fræðsluefni fyrir sjúklinga.

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem gefa LAMZEDE:

- Upplýsingar um hættuna á mistökum við lyfjagjöf sem hugsanlega tengist notkun Lamzede á heimili sjúklings með áherslu á þær aðgerðir sem þarf að grípa til, svo að hægt sé að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf sem geta átt sér stað á heimili sjúklings,
- Upplýsingar um hættuna á ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. teikn og einkenni ofnæmis og ráðlagðar aðgerðir sem grípa skal til þegar einkenni koma fyrir,
- Upplýsingar um undirbúning og gjöf Lamzede innrennslis,
- Upplýsingar um nauðsyn þess að afhenda öllum sjúklingum sem fá innrennsli með Lamzede á heimili sínu fræðsluefni fyrir sjúklinga.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐS-LEYFIS SEM GEFID HEFUR VERID ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tíma-
marka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að útvega langtímagögn varðandi verkun og öryggi meðferðar með Lamzede og til lýsingar á heildarþýði með alfa-mannósídasasjúkdóm, þ.m.t. með tilliti til breytileika klínískra einkenna, versnunar og framgangs sjúkdóms, er markaðsleyfishafi beðinn um að leggja fram niðurstöður rannsóknar sem byggð er á fullnægjandi gagnagrunni úr skrá yfir sjúklinga með alfa-mannósídasasjúkdóm.	Árlegar skýrslur skulu lagðar fram sem hluti af árlegu endurmati

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Lamzede 10 mg innrennslisstofn, lausn
velmanase alfa

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 10 mg af velmanase alfa.
Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausninni 2 mg af velmanase alfa (10 mg / 5 ml).

3. HJÁLPAEFNI

Tvínatríumfosfat tvíhýdrat
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Mannitól
Glýsín
Sjá nánar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
1 hettuglas
5 hettuglös
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust skal geyma blönduðu lausnina í kæli í að hámarki 24 klst.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lamzede 10 mg innrennslisstofn, lausn
velmanase alfa
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lamzede 10 mg innrennslisstofn, lausn velmanase alfa

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Lamzede og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lamzede
3. Hvernig nota á Lamzede
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lamzede
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lamzede og við hverju það er notað

Lamzede inniheldur virka innihaldsefnið velmanase alfa sem tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru sem ensímuppþótarmedferðir. Það er notað til þess að meðhöndla sjúklinga með vægan eða í meðallagi alvarlegan alfa-mannósídasasjúkdóm. Það er gefið til þess að meðhöndla önnur einkenni sjúkdómsins en taugaeinkenni.

Alfa-mannósídasasjúkdómur er mjög sjaldgæfur erfðasjúkdómur sem stafar af skorti á ensími sem nefnist alfa-mannósídasí, sem nauðsynlegt er til að brjóta niður tiltekin sykursambönd (sem kallast mannósaríkar fásykrur) í líkamanum. Þegar þetta ensím skortir eða það virkar ekki á réttan hátt safnast þessi sykursambönd upp í frumum líkamans og valda merkjum og einkennum sjúkdómsins. Dæmigerð einkenni sjúkdómsins eru m.a. sérstakir andlitsdrættir, andleg þroskahömlun, erfiðleikar við stjórnun hreyfinga, erfiðleikar í tengslum við heyrn og tal, tíðar sýkingar, kvillar í beinum, vöðvaverkir og slappleiki.

Velmanase alfa er hannað til þess að koma í stað ensímsins sem vantar hjá sjúklingum með alfa-mannósídasasjúkdóm.

2. Áður en byrjað er að nota Lamzede

Ekki má nota Lamzede

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir velmanase alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Lamzede er notað.

Fram geta komið ofnæmisviðbrögð við gjöf Lamzede. Þessi viðbrögð koma yfirleitt fram á meðan á innrennslisgjöfinni stendur eða fljólega eftir hana og geta birst með ýmsum einkennum, eins og staðbundnum eða útbreiddum viðbrögðum í húð, einkennum í meltingarvegi eða þrota í hálsi, andliti, vörum eða tungu (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ef ofnæmisviðbrögðin eru alvarleg er

ráðlegt að hætta tafarlaust notkun Lamzede og fylgja gildandi lækningastöðlum fyrir bráðalækningar. Hafa má stjórn á minna alvarlegum aukaverkunum með því að stöðva innrennslisgjöfina tímabundið eða með því að hægja á innrennslis hraðanum. Verið getur að lækningin ihugi að gefa lyf til að meðhöndla ofnæmi.

