

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lamzede 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Velmanase alfa*.

Nach Rekonstitution enthält ein ml Lösung 2 mg Velmanase alfa (10 mg/5 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

*Velmanase alfa wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellen der Ovarien des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremeweißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung mit der Versorgung von Patienten mit Alpha-Mannosidose oder mit der Anwendung anderer Enzymersatztherapien (EET) zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten verfügt. Lamzede sollte durch medizinisches Fachpersonal, das die EET und medizinische Notfälle bewältigen kann, verabreicht werden.

Dosierung

Das empfohlene Dosisregime beträgt 1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion mit kontrollierter Geschwindigkeit. Zur Infusionsgeschwindigkeit, siehe Abschnitt „Art der Anwendung“.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen keine Daten vor und es ist kein relevanter Gebrauch beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung als intravenöse Infusion.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die rekonstituierte Lösung von Lamzede muss über ein Infusionsset verabreicht werden, das mit einer Pumpe und einem 0,22- μ m-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung ausgestattet ist. Die Infusionsdauer muss individuell berechnet werden, unter Berücksichtigung einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 25 ml/Stunde zur Kontrolle der Proteinbelastung. Die Infusionsdauer sollte mindestens 50 Minuten betragen. Falls nach Einschätzung des Arztes klinisch angemessen, kann eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit verordnet werden, zum Beispiel zu Beginn der Behandlung oder bei vorangegangenen infusionsbedingten Reaktionen (IR).

Zur Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit und der Infusionsdauer auf Grundlage des Körpergewichts, siehe die Tabelle in Abschnitt 6.6.

Je nach klinischem Zustand und Einschätzung des Arztes sollte der Patient nach der Infusion mindestens eine Stunde lang auf das Auftreten von IR beobachtet werden. Weitere Hinweise siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere allergische Reaktion auf den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirkungen der Behandlung mit Velmanase alfa sind regelmäßig zu beurteilen. Falls kein klarer Nutzen festgestellt wird, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung abzubrechen.

Da mit der Zeit die Schäden an den Endorganen voranschreiten, ist es zunehmend schwieriger, durch die Behandlung Schädigungen zu beheben oder Verbesserungen zu erzielen. Wie bei anderen Enzyersatztherapien auch wird die Blut-Hirn-Schranke von Velmanase alfa nicht überwunden. Der behandelnde Arzt sollte berücksichtigen, dass die Anwendung von Velmanase alfa keine Auswirkungen auf irreversible Schädigungen hat (d. h. Skelettdeformitäten, Dysostosis multiplex, neurologische Manifestationen und Beeinträchtigung der kognitiven Funktion).

Überempfindlichkeit

Bei Patienten in klinischen Studien wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Während der Anwendung von Velmanase alfa müssen geeignete Möglichkeiten zur medizinischen Unterstützung unmittelbar verfügbar sein. Wenn schwere allergische oder Anaphylaxie-artige Reaktionen auftreten, wird ein sofortiges Absetzen von Velmanase alfa empfohlen und die aktuellen medizinischen Standards der Notfallbehandlung sind einzuhalten.

Infusionsbedingte Reaktionen

Im Rahmen der Anwendung von Velmanase alfa kann es zu IR einschließlich anaphylaktoider Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). Die in klinischen Studien mit Velmanase alfa beobachteten IR zeichneten sich durch ein rasches Einsetzen der Symptome sowie einen leichten bis mittleren Schweregrad aus.

Die Behandlung von IR muss sich nach dem Schweregrad der Reaktion richten und umfasst eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit, die Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden sowie gegebenenfalls die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung mit einer verlängerten Infusionsdauer. In Fällen, in denen eine

symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden eine spätere Reaktion möglicherweise verhindern. Während der klinischen Studien erhielten die Patienten vor der Infusion von Velmanase alfa keine routinemäßige Prämedikation.

Falls während oder unmittelbar nach der Infusion Symptome wie Angioödem (Schwellung von Zunge oder Rachen), Obstruktion der oberen Atemwege oder Hypotonie auftreten, muss eine Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktion vermutet werden. In solchen Fällen sollte eine Behandlung mit einem Antihistaminikum und Kortikosteroiden als angemessen betrachtet werden. In den schwersten Fällen sind die aktuellen medizinischen Standards der Notfallbehandlung einzuhalten.

Je nach Einschätzung des behandelnden Arztes sollte der Patient nach der Infusion für mindestens eine Stunde auf IR beobachtet werden.

Immunogenität

Bei den unter Behandlung mit Velmanase alfa beobachteten behandlungsbedingten Reaktionen könnten Antikörper eine Rolle spielen. Um den Zusammenhang weiter zu beurteilen, sollten Patienten, bei denen sich schwere IR entwickeln oder bei denen die therapeutische Wirkung ausbleibt bzw. verloren geht, auf das Vorliegen von Antikörpern gegen Velmanase alfa getestet werden. Wenn sich der Zustand eines Patienten unter der EET verschlechtert, sollte ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.

