

LAMZEDE® (velmanase-alfa▼) thuisinfusietherapie

10 mg poeder voor oplossing voor infusie

**Een handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
die patiënten met alfamannosidose behandelen**

Voor de indicatie:

**Enzymvervangende therapie voor de behandeling van niet neurologische
manifestaties bij patiënten met een lichte tot matige vorm van
alfamannosidose**

De in dit document gepresenteerde processen dienen als algemene richtlijn, maar zijn onderworpen aan de lokale medische praktijk en nationale wet- en regelgeving

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van het te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

INHOUD

INHOUD	2
LIJST VAN TABELLEN IN DE TEKST	3
LIJST VAN AFKORTINGEN.....	4
GERELATEERDE DOCUMENTATIE	4
1. DOELEN EN DOELSTELLINGEN.....	5
2. BEOORDELEN OF IEMAND IN AANMERKING KOMT VOOR THUISINFUSIE	5
3. VEREISTEN VOOR EN ORGANISATIE VAN THUISINFUSIE	6
3.1 Patiënt.....	6
3.2 Behandelend arts	6
3.3 Apotheek en infusieapparatuur.....	7
3.4 Thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige.....	7
3.5 Voorafgaande behandeling en spoedbehandeling	8
3.6 Het infusiedagboek	9
4. TRAINING IN HET BEREIDEN EN TOEDIENEN VAN LAMZEDE® (VELMANASE-ALFA)	9
5. TOEDIENING VAN LAMZEDE®-INFUSIE	10
5.1 Voorschrift	10
5.2 Benodigdheden.....	10
5.3 Bereiding van Lamzede®.....	11
5.4 Reconstitutie en verdunning van Lamzede®	11
5.5 De infusielijn vullen.....	12
5.6 Toediening van Lamzede® met spuitpomp.....	12
5.7 De infusiecyclus voltooien	13
5.8 Einde van het bezoek voor thuisassistentie	14
5.9 Opschorten en/of onderbreken van de thuisverzorging.....	14
6. VEILIGHEIDSINFORMATIE	14
6.1 Veiligheidsprocedures	14
6.2 Veiligheidsrapportage	15
6.3 Behandeling van geneesmiddelbijwerkingen van Lamzede®	16
7. BEHEER VAN PRIVÉGEGEVENS.....	17
8. VERDERE INFORMATIE.....	17
9. APPENDICES	18
9.1 Samenvatting van de productkenmerken van Lamzede®	18
9.2 Spoedbehandelingsplan.....	36
9.3 Het infusiedagboek	38

LIJST VAN TABELLEN IN DE TEKST

Tabel 1 - Beoordeling van de intensiteit van een anafylactische reactie	36
Tabel 2 - Te ondernemen acties gebaseerd op overgevoeligheids- en allergische symptomen en reacties	37

LIJST VAN AFKORTINGEN

ADR	Geneesmiddelbijwerking (Adverse drug reaction)
AE	Bijwerking (Adverse event)
BLS	Elementaire cardiorespiratoire reanimatie (Basic life support)
BP	Bloeddruk (Blood pressure)
CVAD	Hulpmiddel voor centraal veneuze toegang (Central venous access device)
EMA	Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency)
ERT	Enzymvervangende therapie (Enzyme replacement therapy)
AVG	Algemene verordening gegevensbescherming
HR	Hartslag (Heart rate)
IM	Intramusculair
IRR	Infusiegerelateerde reacties (Infusion-related reactions)
IV	Intraveneus
PBLS	Pediatische elementaire cardiorespiratoire reanimatie (Paediatric basic life support)
PICC	Perifeer ingebrachte centraal veneuze katheter (Peripheral inserted central catheter)
PVC	Polyvinylchloride
RR	Ademhalingsfrequentie (Respiratory rate)
sADR	Ernstige geneesmiddelbijwerking (Serious adverse drug reaction)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken (Summary of Product Characteristics)
SpO ₂	Zuurstofsaturatie (Oxygen saturation)

GERELATEERDE DOCUMENTATIE

Voor meer details, zie de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC, [appendix 9.1](#)).

1. DOELEN EN DOELSTELLINGEN

Het doel van dit document is beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg een leidraad te bieden wanneer bij patiënten met alfamannosidose de infusietherapie met Lamzede® (velmanase-alfa) van de ziekenhuisomgeving naar de thuissituatie van de patiënt wordt verplaatst.

Dit voorlichtingsmateriaal zal daarom van tevoren worden verspreid naar alle artsen die Lamzede® momenteel als ERT voor alfamannosidose toedienen om ervoor te zorgen dat:

- de behandeling wordt opgezet in overeenstemming met de ziekenhuisstandaarden en wordt gedeeld met de behandelend arts, en dat de procedures onder veilige omstandigheden worden verricht;
- volledige naleving van het infusieschema therapietrouw mogelijk maakt;
- alle componenten en personen die een rol in dit proces hebben, erop zijn gericht te voldoen aan de behoeften van de patiënten en hun familieleden om hun kwaliteit van leven, in overeenstemming met de veiligheidsstandaarden, te respecteren.

Het proces dat de selectie van in aanmerking komende patiënten en een zorgvuldige evaluatie van alle bijzonderheden omtrent de organisatie van thuisinfusie omvat, wordt hieronder in detail beschreven, te beginnen met patiëntevaluatie en -selectie en de bespreking van vereisten voor thuisinfusie, gevolgd door de organisatie van en training voor thuisinfusie.

Zodra aan specifieke vereisten wordt voldaan, kunnen patiënten met alfamannosidose thuisinfusietherapie in hun eigen leefomgeving aangeboden krijgen.

Thuisinfusie van Lamzede® kan worden overwogen voor patiënten die hun infusies goed verdragen. De beslissing om de behandeling met Lamzede® naar de thuissituatie van de patiënt te verplaatsen, wordt genomen door de behandelend arts. Deze houdt daarbij rekening met de voorkeuren en medische toestand van de patiënt.

De thuisinfusie vindt plaats onder de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Een overstap naar zorg in de thuissituatie moet door de behandelend arts worden gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt.

De in dit document gepresenteerde processen dienen als algemene richtlijn, maar zijn onderworpen aan de lokale medische praktijk en nationale wet- en regelgeving.

2. BEOORDELEN OF IEMAND IN AANMERKING KOMT VOOR THUISINFUSIE

Voordat er afspraken worden gemaakt, moet de arts die toezicht houdt op de klinische zorg van de patiënt, bepalen of de patiënt voldoet aan de volgende primaire criteria voor het verplaatsen van de infusietherapie in het ziekenhuis naar de thuissituatie van de patiënt:

- De patiënt is gedurende ten minste 12 infusies met Lamzede® in een ziekenhuis klinisch stabiel en in goede algemene klinische conditie; er moet een uitgebreide evaluatie worden afgerond voordat wordt besloten over het verplaatsen van de therapie.
- De patiënt heeft geen eerdere geneesmiddelbijwerkingen (ADR's) of infusiegerelateerde reacties (IRR's) gehad tijdens de behandeling in het ziekenhuis gedurende ten minste de laatste drie (3) infusies, met of zonder premedicatie.
- De patiënt heeft een bewezen voorgeschiedenis van naleving van het eerdere infusieschema in het ziekenhuis.

Een eventuele bijzondere klinische situatie wordt onder de volledige verantwoordelijkheid van de behandelend arts geëvalueerd.

3. VEREISTEN VOOR EN ORGANISATIE VAN THUISINFUSIE

Nadat de patiënt op basis van de primaire criteria geacht wordt in aanmerking te komen voor thuisinfusie, moeten een aantal vereisten worden overwogen om te garanderen dat Lamzede®-infusies veilig, efficiënt en betrouwbaar kunnen worden toegediend bij de patiënt thuis.

Voordat wordt gestart met thuisinfusie moet door de behandelend arts en/of verpleegkundige de juiste training worden gegeven aan de patiënt en/of verzorger.

3.1 Patiënt

3.1.1 Algemeen

- De patiënt en/of verzorger(s) en/of wettelijke voogden zijn door de behandelend arts geïnformeerd over de behandeling die thuis wordt gegeven, de daaraan gekoppelde risico's en het verlenen van medische assistentie thuis; zij moeten ermee akkoord gaan dat de behandeling thuis wordt toegediend;
- De patiënt en/of verzorger(s) begrijpen de ziekte en zijn in staat mogelijke ADR's te herkennen en begrijpen welke procedure zij moeten volgen indien deze optreden (dat wil zeggen symptomen die duiden op ADR's, melden aan de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voor een juiste beoordeling en behandeling);
- De thuisomgeving moet gunstig zijn voor thuisinfusietherapie, met inbegrip van een schone omgeving, toegang tot elektriciteit, water, telefoon en koeling, en fysieke ruimte voor opslag van Lamzede® en/of andere benodigdheden voor de infusie;
- De patiënt/verzorger is getraind om IRR's te herkennen en de juiste maatregelen te nemen, waaronder het onmiddellijk informeren van de infusieverpleegkundige, in het geval dat de verpleegkundige niet gedurende de gehele duur van de infusie bij de patiënt thuis is;
- De patiënt is ervan op de hoogte dat de infusie altijd moet worden toegediend in aanwezigheid van de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige of een volwassene die voldoende is getraind in het handelen in geval van ADR's, IRR's en medicatiefouten in overeenstemming met de lokale vereisten voor de implementatie van de thuisinfusietherapie.

3.1.2 Medisch

- De patiënt moet naar het oordeel van de behandelend arts fysiek en mentaal in staat zijn om thuisinfusies te krijgen. De patiënt/verzorger/wettelijke voogd moet in staat zijn de implicaties van thuisinfusietherapie te begrijpen en te accepteren;
- De patiënt heeft eenvoudige toegang tot bloedvaten of een CVAD of een PICC die adequate infusie toelaten.

