

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lamzede 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 10 mg velmanase alfa*.

Etter rekonstituering inneholder én ml av oppløsningen 2 mg velmanase alfa (10 mg/5 ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

*Velmanase alfa er produsert i mammalske ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Enzymerstatningsterapi for behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. Se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal utføres under tilsyn av en lege med erfaring innen håndteringen av pasienter med alfa-mannosidose eller med administrasjon av andre enzymerstatningsterapier (ERT) for lysosomal avleiringssykdom. Administrasjon av Lamzede skal utføres av helsepersonell med kunnskap om håndtering av ERT og medisinske nødstilfeller.

Dosering

Anbefalt doseregime er 1 mg/kg kroppsvekt administrert én gang i uken via intravenøs infusjon ved en kontrollert hastighet.

Effektene av behandling med velmanase alfa skal evalueres med jevne mellomrom, og det må vurderes å seponere behandlingen i tilfeller der det ikke observeres noen åpenbare fordeler.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelige data og det er ikke relevant å bruke hos eldre pasienter.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Kun for bruk via intravenøs infusjon.

Instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering

Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar. Skal ikke brukes hvis ugjennomsiktige partikler observeres eller hvis oppløsningen er misfarget (se pkt. 6.6).

Den rekonstituerte oppløsningen med Lamzede skal administreres ved bruk av et infusjonssett som er utstyrt med en pumpe og et 0,22 µm in-line-filter med lav proteinbinding. Infusjonsvarigheten skal beregnes individuelt der det tas hensyn til en maksimal infusjonshastighet på 25 ml/time for å kontrollere proteinbelastningen. Infusjonsvarigheten skal være minst 50 minutter. En langsommere infusjonshastighet kan foreskrives når det er klinisk relevant i henhold til legens skjønn, for eksempel i begynnelsen av behandlingen eller i tilfeller av tidligere infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). Se tabellen i pkt. 6.6 for utregningen av infusjonshastigheten og infusjonsvarigheten basert på kroppsvekt.

Pasienten skal observeres for IRR i minst én time etter infusjonen i henhold til kliniske forhold og legens skjønn. For ytterligere instruksjoner, se pkt. 4.4.

Infusjon hjemme

Infusjon av Lamzede hjemme kan vurderes for pasienter som tolererer infusjonene godt. Beslutningen om å overføre en pasient til å motta infusjoner hjemme, skal foretas etter evaluering og anbefaling av den behandlende legen. Pasienter som opplever infusjonsrelaterte reaksjoner ved infusjon hjemme, inkludert overfølsomhetsreaksjoner eller anafylaktiske reaksjoner, må umiddelbart **reducere infusjonshastigheten** eller **stans** infusjonsprosessen med hensyn til reaksjonens alvorlighetsgrad og oppsøke hjelp fra helsepersonell. Dosen og infusjonshastigheten i hjemmet skal være den samme som på sykehuset, og kan kun endres under tilsyn av helsepersonell og behandlende lege.

Egnet opplæring skal gis av den behandlende legen og/eller sykepleieren til pasienten og/eller omsorgsgiveren før oppstart av infusjon i hjemmet.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig allergisk reaksjon overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle hensyn ved behandling

Ettersom akkumuleringen av endeorganskader utvikler seg over tid, er det vanskeligere for behandlingen å reversere skaden eller føre til forbedringer. Som med andre enzymerstatningsterapier, krysser ikke velmanase alfa blod-hjerne-barrieren. Behandlende lege bør ta i betraktning at administrasjon av velmanase alfa ikke påvirker irreversible komplikasjoner (dvs. skjelettdeformiteter, dysostosis multiplex, nevrologiske manifestasjoner og nedsatt kognitiv funksjon).

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert hos pasienter i kliniske studier. Relevant medisinsk støtte bør være tilgjengelig i umiddelbar nærhet når velmanase alfa administreres. Hvis det oppstår alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, anbefales det at velmanase alfa seponeres umiddelbart og at gjeldende medisinske standarder for akutt behandling følges.

Infusjonsrelatert reaksjon

Administrasjon av velmanase alfa kan resultere i en IRR, inkludert anafylaktoide reaksjoner (se pkt. 4.8). IRR som ble observert i kliniske studier av velmanase alfa, ble karakterisert ved en rask inntreden av symptomer, og var lette til moderate i alvorlighetsgrad.

Håndteringen av IRR skal være basert på reaksjonens alvorlighetsgrad og inkluderer reduksjon av infusjonshastigheten, behandling med legemidler som antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider, og/eller at behandlingen stoppes og gjenopptas med økt infusjonsvarighet. Forbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forebygge påfølgende reaksjoner i de tilfellene der symptomatisk behandling var nødvendig. De fleste pasientene ble ikke rutinemessig forbehandlet før infusjon av velmanase alfa i de kliniske studiene.

I tilfeller der symptomer som angioødem (hevelse i tunge eller hals), obstruksjon av øvre luftveier eller hypotensjon forekommer under eller umiddelbart etter infusjon, bør anafylaksi eller en anafylaktoid reaksjon mistenkes. I så fall skal behandling med et antihistamin og kortikosteroider anses som hensiktsmessig. I de mest alvorlige tilfellene må de gjeldende medisinske standardene for akutt behandling observeres.

Pasienten skal holdes under observasjon for IRR i én time eller lenger etter infusjonen, i henhold til den behandelende legens skjønn.

Immunogenisitet

Antistoffer kan spille en rolle i behandlingsrelaterte reaksjoner observert ved bruken av velmanase alfa. For å evaluere forholdet ytterligere i tilfeller der det utvikles alvorlige IRR eller mangel på eller tap av behandlingseffekt, bør pasienter testes for tilstedeværelsen av anti-velmanase alfa-antistoffer. I tilfelle pasientens tilstand forverres under ERT, bør det vurderes om behandlingen skal opphøre.

Det er et potensial for immunogenisitet.