Es besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. In den klinischen Studien entwickelten sich bei 8 von 33 Patienten (24 %) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Antikörper der IgG-Klasse gegen Velmanase alfa. Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Antikörpertitern (Anti-Velmanase-alfa-IgG-Antikörper-Spiegel) und Abschwächung der Wirksamkeit oder Auftreten einer Anaphylaxie oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt. Die Entwicklung von Antikörpern hatte keinen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten aus der Anwendung von Velmanase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Da die Behandlung mit Velmanase alfa darauf abzielt, bei Patienten mit Alpha-Mannosidose die Alpha-Mannosidase zu normalisieren, sollte Lamzede während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Velmanase alfa oder deren Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Eine Resorption von Velmanase alfa durch den Säugling aus der aufgenommenen Milch wird jedoch als minimal erachtet und es werden deshalb keine nachteiligen Wirkungen erwartet. Lamzede kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Velmanase alfa auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lanzede hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme (18 %), IR (9 %), Diarrhoe (12 %), Kopfschmerzen (9 %), Arthralgie (9 %), gesteigerter Appetit (6 %) und Schmerzen in den Extremitäten (6 %).

Diese Nebenwirkungen waren allesamt als nicht schwerwiegend einzustufen. Die IR schließen Überempfindlichkeitsreaktionen bei drei Patienten und eine anaphylaktoide Reaktion bei einem Patienten ein. Diese Reaktionen waren nicht schwerwiegend und von leichter bis mittelschwerer Ausprägung.

Insgesamt wurden zwei schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet (Verlust des Bewusstseins bei einem Patienten und akutes Nierenversagen bei einem Patienten). In beiden Fällen kam es zu einer vollständigen Genesung der Patienten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die bei 33 Patienten unter Behandlung mit Velmanase alfa in klinischen Studien aufgetreten sind. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und bevorzugten Bezeichnungen, entsprechend der Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention, aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: In klinischen Studien an Patienten mit Alpha-Mannosidose unter Behandlung mit Velmanase alfa berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Überempfindlichkeit ⁽¹⁾	Häufig
	Anaphylaktoide Reaktion ⁽¹⁾	Häufig
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Gesteigerter Appetit	Häufig
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Psychotisches Verhalten	Häufig
	Einschlafstörung	Häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Verwirrheitszustand	Häufig
	Verlust des Bewusstseins ⁽²⁾	Häufig
	Synkope	Häufig
	Tremor	Häufig
	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
<i>Augenerkrankungen</i>	Augenreizung	Häufig
	Augenlidödem	Häufig
	Okuläre Hyperämie	Häufig
<i>Herzerkrankungen</i>	Bradykardie	Häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Epistaxis	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Diarrhoe	Sehr häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig
	Schmerzen im oberen Abdomen	Häufig
	Übelkeit ⁽¹⁾	Häufig
	Erbrechen ⁽¹⁾	Häufig
	Refluxgastritis	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Urtikaria ⁽¹⁾	Häufig
	Hyperhidrosis ⁽¹⁾	Häufig
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Arthralgie	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
	Gelenksteife	Häufig
	Myalgie	Häufig
	Schmerz in den Extremitäten	Häufig
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Akutes Nierenversagen ⁽²⁾	Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Pyrexie ⁽¹⁾	Sehr häufig
	Schmerzen an der Katheterstelle	Häufig
	Schüttelfrost ⁽¹⁾	Häufig
	Hitzegefühl ⁽¹⁾	Häufig
	Ermüdung	Häufig
	Krankheitsgefühl ⁽¹⁾	Häufig
<i>Untersuchungen</i>	Gewichtszunahme	Sehr häufig
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Kopfschmerzen nach einem Eingriff	Häufig

⁽¹⁾ Bevorzugte Bezeichnungen, die, wie im Abschnitt unten beschrieben, als IR betrachtet werden

⁽²⁾ Ausgewählte Nebenwirkung wie im Abschnitt unten beschrieben

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei 9 % der Patienten (3 von 33 Patienten) in klinischen Studien wurde über IR (einschließlich Überempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen, Pyrexie, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Krankheitsgefühl, Urtikaria, anaphylaktoide Reaktion und Hyperhidrosis) berichtet. Alle wiesen einen leichten oder mittleren Schweregrad auf, und keine der Reaktionen wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Alle Patienten, bei denen IR auftraten, erholten sich vollständig.

Akutes Nierenversagen

In den klinischen Studien trat bei einem Patienten akutes Nierenversagen auf, von dem ein möglicher Zusammenhang mit der Studienbehandlung angenommen wurde. Das akute Nierenversagen war von mittlerem Schweregrad, führte zum vorübergehenden Absetzen der Studienbehandlung und war innerhalb von 3 Monaten vollständig abgeklungen. Die gleichzeitige langfristige Behandlung mit hoch dosiertem Ibuprofen wurde als potentiell ursächlicher beitragender Faktor für das Auftreten des Ereignisses angesehen.

Verlust des Bewusstseins

Bei einem Patienten kam es zu einem Bewusstseinsverlust, der wenige Sekunden anhielt, und von dem ein Zusammenhang mit der Studienbehandlung angenommen wurde. Der Patient erhielt stationär Kochsalz-Infusion und wurde nach 6-stündiger Beobachtung entlassen.