3.2 Behandelend arts

De behandelend arts is verantwoordelijk voor:

- Het initiëren van alle noodzakelijke administratieve handelingen die de andere betrokken partijen in staat stellen te handelen (patiënt en/of verzorger(s) en/of wettelijke voogden, thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige, apotheker of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg volgens de lokale implementatie van de thuisinfusietherapie);
- Alle aspecten die gerelateerd zijn aan het voorschrijven van de therapie en evaluatie of de patiënten in aanmerking komen voor het krijgen van thuisinfusietherapie, evenals alle klinische aspecten die gerelateerd zijn aan thuisbehandeling en de veiligheid van patiënten;
- De selectie van de infusiesnelheid en dosis. De snelheid van de Lamzede®-infusie die door de patiënt werd verdragen in een meer gecontroleerde omgeving (bijvoorbeeld ziekenhuis of andere medische omgeving) mag in de thuissituatie niet worden gewijzigd, tenzij dat noodzakelijk is vanuit veiligheidsoverwegingen. Eventuele wijzigingen in de Lamzede®-toediening moeten duidelijk worden gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt en in het infusiedagboek (appendix 9.3);
- Regelmatige controle (ten minste eenmaal per 6 maanden) van de patiënt die thuisinfusie krijgt wat betreft zowel ziekte als infusies;
- Het garanderen van de beschikbaarheid van een snelle en betrouwbare communicatielijn om een snelle respons van spoedhulpdiensten te bevorderen indien onmiddellijke medische hulp nodig is.

3.3 Apotheek en infusieapparatuur

De behandeling en alle benodigde apparatuur worden verstrekt en voorgeschreven volgens de lokale afspraken en regelgeving.

Alle afvalmaterialen worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of verzameld en vernietigd door een gespecialiseerd bedrijf.

3.4 Thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige

De thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige is gekwalificeerd om IV infusies te geven, heeft geschikte training gehad in de toediening van Lamzede®, en is getraind in de mogelijke bijwerkingen (met inbegrip van ernstige bijwerkingen, zoals anafylactoïde reacties) en de acties die moeten worden ondernomen als deze zouden optreden.

De thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige heeft een coördinerende rol samen met de behandelend arts en de patiënt en/of verzorger(s) in het organiseren van de behandeling thuis, en stelt met de behandelend arts, patiënt en/of verzorger(s) het benodigde niveau van ondersteuning bij de patiënt thuis vast.

De thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige is ook verantwoordelijk voor:

- Het strikt opvolgen van de voorgeschreven methode van bereiding en toediening van Lamzede® zoals vermeld in [hoofdstuk 5](#) van deze handleiding en in de goedgekeurde SmPC ([appendix 9.1](#));
- Het strikt opvolgen van de voorgeschreven dosis en infusiesnelheid van Lamzede® gerapporteerd in het voorschrift van de behandelend arts en zoals vermeld in het infusiedagboek (appendix 9.3);

- Het volgens het voorschrift van de behandelend arts vastleggen van elke toediening van Lamzede® in het infusiedagboek (appendix 9.3) en het verzenden van een kopie van elk infusiesessieformulier naar de behandelend arts.
- Het in het geval van een IRR onmiddellijk bellen van de behandelend arts en het volgen van het “Spoedbehandelingsplan” (appendix 9.2), het verrichten van levensreddende handelingen mochten zich klinische verschijnselen van een anafylactische reactie voordoen tijdens het bezoek, en het vastleggen van elke ondernomen actie in het infusiedagboek (appendix 9.3).

Het landspecifieke nationale spoednummer en/of de behandelend arts moeten ook worden gebeld indien er een IRR optreedt nadat de infusie voltooid is. Alle IRR's moeten worden gemeld in overeenstemming met de lokale wet- en regelgeving.

Voordat met de infusie wordt gestart, moet de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige de volgende handelingen uitvoeren:

- De vitale functies van de patiënt controleren en, indien dat nodig wordt geacht, de informatie aan de behandelend arts doorgeven om toestemming te krijgen om het geneesmiddel toe te dienen;
- Het geneesmiddel bereiden zoals beschreven in [paragraaf 5.3](#) tot en met [paragraaf 5.5](#) van deze handleiding en de infusie uitvoeren zoals beschreven in [paragraaf 5.6](#) van deze handleiding, waarbij de instructies worden gevolgd in overeenstemming met de injectieflacon die voor de infusie wordt gebruikt.

Voor landen waar de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige niet gedurende de hele infusieduur aanwezig mag blijven, zal hij/zij de infusie voorbereiden en verwijderen en telefonisch bereikbaar blijven in de nabije omgeving van het huis van de patiënt. De patiënt mag niet alleen thuis zijn; er moet een volwassen persoon aanwezig zijn die de infusie kan stoppen en alarm kan slaan in geval van een IRR.

3.5 Voorafgaande behandeling en spoedbehandeling

- Een behandeling voorafgaand aan de infusie, indien deze in het ziekenhuis of andere medische omgeving wordt toegediend (bijvoorbeeld met antihistaminica, paracetamol, ibuprofen, corticosteroïden), moet worden gegeven op basis van het patiëntspecifieke voorschrift en moet worden beschreven in het infusiedagboek (appendix 9.3). Deze behandeling mag niet worden veranderd in de thuissituatie, tenzij dit medisch gerechtvaardigd is naar het oordeel van de behandelend arts;
- Een spoedbehandeling moet worden gegeven op basis van het patiëntspecifieke voorschrift (zie ook [appendix 9.2](#) “Spoedbehandelingsplan” voor instructies voor hoe te handelen in geval van nood tijdens de infusie) en moet worden beschreven in het infusiedagboek (appendix 9.3). De patiënt en/of verzorger(s) en/of wettelijke voogden moeten geschikte voorlichting krijgen over het gebruik van noodmedicatie;
- De beschikbaarheid van een snelle en betrouwbare communicatielijn moet gegarandeerd zijn om een snelle respons van spoedhulpdiensten te bevorderen indien onmiddellijke medische hulp nodig is volgens de aanwijzingen die zijn opgenomen in het “Spoedbehandelingsplan” ([appendix 9.2](#));
- Mochten patiënten of de verzorger(s) een eventuele ADR of een eventueel probleem ondervinden met de reconstitutie en toediening van Lamzede®, dan moeten zij

onmiddellijk contact opnemen met de behandelend arts of zijn/haar medische waarnemer. Daaropvolgende infusies moeten mogelijk in een ziekenhuis of andere medische omgeving plaatsvinden naar het oordeel van de behandelend arts of zijn/haar medische waarnemer.

3.6 Het infusiedagboek

- Het infusiedagboek dient als communicatiemiddel voor allen die betrokken zijn bij het toedienen van Lamzede® in de thuissituatie.
- De infusieverpleegkundige/patiënt/verzorger(s) noteren de bevindingen en handelingen vanaf het eerste vraaggesprek en alle relevante informatie van daaropvolgende bezoeken in het infusiedagboek.
- Een lijst met contactgegevens van betrokken personen moet worden ingevuld en thuis beschikbaar zijn in het infusiedagboek voor de patiënt en/of verzorger(s) en de infusieverpleegkundige.
- Het infusiedagboek moet bij de patiënt thuis worden bewaard en zal door de infusieverpleegkundige/patiënt/verzorger(s) worden bijgewerkt elke keer dat Lamzede® wordt toegediend.
- De patiënt en/of verzorgers moeten het infusiedagboek bij elke afspraak meenemen naar het ziekenhuis en na afloop weer mee naar huis nemen.
- In het infusiedagboek vermeldt de behandelend arts duidelijk de dosis (mg), het aantal injectieflacons dat met water moet worden gereconstitueerd, het totale gereconstitueerde volume (ml), het totale volume dat per infusie moet worden toegediend (ml), de infusiesnelheid (ml/uur), en eventuele relevante aanvullende informatie. De behandelend arts moet duidelijke instructies geven, met inbegrip van de medicatie die moet worden toegediend in geval van een infusiegerelateerde reactie (IRR) in lijn met de huidige medische standaarden voor spoedbehandeling.
- De contactgegevens van de behandelend arts en het landspecifieke nationale spoednummer zijn vastgelegd in het infusiedagboek.

4. TRAINING IN HET BEREIDEN EN TOEDIENEN VAN LAMZEDE® (VELMANASE-ALFA)

De eerste training van gebruikers en het periodiek bijwerken daarvan wordt beschouwd als fundamentele activiteit voor het garanderen van therapietrouw en de patiëntveiligheid.

Bij het reconstitueren van Lamzede® moet de procedure die wordt beschreven in de SmPC van Lamzede® ([appendix 9.1](#)) en in [hoofdstuk 5](#) van deze handleiding, worden gevolgd. Elke toediening van Lamzede® moet worden genoteerd in overeenstemming met de lokale wet- en regelgeving. In geval van problemen met de reconstitutie of toediening van Lamzede® moet onmiddellijk contact worden opgenomen met de behandelend arts om de juiste handeling te bepalen alvorens te starten of door te gaan met de infusie.

Indien de patiënt/verzorger(s)/wettelijke voogd het gevoel hebben dat de behandeling niet effectief is, moeten zij de behandelend arts raadplegen.

5. TOEDIENING VAN LAMZEDE®-INFUSIE

Instructies voor de reconstitutie en toediening vindt u in de SmPC ([appendix 9.1](#)). Een gedetailleerde beschrijving wordt gegeven in [paragraaf 5.3](#) tot en met [paragraaf 5.6](#).

5.1 Voorschrift

De dosis, het vereiste gereconstitueerde volume, de infusiesnelheid, premedicatie en noodmedicatie, evenals eventuele wijzigingen vallen geheel onder de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Het voorschrift moet duidelijk worden gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt en in het infusiedagboek ([appendix 9.3](#)), alsook eventuele wijzigingen in de dosis of de infusiesnelheid.

Het is belangrijk om deze handleiding bij de hand te houden en de wijze van toediening regelmatig te herlezen om een optimale praktijk te garanderen.

5.2 Benodigheden

Waar mogelijk en toegestaan door de plaatselijke wetgeving is de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige verantwoordelijk voor het meenemen van de volgende materialen naar elk huisbezoek, indien deze niet bij de patiënt thuis worden bewaard:

- apparatuur voor het meten van de vitale functies (sphygmomanometer, stethoscoop, saturatiemeter, thermometer);
- spuitpomp;
- slangen voor spuitpomp;
- lijn voor toediening van geneesmiddelen (indien van toepassing);
- filter van 0,22 µm;
- water voor injecties;
- injectieflacons met steriel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing;
- wegwerphandschoenen;
- steriele doek, watten en gaas;
- plakband voor canule;
- IV canule van 22G en 24G, afhankelijk van leeftijd en gewicht, indien nodig;
- spuiten van 5 ml, 10 ml en 20 ml;
- desinfectiemiddel voor de huid: chloorhexidine 2% of povidonjodium 10% desinfectiemiddel;
- desinfectiemiddel voor de handen;
- afvalcontainer;
- heparine van de vereiste verdunning (10, 100, 250 of 500 E/ml) (indien van toepassing);
- Huber-naald (indien van toepassing);
- Ambu-ballon voor volwassen en pediatrie patiënten, met eraan bevestigd masker (indien van toepassing);
- Guedel-canule voor gebruik bij volwassen en pediatrie patiënten (indien van toepassing).