I de eksplorative og pivotale kliniske studiene utviklet 8 pasienter av 33 (24 %) IgG-antistoffer mot velmanase alfa i løpet av behandlingstiden.

I en pediatrik klinisk studie med pasienter under 6 år utviklet 4 av 5 pasienter (80 %) IgG-antistoffer mot velmanase alfa. I denne studien ble immunogenitetstesten utført med en annen og mer følsom metode og forekomsten av pasienter som utviklet IgG-klasseantistoffer mot velmanase alfa, var derfor høyere, men ikke sammenlignbar med data fra de tidligere studiene.

Det ble ikke funnet noen tydelig korrelasjon mellom antistofftitrene (velmanase alfa IgG-antistoffnivået) og redusert effekt eller forekomst av anafylaksi eller andre overfølsomhetsreaksjoner.

Utviklingen av antistoffer er ikke vist å påvirke klinisk effekt eller sikkerhet.

Natriuminnehold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av velmanase alfa hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Ettersom velmanase alfa har som mål å normalisere alfa-mannosidase hos alfa-mannosidose-pasienter, er Lamzede ikke anbefalt for bruk under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med velmanase alfa nødvendig.

Amming

Det er ukjent om velmanase alfa eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Likevel anses absorpsjon av velmanase alfa gjennom inntak av morsmelk hos det diende barnet som minimal, og det forventes ingen uønskede effekter. Lamzede kan brukes under amming.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data på effektene av velmanase alfa på fertilitet. Studier på dyr viser ingen bevis på nedsatt fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lamzede har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som ble observert, var vektøkning (15 %), IRR (13 %), diaré (10 %), hodepine (7 %), artralgi (7 %), økt appetitt (5 %) og smerter i ekstremitet (5 %).

De fleste av disse bivirkningene var ikke-alvorlige. IRR inkluderte overfølsomhet hos 3 pasienter og anafylaktisk reaksjon hos 1 pasient. Disse reaksjonene var av mild til moderat intensitet.

Totalt ble det observert 4 alvorlige bivirkninger (tap av bevissthet hos 1 pasient, akutt nyresvikt hos 1 pasient, frysninger og hypertermi hos 1 pasient). I alle tilfellene ble pasientene restituert uten sekvele.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som reflekterer eksponeringen av 38 pasienter med velmanase alfa i kliniske studier, er oppført i tabell 1 nedenfor. Bivirkninger er klassifisert etter organklasser, og foretrukket term i henhold til MedDRA-frekvenskonvensjonen. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvens er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert fra kliniske studier. Sikkerhetsstudier etter godkjenning og spontane rapporter hos pasienter med alfa-mannosidose behandlet med velmanase alfa

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Smittebærer av bakteriell sykdom	Ikke kjent
	Endokarditt	Ikke kjent
	Furunkel	Ikke kjent
	Stafylokokkinfeksjon	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ⁽¹⁾	Vanlige
	Anafylaktoid reaksjon ⁽¹⁾	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt appetitt	Vanlige
	Redusert appetitt	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Psykotisk atferd	Vanlige
	Innsøvningsvansker	Vanlige
	Agitasjon	Ikke kjent
	Enkoprese	Ikke kjent
	Psykotisk lidelse	Ikke kjent
	Nervøsitet	Ikke kjent
	Apati ⁽¹⁾	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Tap av bevissthet ⁽²⁾	Vanlige
	Tremor	Vanlige
	Forvirret tilstand	Vanlige
	Besvimelse	Vanlige
	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
	Ataksi	Ikke kjent
	Nevrologisk sykdom	Ikke kjent
	Somnolens	Ikke kjent
	Hypotoni ⁽¹⁾	Ikke kjent
Øyesykdommer	Øyelokksødem	Vanlige
	Øyeirritasjon	Vanlige
	Okulær hyperemi	Vanlige
	Økt tåresekresjon	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Døvhhet	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Cyanose ⁽¹⁾	Vanlige
	Bradykardi	Vanlige
	Aortainsuffisiens	Ikke kjent
	Palpitasjoner	Ikke kjent
	Takykardi	Ikke kjent
Karsykdommer	Hypotensjon	Ikke kjent
	Skjøre blodkar	Ikke kjent
	Pallor ⁽¹⁾	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistaksis	Vanlige
	Orofarynkssmerter	Ikke kjent
	Farynksødem	Ikke kjent
	Hvesing	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Oppkast ⁽¹⁾	Vanlige
	Smerter i øvre del av abdomen	Vanlige
	Kvalme ⁽¹⁾	Vanlige
	Abdominalsmerter	Vanlige
	Refluksgastritt	Vanlige
	Odynofagi	Ikke kjent

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria ⁽¹⁾	Vanlige
	Hyperhidrose ⁽¹⁾	Vanlige
	Angioødem	Ikke kjent
	Erytem	Ikke kjent
	Utslett	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Vanlige
	Smerter i ekstremitet	Vanlige
	Stive ledd	Vanlige
	Myalgi	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige
	Hevelse i ledd	Ikke kjent
	Varmefølelse i ledd	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Akutt nyresvikt ⁽²⁾	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi ⁽¹⁾	Svært vanlige
	Frysninger ⁽¹⁾	Vanlige
	Smerter ved infusjonsstedet	Vanlige
	Varmefølelse ⁽¹⁾	Vanlige
	Fatigue	Vanlige
	Sykdomsfølelse ⁽¹⁾	Vanlige
	Asteni	Ikke kjent
Undersøkelser	Vektøkning	Svært vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Prosedyrerelatert hodepine	Vanlige
	Infusjonsrelatert hodepine	Ikke kjent

⁽¹⁾ Foretrukne termer ansett som IRR som beskrevet i avsnittet under

⁽²⁾ Utvalgte bivirkninger som beskrevet i avsnittet under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelatert reaksjon

IRR (inkludert overfølsomhet, cyanose, kvalme, oppkast, pyreksi, frysninger, varmfølelse, sykdomsfølelse, urtikaria, anafylaktoid reaksjon og hyperhidrose) ble rapportert hos 13 % av pasientene (5 av 38 pasienter) i kliniske studier. Alle var lette eller moderate i alvorlighetsgrad, og 2 ble rapportert som en alvorlig bivirkning (se pkt. 5.1). Alle pasienter som opplevde IRR ble restituert. En pasient opplevde symptomene apati, pallor og hypotoni i alfa-mannosidose-registeret.