Bei diesem Patienten kam es später zu epileptischen Krampfanfällen, die als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend betrachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Velmanase alfa in klinischen Studien, an denen Kinder und Jugendliche teilgenommen haben, war mit dem der erwachsenen Patienten vergleichbar. 58 % aller Alpha-Mannosidose-Patienten (19 von 33), die im Rahmen klinischer Studien Velmanase alfa erhalten haben, waren zu Beginn der Studie zwischen 6 und 17 Jahre alt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Velmanase alfa vor. Die höchste Dosis von Velmanase alfa, die in klinischen Studien verabreicht wurde, war eine Einzeldosis von 100 Einheiten/kg (entspricht etwa 3,2 mg/kg). Während der Infusion dieser höheren Dosis wurde bei einem Patienten Fieber von leichter Intensität und kurzer Dauer (5 Stunden) beobachtet. Es wurde keine Behandlung eingeleitet.

Hinweise zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.

ATC-Code: A16AB15.

Wirkmechanismus

Velmanase alfa, der Wirkstoff von Lamzede, ist eine rekombinante Form der humanen Alpha-Mannosidase. Die Aminosäuresequenz des monomeren Proteins ist mit der des natürlichen humanen Enzyms Alpha-Mannosidase identisch.

Velmanase alfa soll die natürliche Alpha-Mannosidase ergänzen oder ersetzen. Diese katalysiert den sequentiellen Abbau von hybriden und komplexen mannosereichen Oligosacchariden im Lysosom und reduziert dadurch die Menge angereicherter mannosereicher Oligosaccharide.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In fünf klinische Studien erhielten insgesamt 33 Patienten (20 Männer und 13 Frauen im Alter von 6 bis 35 Jahren) Velmanase alfa. Die Patienten wurden anhand einer Alpha-Mannosidase-Aktivität < 10 % der normalen Aktivität in Leukozyten im Blut diagnostiziert. Patienten mit dem schwersten schnell fortschreitenden Phänotyp (mit Verschlechterung innerhalb von einem Jahr und Beteiligung des zentralen Nervensystems) wurden ausgeschlossen. Auf der Basis dieses Kriteriums wurden Patienten mit leichter bis mittelschwerer Form der Krankheit, die einen heterogenen Schweregrad der Erkrankung zeigten und in der Lage waren, Ausdauertests zu absolvieren, in die Studien aufgenommen. Die Patienten wiesen auch eine große Variabilität bezüglich der klinischen Manifestationen und des Alters bei der Erstmanifestation auf.

Die Gesamtwirkungen der Behandlung wurden in folgenden Domänen untersucht: Pharmakodynamik (Verminderung der Oligosaccharid-Konzentration im Serum), Funktionsfähigkeit (3-Minuten-Treppensteigen-Test [3MSCT], 6-Minuten-Gehtest [6MWT] und forcierte Vitalkapazität [FVC%] in

Prozent des Sollwerts) sowie Lebensqualität (*Childhood Health Assessment Questionnaire* [CHAQ] *Disability Index* [DI] und Wert auf der CHAQ-VAS [visuelle Analogskala] für Schmerz).

In der pivotalen multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie der Phase-III rhLAMAN-05 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter Gaben von Velmanase alfa über 52 Wochen in einer Dosis von 1 mg/kg wöchentlich als intravenöse Infusion beurteilt. Insgesamt wurden 25 Patienten aufgenommen, darunter 12 pädiatrische Patienten (Altersspanne: 6 bis 17 Jahre; Mittelwert: 10,9 Jahre) und 13 erwachsene Patienten (Altersspanne: 18 bis 35 Jahre; Mittelwert: 24,6). Alle Patienten bis auf einen waren zuvor noch nie mit Velmanase alfa behandelt worden. Insgesamt 15 Patienten (7 pädiatrische und 8 erwachsene Patienten) erhielten die aktive Studienmedikation und 10 Patienten (5 pädiatrische und 5 erwachsene Patienten) erhielten Placebo. Die Ergebnisse (Oligosaccharid-Konzentration im Serum, 3MSCT, 6MWT und FVC%) sind in Tabelle 2 dargestellt. Es zeigte sich ein pharmakodynamischer Effekt mit einer statistisch signifikanten Verminderung der Oligosaccharid-Konzentration im Serum gegenüber Placebo. Bei Patienten im Alter unter 18 Jahren zeigten die beobachteten Ergebnisse eine Verbesserung. Bei Patienten über 18 Jahren wurde eine Stabilisierung gezeigt. Die im Beobachtungsjahr festgestellte numerische Verbesserung der meisten klinischen Endpunkte gegenüber Placebo (2 bis 8 %) könnte darauf hinweisen, dass Velmanase alfa die Progression der bestehenden Krankheit verlangsamen kann.