De levering van benodigheden kan variëren afhankelijk van de landspecifieke regelgeving en lokale voorschriften.

Naast de hierboven vermelde materialen heeft de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige medicatie voor de voorafgaande behandeling en/of behandeling van IRR's en ADR's, zoals aangegeven in [paragraaf 0](#).

5.3 Bereiding van Lamzede®

Opmerking: de gebruiksinstructies (reconstitutie, verdunning en toediening) vindt u in de SmPC ([appendix 9.1](#)). Een gedetailleerde beschrijving wordt ook gegeven in deze paragraaf.

1. Maak een werkplek schoon en leg het benodigde materiaal klaar;
2. Was uw handen en trek wegwerphandschoenen aan;
3. Ga bij de behandelend arts de dosis en het aantal injectieflacons Lamzede® na dat nodig is voor de infusie en zorg ervoor dat deze op kamertemperatuur zijn op het moment van reconstitutie.

5.4 Reconstitutie en verdunning van Lamzede®

1. Controleer voorafgaand aan de reconstitutie elke injectieflacon zorgvuldig op eventuele tekenen van beschadiging en inspecteer het poeder op eventuele vreemde deeltjes of kleurverandering. Worden deze aangetroffen, gebruik het geneesmiddel dan niet en informeer de behandelend arts onmiddellijk;
2. Reconstitueer het poeder in de injectieflacon door langzaam 5 ml water voor injecties te injecteren, waarbij u de straal voorzichtig op de binnenwand van de injectieflacon richt en niet direct op het gevriesdroogde poeder, om schuimvorming tot een minimum te beperken;
3. Plaats de gereconstitueerde injectieflacons op de tafel en kantel en rol elke injectieflacon vervolgens voorzichtig gedurende 15 tot 20 seconden om het oplossingsproces te bevorderen. Gereconstitueerde injectieflacons mogen nooit ondersteboven worden gekeerd, snel worden gedraaid of geschud. De concentratie in de injectieflacon moet nu 2 mg/ml bedragen;
4. Inspecteer de oplossing onmiddellijk na reconstitutie op eventuele deeltjes of kleurverandering. De oplossing moet helder zijn en mag niet worden gebruikt indien er ondoorzichtige deeltjes of een kleurverandering worden waargenomen. Door de aard van het geneesmiddel kan de gereconstitueerde oplossing in een enkel geval wat eiwitdeeltjes bevatten die eruitzien als dunne, witte draden of doorzichtige vezels. Deze worden tijdens de infusie verwijderd door de inlinefilter;
5. Trek de gereconstitueerde oplossing langzaam en voorzichtig uit elke injectieflacon op om schuimvorming in de spuit te voorkomen. Is het volume aan oplossing groter dan de capaciteit van één (1) spuit, maak dan het benodigde aantal spuiten klaar, zodat deze vlug kunnen worden vervangen tijdens de infusie;
6. De gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend met een infusieset met een pomp en een inlinefilter van 0,22 µm met een lage eiwitbinding. Het totale infusievolume is gebaseerd op het gewicht van de patiënt en moet worden toegediend over een periode van ten minste 50 minuten. Voor patiënten die < 18 kg wegen, die < 9 ml gereconstitueerde oplossing krijgen, moet de infusiesnelheid worden berekend zodat de infusieduur $\geq$ 50 minuten is. De maximale infusiesnelheid is 25 ml/uur;

7. Het infusievolume en de infusieduur kunnen worden berekend aan de hand van rubriek 6.6 van de goedgekeurde SmPC (appendix 9.1) en deze moeten worden genoteerd in het infusiedagboek (appendix 9.3).

5.5 De infusielijn vullen

1. Vul de infusieset die is voorzien van een filter van 0,22 µm, met natriumchloride 0,9% oplossing en sluit de filter aan op de spuit;
2. Vervang de spuit met de natriumchloride 0,9% oplossing door de spuit met het verdunde geneesmiddel;
3. Stel het totale volume dat per infusie moet worden toegediend, in en noteer dit in het infusiedagboek (appendix 9.3).

Aangezien de oplossing geen bewaarmiddelen bevat, moet deze zo snel mogelijk na reconstitutie worden toegediend. Indien de infusie wordt uitgesteld of gepauzeerd, moet de oplossing worden bewaard bij +2 tot +8 °C en dezelfde dag worden gebruikt. De oplossing mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

De oplossing is voor eenmalig gebruik. Daarom moet al het ongebruikte product of afval van de bereiding worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

5.6 Toediening van Lamzede® met spuitpomp

De thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige dient Lamzede® toe met een spuitpomp, waarbij de instructies worden opgevolgd overeenkomstig de manier die wordt gebruikt voor infusie ([paragraaf 5.6.1](#) tot en met [paragraaf 5.6.3](#)) en noteert elke infusie in het infusiedagboek (appendix 9.3).

Zorg er, voordat wordt begonnen met het klaarmaken van het benodigde materiaal, voor dat er een paar strookjes plakband klaar hangen voor gebruik en dat het begin van het infusiesysteem binnen bereik is. Zet de chloorhexidine dichtbij, samen met wat gaasjes.

5.6.1 Via perifere ader

1. Bereid de arm van de patiënt voor; kies de arm met de beste veneuze toegang en prik de ader aan;
2. Controleer, zodra de canule in de ader is ingebracht, de stabiliteit van de veneuze toegang en zet de naald of canulevleugels vast met plakband (hypoallergeen indien nodig);
3. Voer de infusiesnelheid in op het pomppdisplay in overeenstemming met de instructies die de behandelend arts heeft gegeven;
4. Indien de naald is verplaatst, moet de infusie worden gestopt, de naald worden verwijderd en een ander veneus toegangspunt worden gebruikt.

5.6.2 Via centraal veneuze katheter

1. Adviseer de patiënt of de verzorger over de aan te nemen houding of het in positie brengen van de patiënt;
2. Lokaliseer het septum van het reservoir door middel van palpatie;
3. Maak de Huber-naald klaar door deze voor te vullen met zoutoplossing;

4. Desinfecteer de huid over de implantatielocatie met een geschikt antisepticum (herhaal deze procedure driemaal);
5. Breng de naald door de huid en het septum in totdat deze de bodem van het reservoir bereikt;
6. Controleer of de katheter werkt door bloed af te nemen;
7. Voer de infusiesnelheid in op het pompdisplay in overeenstemming met de instructies die de behandelend arts heeft gegeven.

5.6.3 Via perifeer ingebrachte centraal veneuze katheter

1. Adviseer de patiënt of de verzorger over de aan te nemen houding of het in positie brengen van de patiënt;
Beoordeel de katheterplaats door deze door het verband heen te palperen of deze visueel te inspecteren indien een doorzichtig verband is gebruikt. Indien de patiënt bij palpatie verschijnselen van ontsteking vertoont (zwellings, roodheid, koorts enz.), neem dan contact op met de behandelend arts voor een beoordeling;
2. Desinfecteer de hub alvorens in de infusielijn te injecteren;
3. Sluit met een naaldloze connector (neutrale druk) en sluit ongebruikte poorten;
4. Desinfecteer de huid over de implantatielocatie met een geschikt antisepticum;
5. Sluit de geneesmiddellijn aan op de naaldloze connector;
6. Bereid een spuit met 10 ml heparineoplossing (10-100-250-500 E/ml, zoals voorgeschreven of zoals aangegeven op de katheter);
7. Voer de infusiesnelheid in op het pompdisplay in overeenstemming met de instructies die de behandelend arts heeft gegeven.

5.7 De infusiecyclus voltooien

1. Wanneer de laatste spuit leeg is, vervangt u de doseerspuit door een spuit van 20 ml gevuld met natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie. Dien een volume van 10 ml natriumchlorideoplossing toe in het infusiesysteem om eventuele in de infusielijn achtergebleven velmanase-alfa door te spoelen;
2. Na afloop van de geneesmiddelinfusie en na een observatieperiode van ten minste 20 minuten controleert u de vitale functies van de patiënt voordat u de naald verwijdert in overeenstemming met elke wijze van toediening. Noteer elke klinische bevinding in het infusiedagboek (appendix 9.3) voordat u het huis van de patiënt verlaat.

5.7.1 Voor patiënten die Lamzede® via een perifere ader krijgen

1. Stop na de observatieperiode de pomp en verwijder de naald volgens een steriele procedure;
2. Sluit de pomp, haal de set uit elkaar en gooi de spuit met de resterende natriumchloride 0,9% oplossing, de set en de naald weg volgens de vereiste procedures.

5.7.2 Voor patiënten die Lamzede® via een centraal veneuze katheter krijgen

1. Stop na de observatieperiode de pomp en draai het uiteinde van de slangen van de Huber-naald;
2. Bevestig een spuit van 10 ml met een natriumchloride 0,9% oplossing of andere oplossing volgens de plaatselijke klinische praktijk op de slangen van de Huber-naald en dien de oplossing toe met de “positiegedrukmethode”;

3. Verwijder de Huber-naald en breng een steriel verband aan;
4. Ontkoppel de set van de injectieflacon met de resterende natriumchloride 0,9% oplossing en gooi deze weg volgens de vereiste procedures.

5.7.3 Voor patiënten die Lamzede® via een perifeer ingebrachte centraal veneuze katheter krijgen

1. Verwijder na de observatieperiode de slangen van de naaldloze connector. Voer een pulslavage uit met 20 ml zoutoplossing, met behulp van twee spuitjes van 10 ml om kleine bolussen van 1–2 ml zoutoplossing te injecteren en één (1) spuit met 10 ml heparineoplossing (10-100-250-500 E/ml, zoals voorgeschreven of zoals aangegeven op de katheter);
2. Stop de pomp, verwijder de spuit met de resterende natriumchloride 0,9% oplossing en vernietig de spuit volgens de vereiste procedures.