Akutt nyresvikt

I de kliniske studiene opplevde én pasient akutt nyresvikt som ble ansett som mulig relatert til studiebehandlingen. Akutt nyresvikt var av moderat alvorlighetsgrad og førte til midlertidig seponering av studiebehandlingen og løste seg fullstendig innen 3 måneder. Samtidig langvarig behandling med høye doser ibuprofen ble registrert mens hendelsen oppsto.

Tap av bevissthet

Hos én pasient ble det rapportert om én hendelse av tap av bevissthet i løpet av behandlingen i de kliniske studiene. Hendelsen inntraff 8 dager etter siste infusjon og etter 14 måneders behandling. En tilknytning til testlegemidlet kunne ikke utelukkes til tross for den lange perioden fra siste infusjon og til hendelsen inntraff. Pasienten ble bedre i løpet av noen få sekunder og ble sendt til sykehus hvor han/hun mottok natriumkloridinfusjonsvæske, oppløsning 9 mg/ml (0,9 %) og ble utskrevet etter å ha blitt observert i 6 timer. Pasienten fortsatte i studien uten endring i dosenivå.

Ingen andre relaterte hendelser med tap av bevissthet er rapportert verken i kliniske eller i kommersielle omgivelser.

Pediatrisk populasjon

Barn under 6 år

Totalt 5 pasienter med alfa-mannosidose under 6 år fikk velmanase alfa i en klinisk studie. Sikkerhetsprofilen var tilsvarende den som ble observert i de tidligere studiene med tilsvarende frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger.

Barn i alderen 6 til 17 år

Sikkerhetsprofilen til velmanase alfa i kliniske studier som involverte barn og ungdommer, var tilsvarende det som ble observert hos voksne pasienter. Totalt var 58 % av pasientene (19 av 33) med alfa-mannosidose som fikk velmanase alfa i kliniske studier, i alderen 6 til 17 år da studien startet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering av velmanase alfa. Den maksimale dosen med velmanase alfa i kliniske studier var en enkelt administrasjon av 100 enheter/kg (tilsvarer omtrent 3,2 mg/kg). Under infusjonen med denne høyere dosen, ble det observert feber av lett intensitet og kort varighet (5 timer) hos én pasient. Ingen behandling ble administrert.

For håndtering av bivirkninger, se pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyesels- og stoffskiftepreparater, enzymer.
ATC-kode: A16AB15.

Virkningsmekanisme

Velmanase alfa, virkestoffet i Lamzede, er en rekombinant form av human alfa-mannosidase. Aminosyresekvensen til det monomeriske proteinet er identisk med det naturlig forekommende humane enzymet, alfa-mannosidase.

Velmanase alfa er tiltenkt for å supplere eller erstatte naturlig alfa-mannosidase, et enzym som katalyserer den sekvensielle degraderingen av hybride og komplekse oligosakkarider med høyt innhold av mannose, i lysosomet, noe som reduserer mengden av akkumulerte mannoserike oligosakkarider.

Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt 33 pasienter inkludert i de eksplorative og pivotale studiene (20 gutter og 13 jenter i alderen 6 til 35 år), ble eksponert for velmanase alfa i fem kliniske studier. Pasientene ble diagnostisert basert på alfa-mannosidaseaktivitet < 10 % av normal aktivitet i blodleukocytter. Pasienter med den mest alvorlige, hurtig framskridende fenotypen (med forverring innen ett år og involvering av sentralnervesystemet) ble ekskludert. Basert på dette kriteriet ble pasienter med sykdom av mild til moderat alvorlighetsgrad med heterogen alvorlighet, men med evnen til å utføre utholdenhetsprøver, og med stor variabilitet i kliniske manifestasjoner og alder ved sykdomsdebut inkludert.

Effekt av behandling ble evaluert i forhold til farmakodynamikk (reduksjon av serum oligosakkarider), funksjonell (tre minutters trappetest (3MSCT), seks minutters gåtest (6MWT), og forsert vitalkapasitet (FVC) % forventet) og livskvalitet (Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) uforhørsindeks (Disability Index (DI) samt CHAQ-VAS pain (visuell, analog skala)).

I den pivotale, multisenter, dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte, fase 3 parallellgruppestudien rhLAMAN-05 ble effekten og sikkerheten av gjentatte administrasjoner av velmanase alfa over 52 uker ved en dose på 1 mg/kg gitt ukentlig som intravenøs infusjon undersøkt. Totalt 25 pasienter ble inkludert, derav 12 pediatrike pasienter (aldersområde: 6 til 17 år; gjennomsnitt 10,9 år) og 13 voksne forsøkspersoner (aldersområde: 18 til 35 år; gjennomsnitt: 24,6). Alle bortsett fra én pasient var naiv for behandling med velmanase alfa. Totalt 15 pasienter (7 pediatrike og 8 voksne) fikk aktiv behandling og 10 pasienter fikk placebo (5 pediatrike og 5 voksne). Resultatene (serumoligosakkaridkonsentrasjon, 3MSCT, 6MWT og FVC%) er presentert i tabell 2. En farmakodynamisk effekt med statistisk signifikant reduksjon i serumoligosakkarider sammenlignet med placebo ble demonstrert. Resultatene som ble observert hos pasienter under 18 år, viste en forbedring. Hos pasienter over 18 år har det blitt demonstrert en stabilisering. Den numeriske forbedringen for de fleste kliniske endepunktene over placebo (2 til 8 %) observert i observasjonsåret tyder på at velmanase alfa kan forsinke den eksisterende sykdomsprogresjonen.