Tabelle 2: Ergebnisse der placebokontrollierten klinischen Studie rhLAMAN-05 (Quelldaten: rhLAMAN-05)

	Behandlung mit Velmanase alfa über 12 Monate (n = 15)		Behandlung mit Placebo über 12 Monate (n = 10)		Velmanase alfa vs. Placebo
Patienten	Tatsächlicher Wert zu Studienbeginn Mittelwert (SD)	Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn Mittelwert	Tatsächlicher Wert zu Studienbeginn Mittelwert (SD)	Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn Mittelwert	Adjustierter mittlerer Unterschied
Oligosaccharid-Konzentration im Serum (µmol/l)					
Insgesamt ⁽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-Wert					p < 0,001
< 18 Jahre ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 Jahre ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
3MSCT (Stufen/min)					
Insgesamt ⁽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-Wert					p = 0,406
< 18 Jahre ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥ 18 Jahre ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
6MWT (Meter)					
Insgesamt ⁽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-Wert					p = 0,692

Patienten	Behandlung mit Velmanase alfa über 12 Monate (n = 15)		Behandlung mit Placebo über 12 Monate (n = 10)		Velmanase alfa vs. Placebo
	Tatsächlicher Wert zu Studienbeginn Mittelwert (SD)	Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn Mittelwert	Tatsächlicher Wert zu Studienbeginn Mittelwert (SD)	Absolute Veränderung gegenüber Studienbeginn Mittelwert	Adjustierter mittlerer Unterschied
< 18 Jahre ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥ 18 Jahre ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
FVC (% des Sollwerts)					
Insgesamt ⁽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-Wert					p = 0,278
< 18 Jahre ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥ 18 Jahre ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Insgesamt: dargestellt sind die adjustierte mittlere Veränderung und der adjustierte mittlere Unterschied, geschätzt mittels ANCOVA-Modell.

⁽²⁾ Nach Alter: dargestellt sind der nicht-adjustierte Mittelwert und die SD.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa wurden im Rahmen der nicht-kontrollierten, offenen klinischen Phase-III-Studie rhLAMAN-10 mit 33 Patienten (19 pädiatrische und 14 erwachsene Patienten im Alter von 6 bis 35 Jahren zu Behandlungsbeginn) beurteilt, die zuvor an Studien mit Velmanase alfa teilgenommen hatten. Durch Kombination der kumulativen Datenbanken sämtlicher Studien mit Velmanase alfa wurde eine integrierte Datenbank erstellt. Statistisch signifikante Verbesserungen zeigten sich hinsichtlich Oligosaccharid-Konzentrationen im Serum, 3MSCT, Lungenfunktion, Serum-IgG und EQ-5D-5L (*Euro Quality of Life-5 Dimensions*) im Zeitverlauf bis zur letzten Messung (Tabelle 3). Die Effekte von Velmanase alfa waren bei Patienten unter 18 Jahren stärker erwiesen.

Tabelle 3: Veränderung klinischer Endpunkte zwischen Studienbeginn und letzter Messung in der Studie rhLAMAN-10 (Quelldaten: rhLAMAN-10)

Parameter	Patienten n = 33	Tatsächlicher Wert zu Studienbeginn Mittelwert (SD)	Letzte Messung %-Veränderung gegenüber Studienbeginn (SD)	p-Wert [95%-KI]
Oligosaccharid-Konzentration im Serum (µmol/l)	Insgesamt	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (Stufen/min)	Insgesamt	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (Meter)	Insgesamt	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% des Sollwerts)	Insgesamt	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Die Daten deuten darauf hin, dass aufgrund von zunehmender Krankheitslast und krankheitsbedingten Atemwegsinfektionen die positiven Wirkungen der Behandlung mit Velmanase alfa abnehmen.

Eine multiparametrische *Post-hoc*-Responder-Analyse bestätigt den Nutzen einer längeren Behandlung mit Velmanase alfa bei 87,9 % der Responder in mindestens 2 Domänen bei der letzten Beobachtung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Multiparametrische Responder-Analyse: Ansprechraten gemäß MCID⁽¹⁾ nach Endpunkten und Domänen (Quelldaten: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Domäne	Kriterium	Ansprechraten		
		Studie rhLAMAN-05 n = 25		Studie rhLAMAN-10 n = 33
		Placebo 12 Monate	Lamzede 12 Monate	Lamzede letzte Beobachtung
Pharmakodynamik	Oligosaccharide	20,0 %	100 %	91,0 %
Ansprechen in der Domäne Pharmakodynamik	Oligosaccharide	20,0 %	100 %	91,0 %
Funktionsfähigkeit	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Ansprechen in der Domäne Funktionsfähigkeit	Kombiniert	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Lebensqualität	CHAQ DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Ansprechen in der Domäne Lebensqualität	Kombiniert	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Gesamtansprechen	Drei Domänen	0	13,3 %	45,5 %
	Zwei Domänen	30,0 %	73,3 %	42,4 %
	Eine Domäne	30,0 %	13,3 %	9,1 %
	Keine Domänen	40,0 %	0	3,0 %

⁽¹⁾ MCID: Kleinster klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference*)

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Velmanase alfa in der Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren wird durch den Nachweis aus klinischen Studien mit pädiatrischen (19 von 33 Patienten) und erwachsenen Patienten unterstützt. Für Kinder im Alter von unter 6 Jahren liegen keine klinischen Daten vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lamzede eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Alpha-Mannosidose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit Alpha-Mannosidose zeigten sich keine offensichtlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede der Pharmakokinetik.