Ef þú færð meðferð með Lamzede, getur verið að þú fáið aukaverkun meðan á dreypinu (innrennslinu) stendur sem notað er til að gefa lyfið, eða strax eftir að því lýkur (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Þetta kallast **innrennslistengd aukaverkun** og getur stundum reynst alvarlegt.

- Lækningin getur ákveðið að hafa þig undir eftirliti í eina klst. eða lengur eftir að innrennslisgjöfinni lýkur í tengslum við innrennslistengdar aukaverkanir.
- Innrennslistengdar aukaverkanir eru m.a. sundl, höfuðverkur, ógleði, lágur blóðþrýstingur, þreyta og hiti. Ef þú færð innrennslistengda aukaverkun **verður þú að segja lækningunni tafarlaust frá því**.
- Ef þú færð innrennslistengda aukaverkun er hugsanlegt að þú fáið fleiri lyf til þess að meðhöndla eða koma í veg fyrir síðari aukaverkanir. Þessi lyf geta m.a. verið lyf til þess að meðhöndla ofnæmi (andhistamín), lyf sem notuð eru til að meðhöndla hita (hitilækkandi lyf) og hafa stjórn á bólgu (barksterar).
- Ef innrennslistengda aukaverkunin er alvarleg mun lækningin stöðva innrennslis í bláæð tafarlaust og hefja viðeigandi lækning meðferð.
- Ef innrennslistengdu aukaverkanirnar eru alvarlegar og/eða ef dregur úr verkun lyfsins mun lækningin framkvæma blóðrannsókn til þess að athuga hvort mót efni séu til staðar sem gætu haft áhrif á útkomu meðferðarinnar.
- Í flestum tilfellum máttu samt fá Lamzede, jafnvel þótt þú fáið innrennslistengda aukaverkun.

Mót efni hafa hlutverki að gegna hvað varðar ofnæmi og innrennslistengdar aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun Lamzede. Þótt 24% sjúklinga hafi myndað mót efni gegn Lamzede meðan á klínískri þróun lyfsins stóð, hafan engin skýr tengsl fundist á milli mótefnatíttra og minnkandi verkunar eða tíðni ofnæmisviðbragða.

Notkun annarra lyfja samhliða Lamzede

Látið lækningin vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningunni áður en lyfið er notað.

Þú mátt ekki taka **þetta lyf** á meðgöngu **nema** lækningin telji brýna nauðsyn á því. Lækningin mun ræða þetta við þig.

Ekki er þekkt hvort velmanase alfa berst í brjóstamjólk. Lamzede má nota við brjóstagjöf vegna þess að velmanase alfa berst ekki í barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Lamzede hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Lamzede inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Lamzede

Lyfið skal aðeins nota undir umsjón læknis sem hefur reynslu af meðferð alfa-mannósídasasjúkdóms eða annarra svipaðra sjúkdóma og eingöngu heilbrigðisstarfsmaður skal gefa lyfið.

Lamzede er aðeins notað undir umsjón læknis sem hefur þekkingu á meðferð alfa-mannósídasasjúkdóms. Læknirinn gæti boðið þér að fá meðferð á heimili þínu, að því tilskildu að þú uppfyllir ákveðin skilyrði. Hafðu samband við lækinn ef þú vilt fá meðferð á heimili þínu.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Lamzede er 1 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni í viku.

Notkun handa börnum og unglingum

Lamzede má gefa börnum og unglingum af sömu skömmtum og tíðni og hjá fullorðnum.

Lyfjagjöf

Lamzede kemur fyrir í hettuglasi sem duft til innrennslis sem blandað er við vatni fyrir stungulyf áður en það er gefið.