Tabell 2: Resultater fra den placebokontrollerte kliniske studien rhLAMAN-05 (kildedata: rhLAMAN-05)

	Behandling med velmanase alfa i 12 måneder (n=15)		Behandling med placebo i 12 måneder (n=10)		Velmanase alfa kontra placebo
Pasienter	Baseline reell verdi, gjennomsnitt (SD)	Absolutt endring fra baseline, gjennomsnitt	Baseline reell verdi, gjennomsnitt (SD)	Absolutt endring fra baseline, gjennomsnitt	Justert forskjell i gjennomsnitt
Serumoligosakkaridkonsentrasjon (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-verdi					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 (trinn/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-verdi					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-verdi					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)	-

	Behandling med velmanase alfa i 12 måneder (n=15)		Behandling med placebo i 12 måneder (n=10)		Velmanase alfa kontra placebo
Pasienter	Baseline reell verdi, gjennomsnitt (SD)	Absolutt endring fra baseline, gjennomsnitt	Baseline reell verdi, gjennomsnitt (SD)	Absolutt endring fra baseline, gjennomsnitt	Justert forskjell i gjennomsnitt
FVC (% av forventet)					
Totalt⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95 % KI]		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60]
p-verdi					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⁾ Totalt: Justert endring i gjennomsnitt og justert forskjell i gjennomsnitt estimert ved hjelp av ANCOVA-modell er presentert

⁽²⁾ Etter alder: Ikke-justert gjennomsnitt og SD er presentert.

Den langvarige effekten og sikkerheten av velmanase alfa ble undersøkt i den kliniske, ukontrollerte, åpne fase 3-studien rhLAMAN-10, i 33 forsøkspersoner (19 pediatriske og 14 voksne fra 6 til 35 år ved behandlingsstart) som hadde deltatt i velmanase alfa-studier tidligere. Det ble opprettet en integrert database ved å samle kumulative databaser fra alle studiene med velmanase alfa. Statistisk signifikante forbedringer ble oppdaget i serumoligosakkaridnivåer, 3MSCT, respiratorisk funksjon, serum IgG og EQ-5D-5L (euro quality of life-5 dimensions) over tid, opptil den siste observasjonen (tabell 3). Effektene av velmanase alfa var mer fremtredende hos pasienter under 18 år.

Tabell 3: Endring i kliniske endepunkter fra baseline til siste observasjon i rhLAMAN-10-studien (kildedata: rhLAMAN-10)

Parameter	Pasienter n=33	Baseline reell verdi, gjennomsnitt (SD)	Siste observasjon % endring fra baseline (SD)	p-verdi [95 % KI]
Serum-oligosakkarid-konsentrasjon (μmol/l)	Totalt	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (trinn/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 forventet)	Totalt	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Data tyder på at de gunstige effektene av behandlingen med velmanase alfa reduseres med økningen av sykdomsbelastning og sykdomsrelaterte respiratoriske infeksjoner.

En post-hoc-responsanalyse med flere parametre støtter fordelene ved lengre behandling med velmanase alfa hos 87,9 % av respondentene i minst 2 domener ved siste observasjon (tabell 4).

Tabell 4: Responderanalyse med flere parametre: MCID⁽¹⁾-responderrater av endepunkter og domener (kildedata: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Domene	Kriterium	Responderrater		
		rhLAMAN-05-studien n=25		rhLAMAN-10-studien n=33
		Placebo 12 måneder	Lamzede 12 måneder	Lamzede siste observasjon
Farmakodynamikk	Oligosakkarider	20,0 %	100 %	91,0 %
Farmakodynamisk domenerespons	Oligosakkarider	20,0 %	100 %	91,0 %
Funksjonell	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Funksjonell domenerespons	Kombinert	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Livskvalitet	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Livskvalitetsdomene	Kombinert	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Total respons	Tre domener	0	13,3 %	45,5 %
	To domener	30,0 %	73,3 %	42,4 %
	Ett domene	30,0 %	13,3 %	9,1 %
	Ingen domener	40,0 %	0	3,0 %

⁽¹⁾ MCID: minimal klinisk viktig forskjell

Pediatrisk populasjon

Barn under 6 år

Bruk av velmanase alfa hos barn under 6 år støttes av dokumentasjonen fra den kliniske studien rhLAMAN08.

Totalt sett var det ingen sikkerhetsproblemer ved bruken av velmanase alfa hos pediatriske pasienter under 6 år med alfa-mannosidose. Fire av 5 pasienter utviklet anti-velmanase alfa-antistoffer under studien, og 3 pasienter utviklet nøytraliserende/hemmende antistoffer. To pasienter (begge med påvist anti-velmanase alfa-antistoff) opplevde totalt 12 IRR, alle håndterbare, uten noen hendelse som førte til seponering av studiebehandling. To IRR ble vurdert som alvorlige og løste seg den samme dagen de oppsto. Premedisinering før infusjon ble brukt ved behov som et tiltak for å ytterligere redusere risikoer knyttet til IRR. Effektivitetsanalyse demonstrerte reduksjon i konsentrasjoner av serumoligosakkarider, økning i IgG-nivåer og antydning forbedret utholdenhet og hørsel. Mangel på akkumulering av velmanase alfa ved steady-state og sikkerhets-/effektivitetsresultater bekrefter at dosen på 1 mg/kg er passende for pediatriske pasienter (under 6 år). Studien antyder fordeler av tidlig behandling med velmanase alfa hos barn under 6 år.

Barn mellom 6 og 17 år

Bruk av velmanase alfa i aldersgruppen 6 til 17 år støttes av bevis fra kliniske studier i pediatriske (19 av 33 pasienter innmeldt i eksplorative og pivotale studier) og voksne pasienter.

Godkjenning på særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det var ingen åpenbare farmakokinetiske kjønnsrelaterte forskjeller hos pasienter med alfa-mannosidose.