Resorption

Lamzedo wird als intravenöse Infusion verabreicht. Nach wöchentlicher Infusion von 1 mg/kg Velmanase alfa belief sich die mittlere Plasma-Spitzenkonzentration im Steady State auf etwa 8 µg/ml. Diese wurde 1,8 Stunden nach Beginn der Anwendung erreicht, was der mittleren Infusionsdauer entspricht.

Verteilung

Wie bei einem Protein dieser Größe zu erwarten, fiel das Verteilungsvolumen im Steady State niedrig aus (0,27 l/kg), was auf eine auf das Plasma beschränkte Verteilung hinweist. Die Entfernung von Velmanase alfa aus dem Plasma (Mittelwert 6,7 ml/h/kg) steht mit einer raschen zellulären Aufnahme von Velmanase alfa über Mannose-Rezeptoren in Einklang.

Biotransformation

Der Metabolisierungsweg von Velmanase alfa ist erwartungsgemäß ähnlich dem anderer natürlich vorkommender Proteine, die zu kleinen Peptiden und schließlich zu Aminosäuren abgebaut werden.

Elimination

Nach Ende der Infusion fielen die Velmanase-alfa-Konzentrationen im Plasma biphasisch ab; die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit belief sich auf etwa 30 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Velmanase alfa zeigte ein lineares pharmakokinetisches Profil (d. h. Kinetik erster Ordnung), und C_{max} sowie AUC stiegen in einem Dosisbereich von 0,8 bis 3,2 mg/kg (entsprechend 25 bzw. 100 Einheiten/kg) proportional zur Dosis an.

Besondere Patientengruppen

Velmanase alfa ist ein Protein und wird erwartungsgemäß metabolisch zu Aminosäuren abgebaut. Proteine mit einer Größe von über 50.000 Da, wie Velmanase alfa, werden nicht renal ausgeschieden. Demzufolge wird ein Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Velmanase alfa nicht erwartet. Da in Europa keine Patienten im Alter von über 41 Jahren ermittelt wurden, wird kein relevanter Gebrauch bei älteren Patienten erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, juvenilen Toxizität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Mannitol
Glycin

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Rekonstituierte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Diese sollen in der Regel 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Brombutylgummi-Stopfen, einer Aluminium-Bördelecke und einem abnehmbaren Schnappdeckel aus Polypropylen.

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Velmanase alfa.

Packungsgrößen: 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lanzete erfordert eine Rekonstitution und darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Hinweise zur Rekonstitution und Anwendung

Lanzete muss von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verabreicht werden.

Die Vorbereitung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Während der Vorbereitung dürfen keine Filtrnadeln verwendet werden.

- a) Die Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen wird auf Grundlage des individuellen Gewichts des Patienten berechnet. Die empfohlene Dosis von 1 mg/kg wird wie folgt berechnet:
- $\text{Gewicht des Patienten (kg)} \times \text{Dosis (mg/kg)} = \text{Patientendosis (in mg)}$
 - $\text{Patientendosis (in mg)} \text{ geteilt durch } 10 \text{ mg/Durchstechflasche (Inhalt einer Durchstechflasche)} = \text{Anzahl von Durchstechflaschen für die Rekonstitution. Falls die berechnete Anzahl von Durchstechflaschen einen Bruch enthält, ist sie auf die nächste ganze Zahl aufzurunden.}$
 - Ungefähr 30 Minuten vor der Rekonstitution sollte die erforderliche Anzahl von Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank genommen werden. Die Durchstechflaschen sollten vor der Rekonstitution Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) annehmen. Der Inhalt einer Durchstechflasche wird durch langsame Injektion von 5 ml Wasser für Injektionszwecke entlang der inneren Wand der Durchstechflasche rekonstituiert. Ein ml der

rekonstituierten Lösung enthält 2 mg Velmanase alfa. Es darf nur das Volumen verabreicht werden, das der empfohlenen Dosis entspricht.

Beispiel:

- Gewicht des Patienten (44 kg) × Dosis (1 mg/kg) = Patientendosis (44 mg)
 - 44 mg geteilt durch 10 mg/Durchstechflasche = 4,4 Durchstechflaschen; dementsprechend sollten 5 Durchstechflaschen rekonstituiert werden.
 - Vom gesamten rekonstituierten Volumen werden nur 22 ml (entsprechend 44 mg) verabreicht.
- b) Das Pulver wird in der Durchstechflasche durch langsame tröpfchenweise Zugabe von Wasser für Injektionszwecke entlang der inneren Wand der Durchstechflasche, nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver, rekonstituiert. Ein kraftvolles Ausstoßen des Wassers für Injektionszwecke aus der Spritze direkt auf das Pulver ist zu vermeiden, um eine Schaumbildung zu begrenzen. Die Durchstechflaschen mit dem rekonstituierten Pulver etwa 5-10 Minuten lang auf einem Tisch stehen lassen. Anschließend jede Durchstechflasche 15-20 Sekunden lang sanft kippen und rollen, um den Auflösungsprozess zu fördern. Die Durchstechflaschen nicht umdrehen, schwenken oder schütteln.
- c) Nach der Rekonstitution ist die Lösung sofort visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar erscheinen und **darf nicht verwendet werden, wenn sie opake Partikel enthält oder Verfärbungen aufweist**. Aufgrund der Art des Arzneimittels kann die rekonstituierte Lösung gelegentlich proteinöse Partikel in Form dünner weißer Fäden oder durchscheinender Fasern enthalten, die während der Infusion durch den Inline-Filter entfernt werden (siehe Punkt e).
- d) Die rekonstituierte Lösung ist langsam und vorsichtig aus den Durchstechflaschen aufzuziehen, um eine Schaumbildung in der Spritze zu vermeiden. Falls das Lösungsvolumen das Fassungsvermögen einer Spritze übersteigt, sollte die nötige Anzahl von Spritzen vorbereitet werden, damit während der Infusion die Spritze schnell gewechselt werden kann.
- e) Die rekonstituierte Lösung sollte über ein Infusionsset verabreicht werden, das mit einer Pumpe und einem 0,22-µm-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung ausgestattet ist. Das Gesamt-Infusionsvolumen ist anhand des Körpergewichts des Patienten zu ermitteln und sollte über einen Mindestzeitraum von 50 Minuten infundiert werden. Bei Patienten mit einem Gewicht von unter 18 kg, die weniger als 9 ml rekonstituierte Lösung erhalten, sollte die Infusionsgeschwindigkeit so berechnet werden, dass die Infusionsdauer ≥ 50 Minuten beträgt. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 25 ml/Stunde (siehe Abschnitt 4.2). Die Infusionsdauer kann anhand der folgenden Tabelle berechnet werden:

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (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

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (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

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
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

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
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) Wenn die letzte Spritze leer ist, wird die Dosierspritze durch eine mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gefüllte 20-ml-Spritze ersetzt. Ein Volumen von 10 ml Natriumchloridlösung wird über das Infusionssystem gespritzt, um die in der Infusionsleitung verbliebene Restmenge von Lamzedem dem Patienten zu infundieren.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT.MM.JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Straße 21
88471 Laupheim
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Im Hinblick auf die Erstellung der Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Lamzede und die Beschreibung der gesamten Alpha-Mannosidose-Population einschließlich Variabilität der klinischen Manifestation, Progression und natürlichem Verlauf wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, die Ergebnisse einer Studie auf der Grundlage einer angemessenen Datenquelle eines Registers für Patienten mit Alpha-Mannosidose einzureichen.	Jährliche Berichte im Rahmen der jährlichen Neubewertung
Pädiatrische Studie rhLAMAN-08: Eine 24-monatige multizentrische offene Studie der Phase II zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der wiederholten Behandlung mit Velmanase alfa (rekombinante humane Alpha-Mannosidase) bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 6 Jahren mit Alpha-Mannosidose.	Abschlussbericht der Studie: November 2020

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lanzede 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velmanase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Velmanase alfa.
Nach Rekonstitution enthält ein ml Lösung 2 mg Velmanase alfa (10 mg/5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Mannitol
Glycin

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche
5 Durchstechflaschen
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl aufbewahren und transportieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Rekonstitution sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, soll sie nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lamzede 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velmanase alfa
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg Velmanase alfa

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lamzede 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Velmanase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lamzede und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lamzede beachten?
3. Wie ist Lamzede anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lamzede aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lamzede und wofür wird es angewendet?

Lamzede enthält den Wirkstoff Velmanase alfa, der zu einer Gruppe von Arzneimittel gehört, die als Enzymersatztherapien bezeichnet werden. Das Arzneimittel wird zur Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose angewendet. Es wird gegeben, um die nicht neurologischen Beschwerden der Erkrankung zu behandeln.

Alpha-Mannosidose ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch einen Mangel des Enzyms Alpha-Mannosidase hervorgerufen wird. Dieses wird benötigt, um bestimmte Zuckerbestandteile (sogenannte mannosereiche Oligosaccharide) im Körper abzubauen. Wenn das Enzym fehlt oder nicht richtig arbeitet, reichern sich diese Zuckerbestandteile in den Zellen an und rufen die Anzeichen und Symptome der Krankheit hervor. Zum typischen Erscheinungsbild dieser Erkrankung gehören charakteristische Gesichtsmarkmale, geistige Entwicklungsverzögerung, Probleme bei der Kontrolle von Bewegungen, Schwierigkeiten beim Hören und Sprechen, häufige Infektionen, Veränderungen am Skelett sowie Muskelschmerzen und -schwäche.

Velmanase alfa wurde mit dem Ziel entwickelt, das fehlende Enzym Alpha-Mannosidase bei Patienten mit Alpha-Mannosidose zu ersetzen. Dies führt möglicherweise zu einer Besserung der Krankheitssymptome.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lamzede beachten?

Lamzede darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Velmanase alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Lamzede angewendet wird.