Að blöndun lokinni verður lyfið gefið með innrennslisdælu (dreypi) í bláæð í a.m.k. 50 mínútur undir umsjón læknisins.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir koma fram meðan á innrennslinu stendur eða stuttu eftir það („innrennslitengd aukaverkun“, sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðan á meðferðinni stendur með Lamzede er hugsanlegt að þú fáið einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

Alvarlegar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- meðvitundarleysi (yfirlíð, hugsanlega eftir að hafa fundið fyrir sundli, vönkun eða rugli)
- bráð vanstarfsemi nýrna (nýrnakvilli sem einkennist af vökvasöfnun, þrota í fótleggjum, ökkulum eða fótum, svefnhöfða, mæði eða þreytu)
- ofnæmi og alvarleg ofnæmisviðbrögð (einkenni eru m.a. staðbundinn eða dreifður húðkláði, sundl, öndunarerfiðleikar, brjóstverkur, kuldahrollur, hiti, einkenni frá meltingarfærum eins og ógleði, uppköst, niðurgangur eða verkir í þörmum, þroti í hálsi, andliti, vörum eða tungu)

Ef þú færð einhverjar af þessum aukaverkunum skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- þyngdaraukning
- hiti/hækkaður líkamshiti

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hægur hjartsláttur (hægsláttur)
- blá húð og varir (blámi)
- geðrofshegðun (geðsjúkdómur ásamt ofskynjunum, erfiðleikar í tengslum við skýra hugsun og skilning á raunveruleika, kvíði), erfiðleikar með að festa svefn
- ruglástand, yfirlíð, skjálfti, sundl, höfuðverkur
- verkir í þörmum (kvið), erting í maga af völdum magasýra (magabólga vegna bakflæðis), ógleði, uppköst
- verkir á staðnum þar sem innrennslið var gefið, kuldahrollur, hitatilfinning, vanlíðan, þreyta

- húðútbrot (ofsakláði), aukin svitamyndun (ofsvitnun)
- blóðnasir
- liðverkir, bakverkir, stífleiki í liðum, vöðvaverkir, verkir í útlím (hendur, fætur)
- erting í auga, þroti á augnloki (bjúgur á augnloki), augnroði
- aukin matarlyst

Aukaverkanir – **tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- sýking í innanverðum vegg pokans umhverfis hjartað (hjartaþelsbólga)
- graftarkýli
- sýking af völdum bakteríu sem kallast Staphylococcus
- minnkuð matarlyst
- æsingur, saurmissir, taugaveiklun
- vanhæfni við að stjórna vöðvahreyfingum
- svefnhöfði
- aukin táramyndun
- heymarleysi
- ósæðarlokuleiki (ástand þar sem ósæðarlokast ekki nægilega vel)
- hraður og/eða ör hjartsláttur
- lágur blóðþrýstingur
- viðkvæmar æðar
- verkur í munnskoki
- önghljóð
- sársauki við kyngingu
- roði í húð
- bólga í liðum, hiti í liðum
- slappleiki

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lamzede

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust má geyma blönduðu lausnina í allt að 24 klst. við 2°C til 8°C.

Ekki má nota lyfið ef blandaða lausnin inniheldur **ógagnsæjar agnir eða er upplituð**.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lamzede inniheldur

- Virka innihaldsefnið er velmanase alfa.
Eitt hettuglas inniheldur 10 mg af velmanase alfa.
Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausninni 2 mg af velmanase alfa (10 mg / 5 ml).
- Önnur innihaldsefni eru: tvínatríumfosfat tvíhýdrat, Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat (sjá kafla 2 „Lamzede inniheldur natríum“), mannítól (E 421) og glýsín.

Lýsing á útliti Lamzede og pakkningastærðir

Lamzede er hvítt eða beinhvítt duft til innrennslis sem kemur fyrir í hettuglasi úr gleri.
Hver askja inniheldur 1, 5 eða 10 hettuglös.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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 (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Lamzede þarfnast blöndunar og er aðeins ætlað til innrennslis í bláæð.
Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagiöf

Heilbrigðisstarfsmaður skal blanda og gefa Lamzede.

Undirbúningur skal fara fram við smitgát. Ekki má nota síunálar við undirbúninginn.