Absorpsjon

Lamzede administreres gjennom intravenøs infusjon. Ved steady-state etter ukentlig infusjon av 1 mg/kg av velmanase alfa var den gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjonen omkring 8 µg/ml og ble nådd 1,8 timer etter starten av administrasjon, noe som tilsvarer den gjennomsnittlige infusjonsvarigheten.

Distribusjon

Som forventet for et protein av denne størrelsen, var steady-state-distribusjonsvolumet lavt (0,27 l/kg), noe som indikerer distribusjon begrenset til plasma. Clearance av velmanase alfa fra plasma (gjennomsnitt 6,7 ml/time/kg) er forenlig med et raskt cellulært opptak av velmanase alfa via mannosereseptorer.

Biotransformasjon

Velmanase alfas metabolske vei er forventet å være tilsvarende andre naturlig forekommende proteiner som degraderes til små peptider og til slutt til aminosyrer.

Eliminasjon

Etter slutten av infusjonen, falt velmanase alfa-plasmakonsentrasjonene på en bifasisk måte med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på omkring 30 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Velmanase alfa viste en lineær (dvs. førsteordens) farmakokinetisk profil, og $C_{\max}$ og AUC økte proporsjonalt med dosen, i doseintervallet fra 0,8 til 3,2 mg/kg (som tilsvarer 25 og 100 enheter/kg).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Velmanase alfa er et protein som forventes å bli metabolsk nedbrutt til aminosyrer. Proteiner større enn 50 000 Da, som velmanase alfa, elimineres ikke via nyrene. Nedsatt lever- og nyrefunksjon forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til velmanase alfa.

Eldre (≥ 65 år)

Ettersom det ikke har blitt identifisert noen pasienter eldre enn 41 år i Europa, er ingen relevant bruk hos eldre pasienter forventet.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data fra pediatriske pasienter rekapitulerer data fra den voksne populasjonen. Spesielt mangel på akkumulering av velmanase alfa ved steady state, samt sikkerhets-/effektdata, bekrefter at dosen på 1 mg/kg er passende også hos pasienter yngre enn 6 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, juvenil toksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Mannitol (E 421)
Glysin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituert oppløsning for infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk, brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass (type I-glass) med en brombutylgummipropp, en aluminiumsforsegling og et flip-off-lokk av polypropylen.

Hvert hetteglass inneholder 10 mg velmanase alfa.

Pakningsstørrelser på 1, 5 eller 10 hetteglass per eske.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Lamzede må rekonstitueres og er kun tiltenkt for intravenøs infusjon.
Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Anvisninger for rekonstituering og administrasjon

Lamzede skal rekonstitueres og administreres av helsepersonell.
Det må brukes aseptisk teknikk under klargjøring. Det må ikke brukes filternåler under klargjøring.

- a) Antallet hetteglass som skal brukes, må beregnes basert på den individuelle pasientens vekt. Den anbefalte dosen på 1 mg/kg bestemmes ved å bruke følgende utregning:
- Pasientens vekt (kg) $\times$ dose (mg/kg) = Pasientdose (i mg).
 - Pasientdose (i mg) delt på 10 mg/hetteglass (innhold i ett hetteglass) = antallet hetteglass som må rekonstitueres. Hvis antallet beregnede hetteglass omfatter et desimaltall, skal det rundes opp til nærmeste hele tall.
 - Omkring 30 minutter før rekonstituering skal det aktuelle antallet hetteglass tas ut av kjøleskapet. Hetteglassene må bli romtempererte (mellom 15 °C og 25 °C) før rekonstituering.
- Hvert hetteglass rekonstitueres ved langsomt injisering av 5 ml vann til injeksjonsvæsker langs den innvendige veggen av hvert hetteglass. Hver ml med rekonstituert oppløsning inneholder 2 mg velmanase alfa. Kun volumet som tilsvarer den anbefalte dosen skal administreres.
- Eksempel:
- Pasientens vekt (44 kg) $\times$ dose (1 mg/kg) = Pasientdose (44 mg).
 - 44 mg delt på 10 mg/hetteglass = 4.4 hetteglass, derfor skal 5 hetteglass rekonstitueres.
 - Av det totale rekonstituerte volumet skal bare 22 ml (tilsvarer 44 mg) administreres.
- b) Pulveret skal rekonstitueres i hetteglasset ved en langsom, dråpevis tilsetning av vann til injeksjonsvæsker langs innsiden av hetteglasset og ikke direkte på det lyofiliserte pulveret. Unngå å trykke vann til injeksjonsvæsker ut fra sprøyten med stor kraft på pulveret for å minimere skumdannelse. De rekonstituerte hetteglassene skal stå på bordet i omkring 5–10 minutter. Deretter skal hvert hetteglass vippes og rulles varsomt i 15–20 sekunder for å fremme oppløsningsprosessen. Hetteglasset skal ikke snus opp-ned, virvles eller ristes.
- c) Det skal utføres en visuell inspeksjon av oppløsningen umiddelbart etter rekonstituering for å se etter partikler og misfarging. Oppløsningen skal være klar og **ikke brukes hvis ugjennomsiktige partikler observeres eller hvis oppløsningen er misfarget**. På grunn av legemidlets natur kan det av og til hende at den rekonstituerte oppløsningen inneholder noen proteinaktige partikler i form av tynne, hvite tråder eller gjennomsiktige fibre som kommer til å bli fjernet av in-line-filteret under infusjon (se punkt e).
- d) Den rekonstituerte oppløsningen skal trekkes langsomt ut av hvert hetteglass for å unngå skumdannelse i sprøyten. Hvis volumet av oppløsningen overskrider én sprøytes kapasitet, må det nødvendige antallet sprøyter klargjøres slik at sprøyten raskt kan byttes under infusjonen.
- e) Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres ved bruk av et infusjonssett som er utstyrt med en pumpe og et 0,22 µm in-line-filter med lav proteinbinding. Det totale infusjonsvolumet bestemmes av pasientens vekt og skal administreres over minst 50 minutter. Det anbefales alltid å bruke samme fortykning (2 mg/ml). For pasienter som veier mindre enn 18 kg og som får mindre enn 9 ml rekonstituert oppløsning, skal infusjonshastigheten beregnes slik at infusjonstiden er ≥ 50 minutter. Den maksimale infusjonshastigheten er 25 ml/time (se pkt. 4.2). Infusjonstiden kan beregnes ut fra den følgende tabellen:

Pasientens vekt (kg)	Dose (ml)	Maksimal infusjons-hastighet (ml/time)	Minste infusjons-varighet (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

Pasientens vekt (kg)	Dose (ml)	Maksimal infusjons-hastighet (ml/time)	Miste infusjons-varighet (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

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

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

- f) Når den siste sprøyten er tom, skal dosesprøyten byttes ut med en sprøyte på 20 ml fylt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon. Et volum på 10 ml natriumkloridoppløsning skal administreres via infusjonssystemet for å tilføre den gjenværende fraksjonen av Lamzede i slangen til pasienten.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mars 2018
Dato for siste fornyelse: 13. januar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før Lamzede brukes i hjemmet i hvert medlemsland, må innehaveren av markedsføringstillatelsen bestemme utdanningsprogrammets innhold og format, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter av programmet, i overensstemmelse med den nasjonale kompetente myndigheten.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at i ethvert medlemsland der Lamzede markedsføres, vil alt helsepersonell som forventes å forskrive Lamzede gis følgende utdanningspakke som inkluderer «A Guide for Healthcare Professionals Treating Patients with Alpha-Mannosidosis (HCP guide)» (En

veiledning til helsepersonell som behandler pasienter med alfa-mannosidose (veiledning til helsepersonell)).

Utdanningsmateriell til helsepersonell:

Utdanningspersonell til helsepersonell inkluderer følgende:

- Veiledningen til helsepersonell
- Preparatomtalen

Veiledning til helsepersonell:

For å redusere risikoen for overfølsomhetsreaksjoner og medisineringsfeil ved infusjon i hjemmet inneholder veiledningen til helsepersonell følgende viktige sikkerhetsinformasjon for å støtte helsepersonell (som forskriver og/eller administrerer Lamzede) i håndteringen av pasienter som får Lamzede i hjemmet:

Informasjon til helsepersonell som forskriver LAMZEDE:

- Informasjon om risikoen for medisineringsfeil som kan være forbundet med bruk av Lamzede i hjemmet.
- Kriterier for å bestemme egnethet for infusjon i hjemmet.
- Informasjon om behovet for å gi pasientmaterialet til alle pasienter som får infusjoner med Lamzede i hjemmet.

Informasjon til helsepersonell som administrerer LAMZEDE:

- Informasjon om risikoen for medisineringsfeil som kan være forbundet med bruken av Lamzede i hjemmet, med fokus på tiltakene som kreves for å forhindre eventuelle medisineringsfeil.
- Informasjon om risikoen for overfølsomhetsreaksjoner, inkludert tegn og symptomer på overfølsomhet og anbefalte tiltak hvis det oppstår symptomer.
- Informasjon om tilberedelse og administrering av Lamzede-infusjon.
- Informasjon om behovet for å gi pasientmaterialet til alle pasienter som får infusjoner med Lamzede i hjemmet.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å innhente langsiktige data om sikkerhet og effekt av behandling med Lamzede og å karakterisere hele alfa-mannosidosepopulasjonen, inkludert variabiliteten av klinisk manifestasjon, progresjon og naturlig historikk, bes innehaveren av markedsføringstillatelsen om å sende inn resultater av en studie basert på tilgjengelige datakilder som stammer fra et register over pasienter med alfa-mannosidose.	Årsrapporter skal sendes inn som en del av den årlige revurderingen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lamzede 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
velmanase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 10 mg velmanase alfa.
Etter rekonstituering inneholder én ml av oppløsningen 2 mg velmanase alfa (10 mg / 5 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Mannitol
Glysin
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
5 hetteglass
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal den rekonstituerte oppløsningen oppbevares i et kjøleskap i maksimalt 24 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lamzede 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
velmanase alfa
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lamzede 10 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning velmanase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lamzede er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lamzede
3. Hvordan du bruker Lamzede
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lamzede
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lamzede er og hva det brukes mot

Lamzede inneholder virkestoffet velmanase alfa, som tilhører en gruppe legemidler kjent som enzymerstatningsterapier. Det brukes til å behandle pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. Det gis for å behandle sykdommens ikke-nevrologiske symptomer.

Alfa-mannosidose er en sjelden genetisk lidelse som forårsakes av mangel på et enzym som heter alfa-mannosidase, som er nødvendig for nedbryting av visse sukkerforbindelser (som kalles «mannoserike oligosakkarider») i kroppen. Når dette enzymet mangler eller ikke fungerer som det skal, hopper disse sukkerforbindelsene seg opp inni cellene og forårsaker tegn og symptomer på sykdommen. Typiske manifestasjoner av sykdommen inkluderer karakteristiske ansiktstrekk, psykisk utviklingshemning, vanskeligheter med å kontrollere bevegelser, problemer med å høre og å snakke, hyppige infeksjoner, skjelettproblemer, muskelsmerter og svakhet.

Velmanase alfa er laget for å erstatte enzymet som mangler hos pasienter med alfa-mannosidose.

2. Hva du må vite før du bruker Lamzede

Bruk ikke Lamzede

- dersom du er allergisk overfor velmanase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Lamzede.

Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå ved administrering av Lamzede. Disse reaksjonene oppstår vanligvis under eller like etter infusjonen og kan manifestere seg med flere symptomer, som lokaliserte eller diffuse hudreaksjoner, mage-tarm-symptomer eller hevelse i svelg, ansikt, lepper eller tunge (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). Dersom overfølsomhetsreaksjonen er alvorlig, anbefales det at infusjonen med Lamzede avbrytes umiddelbart og gjeldende medisinske standarder for akuttbehandling skal følges. Mindre alvorlige overfølsomhetsreaksjoner kan håndteres ved midlertidig

avbrudd av infusjonen eller ved å redusere infusjonshastigheten; administrering av legemidler som brukes til å behandle allergi kan vurderes av legen.