5.8 Einde van het bezoek voor thuisassistentie

Na een observatieperiode van ten minste 20 minuten vanaf het einde van de infusie rondt de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige de patiëntobservaties af met een controle van de vitale functies en volgt in geval van een eventuele ADR/IRR of andere zorg met betrekking tot de veiligheid de aanwijzing die is opgenomen in het “Spoedbehandelingsplan” ([appendix 9.2](#)). Hij/zij noteert eventuele klinische bevindingen in het infusiedagboek ([appendix 9.3](#)) alvorens het huis van de patiënt te verlaten.

5.9 Opschorten en/of onderbreken van de thuisverzorging

De thuisinfusiebehandeling kan worden opgeschort op grond van het oordeel van de behandelend arts. Hij/zij kan besluiten de behandeling thuis op te schorten en/of te onderbreken in geval van een verandering van de klinische toestand en/of veranderingen in de organisatorische behoeften van de patiënt.

In een dergelijk geval zal de behandelend arts met de patiënt/verzorger(s)/wettelijke voogden overleggen en overeenkomen hoe de therapeutische behandeling in het klinische centrum plaatsvindt.

6. VEILIGHEIDSINFORMATIE

6.1 Veiligheidsprocedures

Het is aangetoond dat Lamzede® goed wordt verdragen. IRR's, waaronder overgevoelighedsreacties, kunnen echter niet worden uitgesloten.

Daarom zijn er procedures voor spoedbehandeling beschreven in [paragraaf 6.3](#). De thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige is echter een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die kan omgaan met ERT en medische noodsituaties. Deze verpleegkundige is voordat hij/zij bij deze behandeling werd betrokken, getraind door de behandelend arts of het bedrijf dat verantwoordelijk is voor de thuisinfusietherapie, volgens de plaatselijke klinische praktijk.

Lamzede® wordt ook nauwkeurig gecontroleerd op bewijs van eventuele ADR's bij behandelde patiënten, volgens de vereiste veiligheidsprocedures.

De, in overeenstemming met de klinische standaarden en huidige wetgeving, te volgen spoedbehandeling en rapportageprocedures, zijn aangegeven in de volgende subparagrafen.

6.2 Veiligheidsrapportage

De patiënt/verzorger of de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige moet de behandelend arts informeren indien een ADR/IRR optreedt bij een patiënt die met Lamzede® wordt behandeld in de thuisinfusiesituatie.

Mocht een anafylactoïde reactie gedurende of na de infusie optreden, dan moet de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige onmiddellijk de behandelend arts bellen. Anafylactoïde reacties die onmiddellijk contact van de behandelend arts vereisen, worden beschreven in het “Spoedbehandelingsplan” ([appendix 9.2](#), Tabel 1).

Daarnaast moet de patiënt of infusieverpleegkundige, indien de patiënt/verzorger of de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige beseft dat er een fout is gemaakt in de bereiding en/of toediening van het geneesmiddel, de behandelend arts informeren om de juiste actie te bepalen.

De behandelend arts is vervolgens verantwoordelijk voor het rapporteren van eventuele vermoede bijwerkingen, met inbegrip van medicatiefouten, via het nationale meldsysteem in overeenstemming met de huidige plaatselijke wetgeving. Het vastleggen en melden van medicatiefouten zorgt ervoor dat systematische en terugkerende problemen kunnen worden herkend en vervolgacties kunnen worden uitgevoerd binnen het bewakingssysteem.

6.2.1 Mogelijke typen reacties op Lamzede®

Het is aangetoond dat velmanase-alfa goed wordt verdragen. Aangezien het een IV eiwitproduct is, kunnen overgevoeligheidsreacties echter niet worden uitgesloten; deze zijn algemeen bekend als IRR's.

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) worden gedefinieerd als ADR's die optreden tijdens of binnen 2 uur na afloop van de infusie van Lamzede® en worden beoordeeld als zijnde gerelateerd aan de infusie.

Gedurende het klinisch ontwikkelingsprogramma van Lamzede® waren de meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen, gewichtsstijging (15%), IRR's (13%), diarree (10%), hoofdpijn (7%), artralgie (7%), gestimuleerde eetlust (5%) en pijn in extremiteit (5%).

De meeste van deze bijwerkingen waren niet ernstig.

IRR's, die werden gemeld bij 13% van de patiënten (5 van de 38 patiënten), waren onder andere overgevoeligheid, cyanose, nausea, braken, pyrexie, koude rillingen, het heet hebben, malaise, urticaria, anafylactoïde reactie en hyperhidrose. Deze waren allemaal licht of matig ernstig van aard en 2 van de bijwerkingen werden als ernstige bijwerking gemeld. Alle patiënten die IRR's ondervonden, herstelden weer.

In totaal werden 4 ernstige bijwerkingen (bewustzijnsverlies bij 1 patiënt, acuut nierfalen bij 1 patiënt, koude rillingen en hyperthermie bij 1 patiënt) gemeld. In alle gevallen herstelde de patiënt weer zonder blijvende gevolgen.

6.3 Behandeling van geneesmiddelbijwerkingen van Lamzede®

In het geval van een IRR zal de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige de spoedprocedure in gang zetten zoals vereist volgens de instructies die zijn beschreven in het “Spoedbehandelingsplan” ([appendix 9.2](#)) en, indien nodig, de ondersteunende medicatie toedienen overeenkomstig de specifieke aanwijzing van de behandelend arts zoals beschreven in het infusiedagboek ([appendix 9.3](#)).

De thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige is uitgerust met de geneesmiddelen die worden gebruikt om een ADR te behandelen, overeenkomstig het specifieke protocol ([paragraaf 0](#)).

Hoe IRR's worden behandeld, moet afhangen van de intensiteit van de reactie. Voorbeelden zijn onder andere het verlagen van de infusiesnelheid, het behandelen van de patiënt met geneesmiddelen (zoals antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden) of het onderbreken van de toediening om de behandeling later weer te hervatten met een langere infusieduur (Tabel 2 [Error! Reference source not found.](#)).

6.3.1 Ernstige allergische reacties op Lamzede®

De eerste verschijnselen van een anafylactische reactie treffen hoofdzakelijk de huid en/of slijmvliezen (erytheem, roodheid, pruritus en angio-oedeem), terwijl de verschijnselen die het leven van de patiënt in gevaar brengen, in het algemeen betrekking hebben op het ademhalingsstelsel (obstructie van de bovenste en onderste luchtwegen) of het cardiovasculaire systeem (hypotensieve shock, cardiovasculaire collaps, cardiale aritmie, myocardischemie). Symptomen die betrekking hebben op het maag-darmstelsel zijn ook mogelijk (buikkrampen, braken enz.).

Hoe vroeger de reactie begint, hoe ernstiger. Symptomen kunnen plotseling optreden een paar uur na contact met het uitlokkende middel, hoewel **ernstige** klinische manifestaties in het algemeen **binnen 30 minuten tot 1 uur** optreden.

Na een anafylactische reactie moeten patiënten bij voorkeur in een veilige omgeving worden geobserveerd.

De volgende richtlijnen geven de eerstehulpprocedures aan die moeten worden gevolgd om een ernstige overgevoeligheidsreactie tijdens thuistoediening van het geneesmiddel te behandelen.

Bij de eerste verschijnselen van een reactie:

1. Stop onmiddellijk met het toedienen van het geneesmiddel;
2. Handhaaf de veneuze toegang met zoutoplossing;
3. Breng de patiënt in een comfortabele positie en, indien mogelijk, in de Trendelenburg-positie (met de benen hoger om hypotensie te voorkomen). Indien de patiënt moeite heeft met ademen, heeft een zittende houding de voorkeur boven een liggende.

Indien de verschijnselen en symptomen ernstig zijn of snel verergeren, moet u levensreddende handelingen uitvoeren en vervolgens onmiddellijk de behandelend arts bellen, die dan begeleiding geeft om volgens de instructie vermeld in [Tabel 2](#) van appendix 9.2 te handelen. Geneesmiddelen waarover de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige beschikt. Elke actie die wordt ondernomen na een IRR, wordt gedocumenteerd in het infusiedagboek (appendix 9.3).

Geneesmiddelen die de thuisverpleegkundige/infusieverpleegkundige in voorraad heeft, worden beheerd in overeenstemming met de lokale voorschriften en wetgeving.

7. BEHEER VAN PRIVÉGEGEVENS

Gevoelige patiëntgegevens worden behandeld in overeenstemming met de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG) of een ander specifiek plaatselijk voorschrift.

8. VERDERE INFORMATIE

Raadpleeg de SmPC ([appendix 9.1](#)) voor volledige omschrijvingen van de indicatie en verdere informatie over het goedgekeurde gebruik van Lamzede[®]. Overige gedetailleerde informatie over Lamzede[®] is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lamzede>).

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

U kunt extra materiaal opvragen bij Chiesi Pharmaceuticals B.V., te bereiken via telefoonnummer 088-501 6400, of via info.nl@chiesi.com.

Het materiaal is online beschikbaar op www.chiesi.nl.

Aanvullende informatie betreffende velmanase-alfa is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

9. APPENDICES

9.1 Samenvatting van de productkenmerken van Lamzede®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamzede 10 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 10 mg velmanase-alfa*.

Na reconstitutie bevat 1 ml van de oplossing 2 mg velmanase-alfa (10 mg/5 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

*Velmanase-alfa wordt met behulp van recombinant-DNA-technologie geproduceerd in zoogdiercellen, namelijk ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Enzymvervangende therapie voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties bij patiënten met een lichte tot matige vorm van alfamannosidose. Zie rubriek 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet onder toezicht staan van een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met alfamannosidose of in de toediening van andere enzymvervangende therapieën (*enzyme replacement therapies*, ERT) voor lysosomale stapelingsziekten. Lamzede moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die kan omgaan met ERT en medische noodsituaties.

Dosering

Het aanbevolen doseringsschema is 1 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week toegediend via intraveneuze infusie met een geregleerde snelheid.

De effecten van de behandeling met velmanase-alfa moeten periodiek worden geëvalueerd en in gevallen waarin geen duidelijke voordelen zijn waargenomen, moet overwogen worden de behandeling te staken.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar en er is geen relevante toepassing bij oudere patiënten beschreven.

Nier- of leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor gebruik als intraveneuze infusie.

Instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening

De gereconstitueerde oplossing moet helder zijn. Niet gebruiken indien er ondoorzichtige deeltjes worden waargenomen of indien de oplossing verkleurd is (zie rubriek 6.6).

De gereconstitueerde oplossing van Lamzede moet worden toegediend met een infusieset voorzien van een pomp en een inlinefilter van 0,22 µm met een lage eiwitbinding. De infusieduur moet individueel worden berekend, rekening houdend met een maximale infusiesnelheid van 25 ml/uur om de eiwitbelasting onder controle te houden. De infusie moet minimaal 50 minuten duren. Er kan een lagere infusiesnelheid worden voorgeschreven wanneer dat klinisch aangewezen is naar het oordeel van de arts, bijvoorbeeld aan het begin van de behandeling of indien er eerder infusiegerelateerde reacties (*infusion-related reactions*, IRR's) zijn opgetreden.

Voor de berekening van de infusiesnelheid en de infusieduur gebaseerd op het lichaamsgewicht, zie de tabel in rubriek 6.6.

De patiënt moet voor eventuele IRR's worden geobserveerd gedurende ten minste één uur na de infusie op grond van diens klinische toestand en het oordeel van de arts. Zie voor nadere instructies rubriek 4.4.

Thuisinfusie

Het thuis toedienen van de infusie met Lamzede kan worden overwogen voor patiënten die de infusies goed verdragen. De beslissing om een patiënt te laten overstappen op thuisinfusie dient te worden genomen na evaluatie en aanbeveling door de behandelend arts. Patiënten die tijdens de thuisinfusie infusiegerelateerde reacties krijgen, waaronder overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties, moeten onmiddellijk **de infusiesnelheid verlagen of het infusieproces stoppen**, rekening houdend met de ernst van de reactie, en de hulp van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg inroepen. De dosis en infusiesnelheid in de thuisomgeving moeten gelijk

blijven aan de dosis en infusiesnelheid die in de ziekenhuisomgeving werden gebruikt; deze kunnen alleen worden gewijzigd onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en de behandelend arts.

Voordat wordt gestart met thuisinfusie moet door de behandelend arts en/of verpleegkundige de juiste training worden gegeven aan de patiënt en/of verzorger.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige allergische reactie op de werkzame stof of op een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene overweging m.b.t. de behandeling

Doordat de eindorgaan schade zich in de loop van de tijd blijft ophopen, wordt het steeds moeilijker om met de behandeling de schade te herstellen of verbeteringen te tonen. Zoals met andere enzymvervangende therapieën passeert velmanase-alfa de bloed-hersenbarrière niet. De behandelend arts dient er rekening mee te houden dat de toediening van velmanase-alfa geen invloed heeft op de irreversibele complicaties (d.w.z. skeletmisvormingen, dysostosis multiplex, neurologische manifestaties en verminderde cognitieve functie).

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten in klinische onderzoeken. Passende medische ondersteuning moet onmiddellijk voorhanden zijn wanneer velmanase-alfa wordt toegediend. Indien zich ernstige allergische reacties of reacties van het anafylactische type voordoen, wordt aanbevolen het gebruik van velmanase-alfa onmiddellijk te staken en moeten de huidige medische standaarden voor een spoedbehandeling worden gevolgd.

Infusiegerelateerde reactie

Toediening van velmanase-alfa kan een IRR tot gevolg hebben, waaronder een anafylactoïde reactie (zie rubriek 4.8). De IRR's die in klinische onderzoeken met velmanase-alfa werden waargenomen, werden gekenmerkt door het snel intreden van de symptomen en waren licht tot matig ernstig van aard.

De behandeling van IRR's moet worden gebaseerd op de ernst van de reactie en bestaat onder andere uit het verlagen van de infusiesnelheid, behandeling met geneesmiddelen, zoals antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden, en/of het staken van de behandeling om deze later weer te hervatten met een langere infusieduur. Een voorafgaande behandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden kan latere reacties voorkomen bij die gevallen waarin symptomatische behandeling nodig was. Tijdens klinische onderzoeken kregen de meeste patiënten niet routinematig premedicatie voorafgaand aan de infusie met velmanase-alfa.

Indien zich gedurende of onmiddellijk na de infusie symptomen voordoen, zoals angio-oedeem (zwelling van de tong of de keel), bovensteluchtwegobstructie of hypotensie, moet worden vermoed dat er sprake is van anafylaxie of een anafylactoïde reactie. In een dergelijk geval moet behandeling met een antihistaminicum en corticosteroiden als geschikt worden overwogen. In de ernstigste gevallen moeten de huidige medische standaarden voor een spoedbehandeling worden gevolgd.

De patiënt moet worden gecontroleerd op IRR's gedurende één uur of langer na de infusie, naar het oordeel van de behandelend arts.

Immunogeniciteit

Antistoffen kunnen een rol spelen in behandelinggerelateerde reacties die worden waargenomen bij het gebruik van velmanase-alfa. Om het verband nader te onderzoeken, moeten patiënten in gevallen waarin zij ernstige IRR's ontwikkelen, of geen effect meer of minder effect van de behandeling ondervinden, worden getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen velmanase-alfa. Indien de toestand van de patiënt verslechtert gedurende ERT, moet worden overwogen de behandeling te staken.

Er bestaat een kans op immunogeniciteit.

In de klinische verkennende onderzoeken en hoofdonderzoeken ontwikkelden 8 van de 33 patiënten (24%) op enig moment in de behandelingsperiode antistoffen van de IgG-klasse tegen velmanase-alfa.

In een klinisch onderzoek met pediatrie patiënten jonger dan 6 jaar ontwikkelden 4 van de 5 patiënten (80%) antistoffen van de IgG-klasse tegen velmanase-alfa. In dit onderzoek werd de immunogeniciteitstest uitgevoerd met een andere, gevoeliger methode en daarom was de incidentie van patiënten die antistoffen van de IgG-klasse tegen velmanase-alfa ontwikkelden hoger maar niet vergelijkbaar met de gegevens van eerdere onderzoeken.

Er werd geen duidelijke correlatie gevonden tussen antistoftiters (IgG-antistofniveau tegen velmanase-alfa) en vermindering van de werkzaamheid of het optreden van anafylaxie of andere overgevoelighedsreacties.

Er is niet aangetoond dat de ontwikkeling van antistoffen effect had op de klinische werkzaamheid of veiligheid.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van velmanase-alfa bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft

de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Aangezien velmanase-alfa bij patiënten met alfamannosidose de alfamannosidase moet normaliseren, wordt Lamzede niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met velmanase-alfa noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of velmanase-alfa of de metabolieten daarvan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Desalniettemin wordt de absorptie van eventueel door het kind met de moedermelk binnengekregen velmanase-alfa minimaal geacht, en daarom worden er geen ongunstige effecten verwacht. Lamzede kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van velmanase-alfa op de vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen verminderde vruchtbaarheid gebleken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lamzede heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen, waren gewichtsstijging (15%), IRR's (13%), diarree (10%), hoofdpijn (7%), artralgie (7%), gestimuleerde eetlust (5%) en pijn in extremiteit (5%).

De meeste van deze bijwerkingen waren niet ernstig. IRR's waren overgevoeligheid bij 3 patiënten en anafylactoïde reactie bij 1 patiënt. Deze reacties waren licht tot matig ernstig in intensiteit.

In totaal werden 4 ernstige bijwerkingen (bewustzijnsverlies bij 1 patiënt, acuut nierfalen bij 1 patiënt, koude rillingen en hyperthermie bij 1 patiënt) gemeld. In alle gevallen herstelde de patiënt weer zonder blijvende gevolgen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die optraden bij de blootstelling van 38 patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met velmanase-alfa, zijn weergegeven in tabel 1 hieronder. Bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en voorkeursterm volgens de frequentieconventie van MedDRA. Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken, in veiligheidsonderzoeken na verlening van de vergunning en afkomstig van spontane meldingen bij patiënten met alfamannosidose die werden behandeld met velmanase-alfa

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bacteriële ziektedrager	Niet bekend
	Endocarditis	Niet bekend
	Furunkel	Niet bekend
	Stafylokokkeninfectie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ⁽¹⁾	Vaak
	Anafylactoïde reactie ⁽¹⁾	Vaak
Voedings- stofwisselingsstoornissen en	Gestimuleerde eetlust	Vaak
	Verminderde eetlust	Niet bekend
Psychische stoornissen	Psychotisch gedrag	Vaak
	Initiële insomnia	Vaak
	Agitatie	Niet bekend
	Encoprese	Niet bekend
	Psychotische stoornis	Niet bekend
	Zenuwachtigheid	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Bewustzijnsverlies ⁽²⁾	Vaak
	Tremor	Vaak
	Verwarde toestand	Vaak
	Syncope	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Vaak
	Ataxie	Niet bekend
	Zenuwstelselaandoening	Niet bekend
	Somnolentie	Niet bekend
Oogaandoeningen	Ooglidoedeem	Vaak
	Oogirritatie	Vaak
	Oculaire hyperemie	Vaak
	Traanproductie verhoogd	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen en	Doofheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	Cyanose ⁽¹⁾	Vaak
	Bradycardie	Vaak
	Aortaklepinsufficiëntie	Niet bekend
	Hartkloppingen	Niet bekend
	Tachycardie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Niet bekend
	Vasculaire fragiliteit	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- mediastinumaandoeningen en	Bloedneus	Vaak
	Orofaryngeale pijn	Niet bekend
	Farynxoedeem	Niet bekend
	Piepen	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Braken ⁽¹⁾	Vaak
	Bovenbuikpijn	Vaak
	Nausea ⁽¹⁾	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	Buikpijn	Vaak
	Refluxgastritis	Vaak
	Odynofagie	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria ⁽¹⁾	Vaak
	Hyperhidrose ⁽¹⁾	Vaak
	Angio-oedeem	Niet bekend
	Erytheem	Niet bekend
	Rash	Niet bekend
Skeletspierstelsel- bindweefselaandoeningen	en Artralgie	Vaak
	Pijn in extremiteit	Vaak
	Gewrichtsstijfheid	Vaak
	Myalgie	Vaak
	Rugpijn	Vaak
	Gewrichtszwelling	Niet bekend
	Warm gevoel in gewricht	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Acuut nierfalen ⁽²⁾	Vaak
Algemene aandoeningen toedieningsplaatsstoornissen	en Pyrexie ⁽¹⁾	Zeer vaak
	Koude rillingen ⁽¹⁾	Vaak
	Pijn op de katheterplaats	Vaak
	Het heet hebben ⁽¹⁾	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak
	Malaise ⁽¹⁾	Vaak
	Asthenie	Niet bekend
Onderzoeken	Gewichtsstijging	Zeer vaak
Letsels, intoxicaties verrichtingscomplicaties	en Hoofdpijn ten gevolge van verrichting	Vaak
	Infusiegerelateerde reactie	Niet bekend

⁽¹⁾ Als IRR beschouwde voorkeurstermen, zoals beschreven in het gedeelte hieronder

⁽²⁾ Geselecteerde bijwerkingen, zoals beschreven in het gedeelte hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reactie

IRR's (waaronder overgevoeligheid, cyanose, nausea, braken, pyrexie, koude rillingen, het heet hebben, malaise, urticaria, anafylactoïde reactie en hyperhidrose) werden gemeld bij 13% van de patiënten (5 van de 38 patiënten) in klinische onderzoeken. Deze waren allemaal licht of matig ernstig van aard en 2 van de bijwerkingen werden als ernstige bijwerking gemeld (zie rubriek 5.1). Alle patiënten die IRR's ondervonden, herstelden weer.