- a) Reikna skal út fjölda hettuglasa byggt á þyngd hvers sjúklings fyrir sig. Ráðlagður skammtur sem nemur 1 mg/kg er ákvarðaður með eftirfarandi útreikningi:
- Þyngd sjúklings (kg) $\times$ skammtur (mg/kg) = skammtur sjúklings (í mg).
 - Skammtur sjúklings (í mg) skipt í 10 mg/hettuglas (innihald eins hettuglass) = fjöldi hettuglasa sem á að blanda. Ef fjöldi reiknaðra hettuglasa er ekki heil tala skal námunda hann upp í næstu heilu tölu.
 - U.þ.b. 30 mínútum fyrir blöndun skal taka nauðsynlegan fjölda hettuglasa úr kæli. Hettuglösin skulu ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C) fyrir blöndun.
- Hvert hettuglas er blandað með því að sprauta hægt 5 ml af vatni fyrir stungulyf á innra byrði hvers hettuglass. Hver ml af blandaðri lausn inniheldur 2 mg af velmanase alfa. Aðeins skal gefa það magn sem samsvarar ráðlögðum skammti.
- Dæmi:
- Þyngd sjúklings (44 kg) $\times$ skammtur (1 mg/kg) = skammtur sjúklings (44 mg).
 - 44 mg skipt í 10 mg/hettuglas = 4,4 hettuglös, því skal blanda 5 hettuglös.
 - Af blönduðu heildarmagni skal aðeins gefa 22 ml (jafngildir 44 mg).
- b) Blanda skal duftið í hettuglasinu með því að láta dropa af vatni fyrir stungulyf leka niður með innra byrði hettuglassins en ekki beint á frostþurrkaða duftið. Forðast skal að þrýsta vatni fyrir stungulyf kröftuglega á duftið, til að lágmarka froðumyndun. Blönduðu hettuglösin skulu standa á borði í u.þ.b. 5-10 mínútur. Eftir það skal halla og snúa hverju hettuglasi varlega í 15-20 sekúndur til þess að auðvelda upplausn efnisins. Ekki skal snúa hettuglasinu á hvolf, þyrla því eða hrista það.
- c) Skoða skal tafarlaust eftir blöndun hvort agnir eða uppliton koma fram í lausninni. Lausnin á að vera tær og **ekki skal nota hana ef vart verður við ógagnsæjar agnir eða ef lausnin er upplituð**. Vegna eðlis lyfsins er hugsanlegt að blönduð lausn geti innihaldið próteinagnir sem koma fyrir sem þunnir, hvítir þræðir eða gagnsæjar trefjar sem eru fjarlægð með slöngusíunni meðan á innrennslinu stendur (sjá lið e).
- d) Draga skal blandaða lausn hægt og með aðgát upp úr hverju hettuglasi til þess að forðast froðumyndun í sprautunni. Ef rúmmál lausnarinnar er meira en svo að ein sprauta nægi skal undirbúa nauðsynlegan fjölda af sprautum til þess að hægt sé að skipta hratt um sprautu meðan á innrennslinu stendur.
- e) Gefa skal blandaða lausn með innrennslissetti með dælu og 0,22 μ m slöngusíu með lítilli próteinbindingu.
- Heildar rúmmál innrennslisins er ákvarðað eftir þyngd sjúklings og það skal gefa í að lágmarki 50 mínútur. Ráðlegt er að nota alltaf sama þynningarhlutfallið (2 mg/ml). Hjá sjúklingum sem vega innan við 18 kg og fá minna en 9 ml af blandaðri lausn, skal reikna innrennslishraðann þannig út að innrennslistíminn sé ≥ 50 mínútur. Hámarks innrennslishraði er 25 ml/klst. Reikna má innrennslistímann út samkvæmt eftirfarandi töflu:

Þyngd sjúklings (kg)	Skammtur (ml)	Hámarks inn-rennslis-hraði (ml/klst.)	Lágmarks inn-rennslis-tími (mín.)
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

Þyngd sjúklings (kg)	Skammtur (ml)	Hámarks inn-rennslis-hraði (ml/klst.)	Lágmarks inn-rennslis-tími (mín.)
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

Þyngd sjúklings (kg)	Skammtur (ml)	Hámarks innrennslis-hraði (ml/klst.)	Lágmarks innrennslis-tími (mín.)
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Þyngd sjúklings (kg)	Skammtur (ml)	Hámarks innrennslis-hraði (ml/klst.)	Lágmarks innrennslis-tími (mín.)
99	49,5	25	119

- f) Þegar síðasta sprautan er tóm skal skipta skömmtunarsprautunni út fyrir 20 ml sprautu sem er fyllt af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi lausn. Gefa skal rúmmál sem nemur 10 ml af natríumklóríðlausn með innrennsliskerfinu til þess að veita sjúklingi það sem eftir er af Lamzedde innrennslinu.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.