Dersom du blir behandlet med Lamzede, kan det hende at du opplever en bivirkning under eller umiddelbart etter dryppet (infusjonen) som brukes til å gi legemidlet (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). Dette kalles en **infusjonsrelatert reaksjon** og kan noen ganger være alvorlig.

- Legen din kan bestemme seg for å holde deg under observasjon i én time eller lenger etter infusjonen i forbindelse med infusjonsrelaterte reaksjoner
- Infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter svimmelhet, hodepine, kvalme, lavt blodtrykk, tretthet og feber. Hvis du opplever en infusjonsrelatert reaksjon, **må du si det til legen din umiddelbart.**
- Hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon, kan det hende du blir gitt flere legemidler for å behandle eller bidra til å forebygge framtidige reaksjoner. Disse legemidlene kan omfatte legemidler som brukes for å behandle allergier (antihistaminer), legemidler som brukes for å behandle feber (antipyretika) og betennelsesdempende legemidler (kortikosteroider).
- Hvis en infusjonsrelatert reaksjon er alvorlig, kommer legen til å stoppe infusjonen umiddelbart og gi deg passende medisinsk behandling.
- Hvis de infusjonsrelaterte reaksjonene er alvorlige og/eller effekten av legemidlet svekkes, kommer legen til å ta en blodprøve for å se etter antistoffer som kan påvirke utfallet av behandlingen din.
- Som regel kan du fortsatt få Lamzede selv om du opplever en infusjonsrelatert reaksjon.

Antistoffer kan spille en rolle ved overfølsomhet og infusjonsrelaterte reaksjoner som har blitt observert ved bruk av Lamzede. Selv om 24 % av pasienter utviklet antistoffer mot Lamzede under den kliniske utviklingen, ble det ikke funnet noen klar sammenheng mellom konsentrasjon av antistoff og reduksjon i virkningen eller forekomst av overfølsomhetsreaksjoner.

Andre legemidler og Lamzede

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke ta dette legemidlet under graviditet med mindre legen har sagt at det er strengt nødvendig. Legen din kommer til å snakke med deg om dette.

Det er ikke kjent om velmanase alfa utskilles i morsmelk. Lamzede kan brukes under amming ettersom velmanase alfa ikke vil bli absorbert av et barn som ammes.

Kjøring og bruk av maskiner

Lamzede har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Lamzede inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lamzede

Dette legemidlet skal kun brukes under tilsyn av en lege med erfaring i behandlingen av alfa-mannosidose eller andre lignende sykdommer og skal kun gis av helsepersonell.

Lamzede skal kun brukes under tilsyn av en lege med kunnskap om behandlingen av sykdommen alfa-mannosidose. Legen kan anbefale at du behandles i hjemmet ditt, så fremt du oppfyller bestemte kriterier. Kontakt legen hvis du ønsker å behandles hjemme.

Dose

Den anbefalte dosen med Lamzede er 1 mg/kg kroppsvekt gitt én gang i uken.

Bruk hos barn og ungdom

Lamzede kan gis til barn og ungdom ved samme dose og hyppighet som hos voksne.

Administrasjon

Lamzede leveres i et hetteglass som et pulver til infusjon som blandes med vann til injeksjonsvæsker før det gis.

Etter blanding blir legemidlet gitt via en infusjonspumpe (drypp) i en vene over en periode på minst 50 minutter under tilsyn av lege.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkninger forekommer under infusjonen eller like etter («infusjonsrelatert reaksjon», se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Under behandlingen med Lamzede, kan det hende at du opplever noen av de følgende reaksjonene:

Alvorlige bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- tap av bevissthet (besvimelse, som kan innledes med å føle seg svimmel, ør eller forvirret)
- akutt nyresvikt (nyreproblemer som kan gjenkjennes ved væskeretensjon, hevelse i beina, ankene eller føttene, døsighet, kortpustethet eller tretthet)
- overfølsomhet og alvorlig allergisk reaksjon (symptomer inkluderer lokalisert eller diffus kløe i huden, svimmelhet, pustevansker, brystmerter, frysninger, feber, mage-tarmsymptomer som kvalme, oppkast, diaré eller magesmerter, hevelser i svelget, ansiktet, leppene eller tungen)

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen slike bivirkninger.

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- diaré
- vektøkning
- feber/økt kroppstemperatur

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lav puls (bradykardi)
- blå hud og lepper (cyanose)
- psykotisk atferd (psykiske lidelser med hallusinasjoner, problemer med å tenke klart og å forstå virkeligheten, angst), innsovningsproblemer
- forvirret tilstand, besvimelse, skjelving, svimmelhet, hodepine
- magesmerter (bukesmerter), irritert mage forårsaket av magesyre (refluksgastritt), kvalme, oppkast
- smerter på infusjonssted, frysninger, følelse av å være varm, sykdomsfølelse, tretthet (fatigue)
- hudutslett (urtikaria), økt svetting (hyperhidrose)
- neseblødning
- leddsmerter, ryggmerter, stive ledd, muskelsmerter, smerter i ekstremitet (hender, føtter)
- irritasjon i øyet, hevelse i øyelokk (øyelokksødem), røde øyne
- økt appetitt