Wenn Sie mit Lamzede behandelt werden, könnte es während oder unmittelbar nach der Tropfinfusion, mit der das Arzneimittel gegeben wird, zu Nebenwirkungen kommen (siehe Abschnitt 4). Diese werden als **infusionsbedingte Reaktionen** bezeichnet und können in manchen Fällen schwer sein können.

- Infusionsbedingte Reaktionen umfassen Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, niedrigen Blutdruck, Müdigkeit und Fieber. Falls es bei Ihnen zu einer infusionsbedingten Reaktion kommt, **müssen Sie sofort Ihren Arzt darüber informieren**.
- Wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, erhalten Sie möglicherweise zusätzliche Arzneimittel um die Reaktionen zu behandeln oder zukünftige Reaktionen zu verhindern. Dabei kann es sich um Arzneimittel zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika), Arzneimittel zur Behandlung von Fieber (Antipyretika) und Arzneimittel zur Kontrolle von Infektionen (Kortikosteroide) handeln.
- Im Fall einer schweren infusionsbedingten Reaktion wird der Arzt die Infusion sofort abbrechen und eine geeignete medikamentöse Behandlung beginnen.
- Bei schweren infusionsbedingten Reaktionen und/oder wenn dieses Arzneimittel seine Wirkung verliert, wird der Arzt Ihr Blut auf Antikörper testen, da diese die Wirkung der Behandlung beeinflussen könnten.
- In den meisten Fällen kann bei Ihnen Lamzede auch nach einer infusionsbedingten Reaktion weiter angewendet werden.

Anwendung von Lamzede zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Lamzede sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies medizinisch erforderlich ist. Es ist nicht bekannt, ob Velmanase alfa in die Muttermilch übergeht. Lamzede kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lamzede hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Lamzede enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Lamzede anzuwenden?

Dieses Arzneimittel darf nur unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Alpha-Mannosidose oder ähnlichen Erkrankungen angewendet und nur durch medizinisches Fachpersonal gegeben werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Lamzede beträgt 1 mg/kg Körpergewicht und wird einmal wöchentlich gegeben.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Lamzede kann bei Kindern und Jugendlichen in der gleichen Dosis und Häufigkeit angewendet werden wie bei Erwachsenen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten unter 6 Jahren vor.

Anwendung

Lamzede ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche, welches vor der Anwendung mit Wasser für Injektionszwecke aufgelöst wird.

Nach der Herstellung wird das Arzneimittel unter ärztlicher Aufsicht über einen Zeitraum von mindestens 50 Minuten über eine Infusionspumpe (Tropf) in eine Vene gegeben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen treten während der Infusion oder kurz danach auf („infusionsbedingte Reaktionen“, siehe Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

Während der Behandlung mit Lamzede könnten bei Ihnen einige der folgenden Reaktionen auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verlust des Bewusstseins (Ohnmacht, gegebenenfalls mit vorausgehendem Schwindel-, Benommenheits- oder Verwirrtheitsgefühl)
- akute Niereninsuffizienz (Nierenprobleme, die sich als Wassereinlagerungen, geschwollene Beine, Knöchel oder Füße, Schläfrigkeit, Kurzatmigkeit oder Ermüdung äußern können)
- Überempfindlichkeit und schwerwiegende allergische Reaktion (Symptome sind u. a. örtlich begrenztes oder diffuses Hautjucken, Schwindel, Atembeschwerden, Schmerzen im Brustraum, Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Unterleibschmerzen, Schwellung von Rachen, Gesicht, Lippen oder Zunge)

Falls Sie derartige Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Gewichtszunahme
- Fieber/erhöhte Körpertemperatur

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- langsamer Herzschlag (Bradykardie)
- psychotisches Verhalten (psychische Erkrankung mit Halluzinationen, Schwierigkeiten, klar zu denken und die Realität zu verstehen, Angst), Einschlafstörungen
- Verwirrheitszustand, Ohnmacht, Zittern, Schwindel, Kopfschmerzen
- Bauch-(Abdominal-)schmerzen, Reizung des Magens durch Verdauungssäfte (Reflux-Gastritis), Übelkeit, Erbrechen
- Schmerzen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Krankheitsgefühl, Ermüdung (Fatigue)
- Hautausschlag (Urtikaria), vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrosis)
- Nasenbluten
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenksteifigkeit, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (Hände, Füße)
- Augenreizung, Schwellung des Augenlids (Augenlid-Ödem), Rötung der Augen
- gesteigerter Appetit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie Lamzede ist aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Rekonstitution sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung **undurchsichtige Partikel enthält oder eine Verfärbung** aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lamzede enthält

- Der Wirkstoff ist Velmanase alfa.
Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Velmanase alfa.
Nach Rekonstitution enthält ein ml Lösung 2 mg Velmanase alfa (10 mg/5 ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol und Glycin.

Wie Lamzede aussieht und Inhalt der Packung

Lamzede ist ein weißes bis cremeweißes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas.