Acuut nierfalen

In de klinische onderzoeken kreeg één patiënt acuut nierfalen dat werd beschouwd als mogelijk gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling. Het geval van acuut nierfalen was van matig ernstige aard, leidde tot tijdelijke staking van de onderzoeksbehandeling en was binnen 3 maanden weer geheel verdwenen. Gelijktijdige langdurige behandeling met hoge doses ibuprofen werd gemeld tijdens het optreden van het voorval.

Bewustzijnsverlies

Bij één patiënt werd één voorval van bewustzijnsverlies gerapporteerd tijdens de behandeling in de klinische onderzoeken. Het voorval trad 8 dagen na de laatste infusie en na 14 maanden behandeling op. Een verband met het onderzoeksgeneesmiddel kon niet worden uitgesloten ondanks de lange periode vanaf de laatste infusie totdat het voorval optrad. De patiënt herstelde binnen een paar seconden en werd naar het ziekenhuis gebracht, waar deze een infuus met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie kreeg en vervolgens na een observatieperiode van 6 uur werd ontslagen. De patiënt bleef aan het onderzoek deelnemen zonder wijziging van het dosisniveau.

Er is geen ander gerelateerd voorval van bewustzijnsverlies gemeld in de klinische noch in de commerciële setting.

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 6 jaar

In een klinisch onderzoek kregen in totaal 5 patiënten met alfamannosidose die jonger waren dan 6 jaar velmanase-alfa. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat in eerdere onderzoeken werd waargenomen, met vergelijkbare frequentie en ernst en vergelijkbaar type bijwerkingen.

Kinderen in de leeftijdsgroep van 6 tot 17 jaar

Het veiligheidsprofiel van velmanase-alfa in klinische onderzoeken met kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat bij volwassen patiënten werd waargenomen. In totaal had 58% van de patiënten (19 van de 33) met alfamannosidose die velmanase-alfa kregen in klinische onderzoeken een leeftijd van 6 tot 17 jaar aan het begin van het onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van velmanase-alfa. De maximale dosering velmanase-alfa in klinische onderzoeken was een enkele toediening van 100 eenheden/kg (wat ongeveer overeenkomt met 3,2 mg/kg). Tijdens de infusie met deze hogere dosis werd lichte koorts van korte duur (5 uur) waargenomen bij één patiënt. Er werd geen behandeling toegediend.

Voor het behandelen van bijwerkingen, zie rubriek 4.4 en 4.8.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, enzymen, ATC-code: A16AB15

Werkingsmechanisme

Velmanase-alfa, de werkzame stof van Lamzede, is een recombinante vorm van humaan alfamannosidase. De aminozuursequentie van het monomerische eiwit is identiek aan het van nature voorkomende humane enzym alfamannosidase.

Velmanase-alfa is bedoeld ter suppletie of substitutie van het natuurlijke alfamannosidase, een enzym dat de sequentiële afbraak van hybride en complexe mannoserijke oligosachariden in het lysosoom katalyseert, en daarbij de hoeveelheid opgehoopte mannoserijke oligosachariden verlaagt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden 33 patiënten (20 mannen en 13 vrouwen, variërend in leeftijd van 6 tot 35 jaar) in de vijf klinische verkennende en hoofdonderzoeken blootgesteld aan velmanase-alfa. Patiënten werden gediagnosticeerd op basis van alfamannosidaseactiviteit < 10% van de normale activiteit in bloedleukocyten. Patiënten met het ernstigste snel voortschrijdende fenotype (met een verslechtering binnen 1 jaar en betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel) werden geëxcludeerd. Op basis van deze criteria werden patiënten in het onderzoek opgenomen met een lichte tot matige vorm van de ziekte die een heterogene ernst vertoonden en in staat waren om uithoudingstests te doen, met grote variabiliteit in klinische manifestaties en leeftijd bij het ontstaan van de ziekte.

Algehele effecten van behandeling werden geëvalueerd in de domeinen farmacodynamiek (afname van serumoligosachariden), functioneren (3-minutentraplooptest [3MSCT], 6-minutenwandelttest [6MWT] en de geforceerde vitale longcapaciteit [*forced vital capacity*, FVC; % van voorspeld]) en kwaliteit van leven (*childhood health assessment questionnaire* [CHAQ] *disability index* [DI] en *CHAQ-VAS pain* [visueel analoge schaal]).

In het multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-hoofdonderzoek rhLAMAN-05 met parallelle groep werden de werkzaamheid en veiligheid van herhaalde toedieningen van velmanase-alfa over 52 weken bij een wekelijks toegediende dosis van 1 mg/kg als intraveneuze infusie onderzocht. In totaal namen 25 patiënten deel, waaronder 12 pediatrische proefpersonen (leeftijdsspreiding: 6 tot 17 jaar; gemiddelde: 10,9 jaar) en 13 volwassen proefpersonen (leeftijdsspreiding: 18 tot 35 jaar; gemiddelde: 24,6). Op één patiënt na waren alle patiënten nooit eerder behandeld met velmanase-alfa. In totaal kregen 15 patiënten (7 pediatrische en 8 volwassen patiënten) het werkzame middel en kregen 10 patiënten placebo (5 pediatrische en 5 volwassen patiënten). De resultaten (serumoligosacharideconcentratie, 3MSCT, 6MWT en FVC%) worden weergegeven in tabel 2. Er werd een farmacodynamisch effect met statistisch significante daling van serumoligosachariden in vergelijking met placebo aangetoond. De resultaten die werden waargenomen bij patiënten jonger dan 18 jaar, lieten een verbetering zien. Bij patiënten ouder dan 18 jaar werd een stabilisering aangetoond. De numerieke verbetering van de meeste klinische eindpunten ten opzichte van placebo (2 tot 8%) waargenomen in het jaar van observatie zou erop kunnen duiden dat velmanase-alfa de bestaande ziekteprogressie kan afremmen.

Tabel 2: Resultaten afkomstig uit placebogecontroleerd klinisch onderzoek rhLAMAN-05 (brongegevens: rhLAMAN-05)

	Behandeling met velmanase-alfa gedurende 12 maanden (n=15)		Behandeling met placebo gedurende 12 maanden (n=10)		Velmanase-alfa vs. placebo
Patiënten	Werkelijke waarde in de uitgangssituatie Gemiddelde (SD)	Absolute verandering t.o.v. de uitgangssituatie Gemiddelde	Werkelijke waarde in de uitgangssituatie Gemiddelde (SD)	Absolute verandering t.o.v. de uitgangssituatie Gemiddelde	Aangepast gemiddeld verschil
Serumoligosacharideconcentratie (µmol/l)					
Totaal ⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95%-BI] p-waarde		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p < 0,001
< 18 jaar ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 jaar ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (treden/min)					
Totaal ⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95%-BI] p-waarde		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p=0,406
< 18 jaar ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥ 18 jaar ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
6MWT (meter)					
Totaal ⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95%-BI] p-waarde		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p=0,692
< 18 jaar ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥ 18 jaar ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
FVC (% van voorspeld)					
Totaal ⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95%-BI] p-waarde		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p=0,278
< 18 jaar ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥ 18 jaar ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Voor totaal: gecorrigeerde gemiddelde verandering en gecorrigeerd gemiddeld verschil geschat aan de hand van het ANCOVA-model worden weergegeven.

⁽²⁾ Op leeftijd: niet-gecorrigeerd gemiddelde en SD worden weergegeven.

De werkzaamheid en veiligheid van velmanase-alfa op de lange termijn werden onderzocht in het klinische open-label fase III-onderzoek rhLAMAN-10 zonder controlegroep bij 33 proefpersonen (19 kinderen en 14 volwassenen, van 6 tot 35 jaar aan het begin van de behandeling) die eerder

hadden deelgenomen aan onderzoeken met velmanase-alfa. Er werd een geïntegreerde database gecreëerd door cumulatieve databases afkomstig van alle onderzoeken met velmanase-alfa samen te voegen. Er werden statistisch significante verbeteringen in de loop van de tijd vastgesteld in serumoligosacharideniveaus, 3MSCT, longfunctie, serum-IgG en EQ-5D-5L (*euro quality of life-5 dimensions*) tot aan de laatste observatie (tabel 3). De effecten van velmanase-alfa waren duidelijker bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Tabel 3: Verandering ten opzichte van de Ausgangssituation in klinische eindpunten tot de laatste observatie in het onderzoek rhLAMAN-10 (brongegevens: rhLAMAN-10)

Parameter	Patiënten n=33	Werkelijke waarde in de A Ausgangssituation Gemiddelde (SD)	Laatste observatie % verandering t.o.v. A Ausgangswaarde (SD)	p-waarde [95%-BI]
Serumoligosacharide- concentratie (µmol/l)	Totaal	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (treden/min)	Totaal	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (meter)	Totaal	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% van voorspeld)	Totaal	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Gegevens wijzen erop dat de gunstige effecten van de behandeling met velmanase-alfa afnemen met het toenemen van de ziektelast en ziektegerelateerde luchtweginfecties.