Bivirkninger – **frekvens ikke kjent** (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- infeksjon i den innvendige veggen av sekken rundt hjertet (endokarditt)
- byll (furunkel)
- infeksjon forårsaket av en bakterie kalt *Staphylococcus*
- nedsatt appetitt
- rastløshet, ufrivillig avføring, nervøsitet
- manglende evne til å koordinere muskelbevegelser
- søvnighet
- økt tåreflod
- døvhhet
- nedsatt funksjon av aortaklaff (en tilstand der aortaklaffen ikke lukker seg helt)
- rask og/eller økt hjerterytme
- lavt blodtrykk
- skjøre blodkar
- munnsvelgsmerter (orofaryngeale smerter)
- pipende pust
- smertefull svelging
- rødhet i huden
- hevelse i ledd, varmfølelse i ledd
- svakhet
- symptomer på en mild infusjonsrelatert reaksjon som blekhet, en mangel på interesse og energi og redusert muskelstyrke eller -spenning

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lamzede

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal den rekonstituerte oppløsningen oppbevares i et kjøleskap i maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Dette legemidlet må ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen inneholder **ugjennomsiktige partikler eller er misfarget**.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lamzede

- Virkestoff er velmanase alfa.
Ett hetteglass inneholder 10 mg velmanase alfa.
Etter rekonstituering inneholder én ml av oppløsningen 2 mg velmanase alfa (10 mg / 5 ml).

- Andre innholdsstoffer er: dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat (se avsnitt 2 «Lamzede inneholder natrium»), mannitol (E 421) og glysin.

Hvordan Lamzede ser ut og innholdet i pakningen

Lamzede er et hvitt til offwhite pulver til infusjonsvæske, oppløsning som leveres i hetteglass av glass. Hver eske inneholder 1, 5 eller 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +36 70 612 7768

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

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +48 799 090 131

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Lamzede må rekonstitueres og er kun tiltenkt for intravenøs infusjon.
Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Anvisninger for rekonstituering og administrasjon

Lamzede skal rekonstitueres og administreres av helsepersonell.
Det må brukes aseptisk teknikk under klargjøring. Det må ikke brukes filternåler under klargjøring.

- a) Antallet hetteglass som skal brukes, må beregnes basert på den individuelle pasientens vekt. Den anbefalte dosen på 1 mg/kg bestemmes ved å bruke følgende utregning:
- Pasientens vekt (kg) $\times$ dose (mg/kg) = Pasientdose (i mg).
 - Pasientdose (i mg) delt på 10 mg/hetteglass (innhold i ett hetteglass) = antallet hetteglass som må rekonstitueres. Hvis antallet beregnede hetteglass omfatter et desimaltall, skal det rundes opp til nærmeste hele tall.
 - Omkring 30 minutter før rekonstituering skal det aktuelle antallet hetteglass tas ut av kjøleskapet. Hetteglassene må bli romtempererte (mellom 15 °C og 25 °C) før rekonstituering.
- Hvert hetteglass rekonstitueres ved langsom injisering av 5 ml vann til injeksjonsvæsker langs den innvendige veggen av hvert hetteglass. Hver ml med rekonstituert oppløsning inneholder 2 mg velmanase alfa. Kun volumet som tilsvarer den anbefalte dosen skal administreres.
- Eksempel:
- Pasientens vekt (44 kg) $\times$ dose (1 mg/kg) = Pasientdose (44 mg).
 - 44 mg delt på 10 mg/hetteglass = 4.4 hetteglass, derfor skal 5 hetteglass rekonstitueres.
 - Av det totale rekonstituerte volumet skal bare 22 ml (tilsvarer 44 mg) administreres.
- b) Pulveret skal rekonstitueres i hetteglasset ved en langsom, dråpevis tilsetning av vann til injeksjonsvæsker langs innsiden av hetteglasset og ikke direkte på det lyofiliserte pulveret. Unngå å trykke vann til injeksjonsvæsker ut fra sprøyten med stor kraft på pulveret for å minimere skumdannelse. De rekonstituerte hetteglassene skal stå på bordet i omkring 5–10 minutter. Deretter skal hvert hetteglass vippes og rulles varsomt i 15–20 sekunder for å fremme oppløsningsprosessen. Hetteglasset skal ikke snus opp-ned, virvles eller ristes.
- c) Det skal utføres en visuell inspeksjon av oppløsningen umiddelbart etter rekonstituering for å se etter partikler og misfarging. Oppløsningen skal være klar og **ikke brukes hvis ugjennomsiktige partikler observeres eller hvis oppløsningen er misfarget**. På grunn av legemidlets natur kan det av og til hende at den rekonstituerte oppløsningen inneholder noen proteinaktige partikler i form av tynne, hvite tråder eller gjennomsiktige fibre som kommer til å bli fjernet av in-line-filteret under infusjon (se punkt e).
- d) Den rekonstituerte oppløsningen skal trekkes langsomt ut av hvert hetteglass for å unngå skumdannelse i sprøyten. Hvis volumet av oppløsningen overskrider én sprøytes kapasitet, må det nødvendige antallet sprøyter klargjøres slik at sprøyten raskt kan byttes under infusjonen.
- e) Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres ved bruk av et infusjonssett som er utstyrt med en pumpe og et 0,22 µm in-line-filter med lav proteinbinding. Det totale infusjonsvolumet bestemmes av pasientens vekt og skal administreres over minst 50 minutter. Det anbefales alltid å bruke samme fortykning (2 mg/ml). For pasienter som veier mindre enn 18 kg og som får mindre enn 9 ml rekonstituert oppløsning, skal infusjonshastigheten beregnes slik at infusjonstiden er ≥ 50 minutter. Den maksimale infusjonshastigheten er 25 ml/time. Infusjonstiden kan beregnes ut fra den følgende tabellen:

Pasientens vekt (kg)	Dose (ml)	Maksimal infusjons-hastighet (ml/time)	Minste infusjons-varighet (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

Pasientens vekt (kg)	Dose (ml)	Maksimal infusjons-hastighet (ml/time)	Minste infusjons-varighet (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

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

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

- f) Når den siste sprøyten er tom, skal dosesprøyten byttes ut med en sprøyte på 20 ml fylt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon. Et volum på 10 ml natriumkloridoppløsning skal administreres via infusjonssystemet for å tilføre den gjenværende fraksjonen av Lamzede i slangen til pasienten.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.