Jeder Umkarton enthält 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

Hersteller

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Ltd
Tel: + 44 (0)161 488 5555

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

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

România

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

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 (0)161 488 5555

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Lamzede erfordert eine Rekonstitution und darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Hinweise zur Rekonstitution und Anwendung

Lamzede muss von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und gegeben werden. Die Vorbereitung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Während der Vorbereitung dürfen keine Filternadeln verwendet werden.

- a) Die Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen wird auf Grundlage des individuellen Gewichts des Patienten berechnet. Die empfohlene Dosis von 1 mg/kg wird wie folgt berechnet:
- $\text{Gewicht des Patienten (kg)} \times \text{Dosis (mg/kg)} = \text{Patientendosis (in mg)}$
 - $\text{Patientendosis (in mg)} \text{ geteilt durch } 10 \text{ mg/Durchstechflasche (Inhalt einer Durchstechflasche)} = \text{Anzahl von Durchstechflaschen für die Rekonstitution. Falls die berechnete Anzahl von Durchstechflaschen einen Bruch enthält, ist sie auf die nächste ganze Zahl aufzurunden.}$
 - Ungefähr 30 Minuten vor der Rekonstitution sollte die erforderliche Anzahl von Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank genommen werden. Die Durchstechflaschen sollten vor der Rekonstitution Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) annehmen.
- Der Inhalt einer Durchstechflasche wird durch langsame Injektion von 5 ml Wasser für Injektionszwecke entlang der inneren Wand der Durchstechflasche rekonstituiert. Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 2 mg Velmanase alfa. Es darf nur das Volumen gegeben werden, das der empfohlenen Dosis entspricht.
- Beispiel:
- $\text{Gewicht des Patienten (44 kg)} \times \text{Dosis (1 mg/kg)} = \text{Patientendosis (44 mg)}$
 - $44 \text{ mg geteilt durch } 10 \text{ mg/Durchstechflasche} = 4,4 \text{ Durchstechflaschen; dementsprechend sollten } 5 \text{ Durchstechflaschen rekonstituiert werden.}$
 - Vom gesamten rekonstituierten Volumen werden nur 22 ml (entsprechend 44 mg) gegeben.

- b) Das Pulver wird in der Durchstechflasche durch langsame tröpfchenweise Zugabe von Wasser für Injektionszwecke entlang der inneren Wand der Durchstechflasche, nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver, rekonstituiert. Ein kraftvolles Ausstoßen des Wassers für Injektionszwecke aus der Spritze direkt auf das Pulver ist zu vermeiden, um eine Schaumbildung zu begrenzen. Die Durchstechflaschen mit dem rekonstituierten Pulver etwa 5-10 Minuten lang auf einem Tisch stehen lassen. Anschließend jede Durchstechflasche 15-20 Sekunden lang sanft kippen und rollen, um den Auflösungsprozess zu fördern. Die Durchstechflaschen nicht umdrehen, schwenken oder schütteln.
- c) Nach der Rekonstitution ist die Lösung sofort visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar erscheinen und **darf nicht verwendet werden, wenn sie opake Partikel enthält oder Verfärbungen aufweist**. Aufgrund der Art des Arzneimittels kann die rekonstituierte Lösung gelegentlich proteinöse Partikel in Form dünner weißer Fäden oder durchscheinender Fasern enthalten, die während der Infusion durch den Inline-Filter entfernt werden (siehe Punkt e).
- d) Die rekonstituierte Lösung ist langsam und vorsichtig aus den Durchstechflaschen aufzuziehen, um eine Schaumbildung in der Spritze zu vermeiden. Falls das Lösungsvolumen das Fassungsvermögen einer Spritze übersteigt, sollte die nötige Anzahl von Spritzen vorbereitet werden, damit während der Infusion die Spritze schnell gewechselt werden kann.
- e) Die rekonstituierte Lösung sollte über ein Infusionsset gegeben werden, das mit einer Pumpe und einem 0,22-µm-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung ausgestattet ist. Das Gesamt-Infusionsvolumen ist anhand des Körpergewichts des Patienten zu ermitteln und sollte über einen Mindestzeitraum von 50 Minuten infundiert werden. Bei Patienten mit einem Gewicht von unter 18 kg, die weniger als 9 ml rekonstituierte Lösung erhalten, sollte die Infusionsgeschwindigkeit so berechnet werden, dass die Infusionsdauer ≥ 50 Minuten beträgt. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 25 ml/Stunde. Die Infusionsdauer kann anhand der folgenden Tabelle berechnet werden:

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
5	2,5	3	50
6	3	3,6	50
7	3,5	4,2	50
8	4	4,8	50
9	4,5	5,4	50
10	5	6	50
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
53	26,5	25	64
54	27	25	65
55	27,5	25	67
56	28	25	67
57	28,5	25	68
58	29	25	70
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85

Gewicht des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
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 des Patienten (kg)	Dosis (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Minimale Infusionsdauer (min)
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) Wenn die letzte Spritze leer ist, wird die Dosierspritze durch eine mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gefüllte 20-ml-Spritze ersetzt. Es sollte ein Volumen von 10 ml Natriumchloridlösung über das Infusionssystem gespritzt werden, um die in der Infusionsleitung des Patienten verbliebene Restmenge von Lamzedo zu infundieren.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.