Een *post hoc* multiparametrische responder-analyse ondersteunt het voordeel van langere behandeling met velmanase-alfa bij 87,9% van de responders in ten minste 2 domeinen bij de laatste waarneming (tabel 4).

Tabel 4: Multiparametrische responder-analyse: MCID⁽¹⁾ responderpercentages per eindpunt en domein (brongegevens: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Domein	Criterium	Responderpercentages		
		Onderzoek rhLAMAN-05 n=25		Onderzoek rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 maanden	Lamzede 12 maanden	Lamzede Laatste observatie
Farmacodynamiek	Oligosachariden	20,0%	100%	91,0%
Domeinrespons farmacodynamiek	Oligosachariden	20,0%	100%	91,0%
Functioneren	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Domeinrespons functioneren	Gecombineerd	30,0%	60,0%	72,7%

Domein	Criterium	Responderpercentages		
		Onderzoek rhLAMAN-05 n=25		Onderzoek rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 maanden	Lamzede 12 maanden	Lamzede Laatste observatie
Kwaliteit van leven	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
Domein kwaliteit van leven	Gecombineerd	40,0%	40,0%	66,7%
Algehele respons	Drie domeinen	0	13,3%	45,5%
	Twee domeinen	30,0%	73,3%	42,4%
	Één domein	30,0%	13,3%	9,1%
	Geen domeinen	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ MCID: *minimal clinically important difference*, minimaal klinisch relevant verschil

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 6 jaar

Het gebruik van velmanase-alfa bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt ondersteund door bewijs afkomstig uit het klinische onderzoek rhLAMAN08.

In het algemeen waren er geen veiligheidskwesties als gevolg van het gebruik van velmanase-alfa bij pediatrische patiënten met alfamannosidose die jonger waren dan 6 jaar. Vier van de 5 patiënten ontwikkelden tijdens het onderzoek antistoffen tegen velmanase-alfa en 3 patiënten ontwikkelden neutraliserende/inhiberende antistoffen. Twee patiënten (beiden positief voor antistoffen tegen velmanase-alfa) ondervonden in totaal 12 IRR's, die allemaal konden worden behandeld, waarbij geen enkel voorval leidde tot stopzetting van de onderzoeksbehandeling. Twee IRR's werden als ernstig beoordeeld en verdwenen op dezelfde dag waarop zij waren opgetreden. Voorafgaand aan de infusie werd zo nodig premedicatie gebruikt als voorzorgsmaatregel om risico's als gevolg van IRR's verder te verminderen. De werkzaamheidsanalyse toonde een afname van de concentraties van serumoligosachariden en een stijging van IgG-waarden aan, en duidde op een verbetering van het uithoudingsvermogen en van het gehoor. Afwezigheid van accumulatie van velmanase-alfa bij *steady-state* en de veiligheids-/werkzaamheidsresultaten bevestigen dat de dosis van 1 mg/kg geschikt is voor pediatrische patiënten (jonger dan 6 jaar). Het onderzoek duidt op voordelen van vroege behandeling met velmanase-alfa bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Kinderen in de leeftijdsgroep van 6 tot 17 jaar

Het gebruik van velmanase-alfa in de leeftijdsgroep van 6 tot 17 jaar wordt ondersteund door bewijs afkomstig uit klinische onderzoeken bij pediatrische (19 van de 33 patiënten waren opgenomen in de verkennende onderzoeken en hoofdonderzoeken) en volwassen patiënten.

Registratie onder uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er waren geen duidelijke farmacokinetische verschillen tussen de seksen bij patiënten met alfamannosidose.

Absorptie

Lamzede wordt toegediend via intraveneuze infusie. Na wekelijkse toediening per infusie van 1 mg/kg velmanase-alfa bedroeg de gemiddelde maximale plasmaconcentratie bij *steady-state* ongeveer 8 µg/ml; deze werd bereikt 1,8 uur na aanvang van de toediening, overeenkomend met de gemiddelde infusieduur.

Distributie

Zoals verwacht voor een eiwit van deze grootte, was het *steady-state* distributievolume laag (0,27 l/kg), wat aangeeft dat de distributie is beperkt tot het plasma. De klaring van velmanase-alfa uit het plasma (gemiddeld 6,7 ml/uur/kg) is consistent met een snelle opname in de cellen van velmanase-alfa via mannosereceptoren.

Biotransformatie

De stofwisselingsroute van velmanase-alfa is naar verwachting vergelijkbaar met die van andere van nature voorkomende eiwitten die in kleine peptiden en uiteindelijk in aminozuren uiteenvallen.

Eliminatie

Na afloop van de infusie daalden de plasmaconcentraties velmanase-alfa bifasisch met een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 30 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Velmanase-alfa vertoonde een lineair (d.w.z. eerste orde) farmacokinetisch profiel, en de $C_{\max}$ en AUC stegen evenredig met de dosis in het dosisbereik van 0,8 tot 3,2 mg/kg (wat overeenkomt met 25 en 100 eenheden/kg).

Speciale populaties

Nier- of leverfunctiestoornis

Velmanase-alfa is een eiwit en valt naar verwachting na biotransformatie uiteen in aminozuren. Eiwitten groter dan 50 000 Da, zoals velmanase-alfa, worden niet door de nieren uitgescheiden. Daardoor hebben lever- en nierfunctiestoornissen naar verwachting geen invloed op de farmacokinetiek van velmanase-alfa.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Aangezien er geen patiënten ouder dan 41 jaar zijn aangetroffen in heel Europa, wordt er geen relevante toepassing bij oudere patiënten verwacht.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische gegevens over pediatrische patiënten recapituleren de gegevens over de volwassen populatie. Met name de afwezigheid van accumulatie van velmanase-alfa bij *steady-state* alsmede de veiligheids-/werkzaamheidsgegevens bevestigen dat de dosis van 1 mg/kg ook geschikt is voor patiënten jonger dan 6 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, juveniele toxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaat-dihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat
Mannitol (E 421)
Glycine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing voor infusie

De chemische en fysische stabiliteit na opening zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 10 ml (type I-glas) met een broombutylrubberen stop, een aluminium verzegeling en een polypropyleen *flip-off* dop.
Elke injectieflacon bevat 10 mg velmanase-alfa.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 of 10 injectieflacons per doos.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lamzede moet worden gereconstitueerd en is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze infusie.
Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor reconstitutie en toediening

Lamzede moet worden gereconstitueerd en toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Tijdens de bereiding moet een aseptische techniek worden gehanteerd. Er mogen geen filternaalden worden gebruikt tijdens de bereiding.

- a) Het aantal te gebruiken injectieflacons moet worden berekend op basis van het gewicht van de individuele patiënt. De aanbevolen dosis van 1 mg/kg wordt bepaald aan de hand van de volgende berekening:

- Gewicht van de patiënt (kg) $\times$ dosis (mg/kg) = patiëntdosis (in mg).
- Patiëntdosis (in mg) gedeeld door 10 mg/injectieflacon (inhoud van één injectieflacon) = aantal te reconstitueren injectieflacons. Indien het aantal berekende injectieflacons een breuk bevat, moet het omhoog worden afgerond naar het volgende gehele aantal.
- Ongeveer 30 minuten vóór reconstitutie moet het benodigde aantal injectieflacons uit de koelkast worden gehaald. Voorafgaand aan de reconstitutie moeten de injectieflacons op omgevingstemperatuur (tussen 15 °C en 25 °C) zijn gekomen.

Elke injectieflacon wordt gereconstitueerd door 5 ml water voor injectie langzaam tegen de binnenwand van elke injectieflacon te injecteren. Elke ml gereconstitueerde oplossing bevat 2 mg velmanase-alfa. Alleen het volume dat overeenkomt met de aanbevolen dosis moet worden toegediend.

Voorbeeld:

- Gewicht van de patiënt (44 kg) $\times$ dosis (1 mg/kg) = patiëntdosis (44 mg).
- 44 mg gedeeld door 10 mg/injectieflacon = 4,4 injectieflacons; daarom moeten er 5 injectieflacons worden gereconstitueerd.
- Van het totale gereconstitueerde volume mag slechts 22 ml (wat overeenkomt met 44 mg) worden toegediend.

- b) Het poeder moet in de injectieflacon worden gereconstitueerd door het water voor injectie langzaam druppelsgewijs toe te voegen langs de binnenwand van de injectieflacon en niet direct op het gevriesdroogde poeder. Spuit het water voor injectie niet met kracht uit de spuit op het poeder om schuimvorming tot een minimum te beperken. De gereconstitueerde injectieflacons moeten ongeveer 5-10 minuten op de tafel blijven staan. Daarna moet elke injectieflacon voorzichtig worden gekanteld en gerold gedurende

15-20 seconden om het oplossingsproces te bevorderen. De injectieflacon mag niet worden omgekeerd, gedraaid of geschud.

- c) Na reconstitutie moet de oplossing onmiddellijk visueel worden geïnspecteerd op kleine deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder zijn en **mag niet worden gebruikt indien er ondoorzichtige deeltjes worden waargenomen of indien de oplossing verkleurd is**. Door de aard van het geneesmiddel kan de gereconstitueerde oplossing in een enkel geval wat eiwitachtige deeltjes bevatten in de vorm van dunne, witte strengen of doorzichtige vezels. Deze worden tijdens de infusie verwijderd door de inlinefilter (zie punt e).
- d) De gereconstitueerde oplossing moet langzaam worden opgetrokken uit elke injectieflacon, waarbij moet worden opgepast dat er geen schuim wordt gevormd in de spuit. Indien het volume aan oplossing groter is dan de capaciteit van één spuit, moet het benodigde aantal spuiten worden klaargemaakt om de spuit vlug te kunnen vervangen tijdens de infusie.
- e) De gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend met een infusieset voorzien van een pomp en een inlinefilter van 0,22 µm met een lage eiwitbinding. Het totale infusievolume wordt bepaald door het gewicht van de patiënt en moet worden toegediend over een periode van minimaal 50 minuten. Het wordt aanbevolen om altijd dezelfde verdunning te gebruiken (2 mg/ml). Voor patiënten die minder dan 18 kg wegen en minder dan 9 ml gereconstitueerde oplossing krijgen, moet de infusiesnelheid worden berekend zodat de infusieduur ≥ 50 minuten is. De maximale infusiesnelheid is 25 ml/uur (zie rubriek 4.2). De infusieduur kan worden bepaald aan de hand van de volgende tabel:

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (ml)	Maximale infusie-snelheid (ml/uur)	Minimale infusie-duur (min)
5	2,5	3	50
6	3	3,6	50
7	3,5	4,2	50
8	4	4,8	50
9	4,5	5,4	50
10	5	6	50
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (ml)	Maximale infusie-snelheid (ml/uur)	Minimale infusie-duur (min)
53	26,5	25	64
54	27	25	65
55	27,5	25	67
56	28	25	67
57	28,5	25	68
58	29	25	70
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (ml)	Maximale infusie-snelheid (ml/uur)	Minimale infusie-duur (min)
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

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (ml)	Maximale infusie-snelheid (ml/uur)	Minimale infusie-duur (min)
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) Wanneer de laatste spuit leeg is, wordt de doseerspuit vervangen door een spuit van 20 ml gevuld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Er moet een volume van 10 ml natriumchlorideoplossing via het infusiesysteem worden toegediend om de fractie Lamzedo die in de lijn is achtergebleven, bij de patiënt te infunderen.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2018
Datum van laatste verlenging: 13 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

9.2 Spoedbehandelingsplan

Het is aangetoond dat Lamzede® goed wordt verdragen. IRR's, waaronder overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties, kunnen echter niet worden uitgesloten. Klinische verschijnselen en manifestaties van anafylaxie per systeem en ernst worden vermeld in Tabel 1 hieronder.

Tabel 1 - Beoordeling van de intensiteit van een anafylactische reactie

	Huid	Maag-darmstelsel	Ademhalingsstelsel	Cardiovasculair	Neurologisch
Licht	Plotselinge jeuk van ogen en neus, gegeneraliseerde pruritus, rode huid, urticaria	Jeuk/pruritus in de mond, nausea, lichte buikpijn	Verstopte neus en/of niezen, rinorroe, beklemd gevoel op de borst	-	Verandering in gedrag, angst
Matig ernstig	Zoals hierboven + angio-oedeem	Zoals hierboven + zwelling van de lippen, braken, krampende buikpijn, diarree	Zoals hierboven + heesheid, blaffende hoest, dysfagie, stridor, dyspneu, piepende ademhaling	Tachycardie (toename met 15 bpm)	Gevoel van naderend onheil
Ernstig	Zoals hierboven	Zoals hierboven + feces-incontinentie	Zoals hierboven + cyanose of O ₂ -saturatie < 92%, ademhalingsstilstand	Hypotensie en/of collaps, aritmie, ernstige bradycardie en/of hartstilstand	Verwardheid, bewustzijnsverlies

bpm = slagen per minuut (beats per minute).

Bron: Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy. 2007;62(8):857-71.

Indien een van de hierboven vermelde klinische verschijnselen van een anafylactische reactie optreden tijdens het bezoek, zal de infusieverpleegkundige levensreddende handelingen uitvoeren en vervolgens onmiddellijk de behandelend arts bellen, die dan begeleiding geeft om volgens de instructie aangegeven in Tabel 2 **Error! Reference source not found.** te handelen.

Elke procedure in geval van een voorval moet door de behandelend arts worden bevestigd. Er zal geen specifieke procedure worden verricht zonder de bevestiging van de behandelend arts.

Tabel 2 - Te ondernemen acties gebaseerd op overgevoeligheds- en allergische symptomen en reacties

Symptomen en reacties	Aanbevolen/voorgestelde acties	Aanbevolen/voorgestelde geneesmiddelen
Licht: Hoofdpijn, koorts, opvliegers, duizeligheid, tremor.	1. Verlaag de infusiesnelheid met 50% of overweeg de infusie te stoppen indien dat geschikt wordt geacht; 2. Bel het spoedbehandelingsnummer en dan de behandelend arts voor instructies, inclusief over eventuele toe te dienen geneesmiddelen; 3. Verlaag de infusiesnelheid met nog eens 25% of overweeg de infusie te stoppen indien dat geschikt wordt geacht indien het symptoom 10 minuten na de eerste verlaging van de infusiesnelheid aanhoudt; 4. Bel de behandelend arts opnieuw voor instructies, inclusief over eventuele toe te dienen geneesmiddelen; 5. Stop de infusie indien het symptoom na 10 minuten nog steeds aanhoudt; 6. Rond de thuisinfusie af.	Indien geïnstrueerd door de medische spoeddiensten of behandelend arts, het volgende toedienen: • Paracetamol: 15 mg/kg; dosis kan, indien nodig, worden herhaald na 4-6 uur; of • Ibuprofen: 10 mg/kg; dosis kan, indien nodig, worden herhaald na 6-8 uur; of • Orale/IV antihistaminica; of • Andere geneesmiddelen afhankelijk van de aard van de symptomen.
Matig ernstig: Nausea, tachycardie, pijn op de borst, gegeneraliseerde uitslag en/of urticaria, pruritus, hypertensie, ernstige hoofdpijn, braken, diarree, buikkrampen, dyspepsie, spier- of gewrichtspijn.	1. Stop de toediening; 2. Bel het spoedbehandelingsnummer en dan de behandelend arts voor instructies, inclusief over eventuele toe te dienen geneesmiddelen; 3. Dien de voorgeschreven therapie toe; 4. Informeer de behandelend arts en verzoek om een beoordeling vóór een nieuwe thuisinfusie; 5. Rond de thuisinfusie af.	Indien geïnstrueerd door de behandelend arts en gebaseerd op de aard van de symptomen (zie paragraaf 6.3 voor dosering en indicaties): • IM/IV antihistaminica; of • IV corticosteroïden.
Ernstig: Hypotensie en shock, kortademigheid, piepende ademhaling, hypoxie, tachypneu, bronchospasme, hoesten, laryngeaal oedeem, ademhalingsfalen, cyanose, cardiale aritmie, angio-oedeem en anafylactische reacties (zwelling van de handen, voeten, enkels, het gezicht, de lippen, mond of keel, waardoor slikken of ademen bemoeilijkt wordt)	1. Stop de toediening onmiddellijk; 2. Bel het spoednummer; 3. Meld dat u verpleegkundige bent en beschrijf de ernst van de situatie; 4. Geef het telefoonnummer en adres; 5. Laat onmiddellijk een ambulance komen; 6. Meld dat u bent getraind in het verlenen van eerste hulp; 7. Zeg dat u een eerstehulpset hebt en vraag advies over de geschiktheid van het verlenen van eerste hulp tijdens het wachten op de ambulance; 8. Voer indien nodig reanimatie uit volgens de BLS/PBLS-richtlijnen; 9. Informeer de behandelend arts over het voorval.	Behandeling geadviseerd door spoednummer op basis van de aard van de symptomen (zie tekst voor dosering en instructies): • IM/IV adrenaline; of • Orale/IM/IV antihistaminica; of • IV/orale corticosteroïden; of • Bèta-2-agonistspray; • Zoutoplossing (als aanvulling, indien nodig).

ADR = geneesmiddelbijwerking (adverse drug reaction); BLS = elementaire cardiorespiratoire reanimatie (basic life support); IM = intramusculair; IV = intraveneus; PBLS = pediatrie elementaire cardiorespiratoire reanimatie (paediatric basic life support).

9.3 Het infusiedagboek

Infusiedagboek voor thuisinfusie met Lamzede®

Algemene gegevens (in te vullen door de behandelend arts)

Spoe nummer:

CONTACTGEGEVENS		
Patiënt	Naam:	
	Geboortedatum:	
	Adres:	
	Postcode / plaats:	
	Telefoon:	
Contactgegevens verzorger van patiënt	Naam:	
	Adres:	
	Postcode / plaats:	
	Telefoon:	
Infusieverpleegkundige/thuisverpleegkundige	Naam:	
	Organisatie:	
	Adres:	
	Postcode / plaats:	
Behandelend arts	Naam:	
	Ziekenhuis:	
	Adres:	
	Postcode / plaats:	
	Telefoon:	
	Spoe nummer:	
Apotheek	Naam:	
	Adres:	
	Postcode / plaats:	
	Telefoon:	

Administratieve gegevens (in te vullen door de behandelend arts)

Lamzede® toegediend sinds	Datum (dd-mmm-jjjj):
Eerste thuisinfusie met Lamzede®	Datum (dd-mmm-jjjj):
Doseringschema Lamzede®	
- Dosis (mg)	
- Frequentie	
- Aantal met water te reconstitueren injectieflacons Lamzede®	
- Totaal gereconstitueerd volume (ml)	
- Totaal toe te dienen infusievolume (ml)	
- Infusiesnelheid (ml/uur)	
Medicatie vóór behandeling (indien van toepassing)	
Redenen voor thuisinfusie met Lamzede®	
Bevindingen en handelingen vanaf eerste vraaggesprek	
Geef aan welke ondersteuning thuis door infusieverpleegkundige moet worden gegeven	

Infusiesessieformulier

(In te vullen bij elke infusiesessie)

- De patiënt en/of verzorger(s) zijn geïnformeerd over de risico's verbonden aan thuisinfusie met Lamzede® en de juiste voorlichting over het gebruik van noodmedicatie is gegeven.
- In het geval van een eventuele infusiegerelateerde reactie **moet de infusie onmiddellijk worden gestopt**.
- De noodzakelijke handelingen in het geval van een ernstige infusiegerelateerde reactie, **inclusief de spoedcontactgegevens**, zijn beschreven in paragraaf 9.2 Spoedbehandelingsplan van de infusiehandleiding. Houd deze informatie bij de hand tijdens de infusieprocedure.

Datum van infusie	Datum (mm-dd-jjjj)
Algemene gezondheidstoestand van patiënt - Beschrijf eventuele nieuwe gezondheidsproblemen die u momenteel ervaart vóór de infusie, indien van toepassing	
Dosis	
Aantal met water te reconstitueren injectieflacons Lamzede®	
Totaal gereconstitueerd volume (ml)	
- Totaal toe te dienen infusievolume (ml)	
Duur van de toediening	
- Infusiesnelheid (ml/uur)	
Problemen/opmerkingen met betrekking tot de infusie, indien van toepassing (inclusief infusiegerelateerde reactie(s), ondernomen actie, en uitkomst)	
Naam van persoon die verantwoordelijk is voor infusie, en datum - Verpleegkundige - Verzorger (indien anders dan hierboven)	