

▼ 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

Lamzed 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

Enzyersatztherapie 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 Enzyersatztherapien (EET) zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten verfügt. Lamzed 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 Lamzed muss über ein Infusionsset verabreicht werden, das mit einer Pumpe und einem 0,22-µm-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 anaphy-

laktoider 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**

Lamzede 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.

**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 <sup>(1)</sup>	Häufig
	Anaphylaktoide Reaktion <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	Häufig
	Synkope	Häufig
	Tremor	Häufig
	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
<i>Augenerkrankungen</i>	Augenreizung	Häufig
	Augenlidödem	Häufig
	Okuläre Hyperämie	Häufig
<i>Herzerkrankungen</i>	Bradykardie	Häufig
<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 <sup>(1)</sup>	Häufig
	Erbrechen <sup>(1)</sup>	Häufig
	Refluxgastritis	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Urtikaria <sup>(1)</sup>	Häufig
	Hyperhidrosis <sup>(1)</sup>	Häufig
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Arthralgie	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
	Gelenksteife	Häufig
	Myalgie	Häufig
	Schmerz in den Extremitäten	Häufig
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Akutes Nierenversagen <sup>(2)</sup>	Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Pyrexie <sup>(1)</sup>	Sehr häufig
	Schmerzen an der Katheterstelle	Häufig
	Schüttelfrost <sup>(1)</sup>	Häufig
	Hitzegefühl <sup>(1)</sup>	Häufig
	Ermüdung	Häufig
	Krankheitsgefühl <sup>(1)</sup>	Häufig
<i>Untersuchungen</i>	Gewichtszunahme	Sehr häufig
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Kopfschmerzen nach einem Eingriff	Häufig

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

<sup>(2)</sup> Ausgewählte Nebenwirkung wie im Abschnitt unten beschrieben

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).

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 direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>  
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, Ausdauer-Tests 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 auf Seite 4 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.

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 auf Seite 4). Die Effekte von Velmanase alfa waren bei Patienten unter 18 Jahren stärker erwiesen.

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 auf Seite 5).

#### 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.

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

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
<b>Oligosaccharid-Konzentration im Serum (µmol/l)</b>					
<b>Insgesamt<sup>(1)</sup></b>	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
<b>&lt; 18 Jahre<sup>(2)</sup></b>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
<b>≥ 18 Jahre<sup>(2)</sup></b>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
<b>3MSCT (Stufen/min)</b>					
<b>Insgesamt<sup>(1)</sup></b>	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
<b>&lt; 18 Jahre<sup>(2)</sup></b>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
<b>≥ 18 Jahre<sup>(2)</sup></b>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
<b>6MWT (Meter)</b>					
<b>Insgesamt<sup>(1)</sup></b>	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
<b>&lt; 18 Jahre<sup>(2)</sup></b>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
<b>≥ 18 Jahre<sup>(2)</sup></b>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-
<b>FVC (% des Sollwerts)</b>					
<b>Insgesamt<sup>(1)</sup></b>	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
<b>&lt; 18 Jahre<sup>(2)</sup></b>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
<b>≥ 18 Jahre<sup>(2)</sup></b>	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.

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]
<b>Oligosaccharid-Konzentration im Serum (µmol/l)</b>	Insgesamt	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
<b>3MSCT (Stufen/min)</b>	Insgesamt	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
<b>6MWT (Meter)</b>	Insgesamt	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
<b>FVC (% des Sollwerts)</b>	Insgesamt	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

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

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 geschlechts-

spezifischen Unterschiede der Pharmakokinetik.

Resorption

Lamzed® 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

**Tabelle 4: Multiparametrische Responder-Analyse: Ansprechraten gemäß MCID<sup>(1)</sup> 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	Lamzedo 12 Monate	Lamzedo letzte Beobachtung
Pharmakodynamik	Oligosaccharide	20,0 %	100 %	91,0 %
<b>Ansprechen in der Domäne Pharmakodynamik</b>	<b>Oligosaccharide</b>	<b>20,0 %</b>	<b>100 %</b>	<b>91,0 %</b>
Funktionsfähigkeit	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
<b>Ansprechen in der Domäne Funktionsfähigkeit</b>	<b>Kombiniert</b>	<b>30,0 %</b>	<b>60,0 %</b>	<b>72,7 %</b>
Lebensqualität	CHAQ DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
<b>Ansprechen in der Domäne Lebensqualität</b>	<b>Kombiniert</b>	<b>40,0 %</b>	<b>40,0 %</b>	<b>66,7 %</b>
<b>Gesamtansprechen</b>	<b>Drei Domänen</b>	<b>0</b>	<b>13,3 %</b>	<b>45,5 %</b>
	<b>Zwei Domänen</b>	<b>30,0 %</b>	<b>73,3 %</b>	<b>42,4 %</b>
	<b>Eine Domäne</b>	<b>30,0 %</b>	<b>13,3 %</b>	<b>9,1 %</b>
	<b>Keine Domänen</b>	<b>40,0 %</b>	<b>0</b>	<b>3,0 %</b>

<sup>(1)</sup> MCID: Kleinster klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference*)

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-Bördelkappe 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

Lamzedo erfordert eine Rekonstitution und darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Hinweise zur Rekonstitution und Anwendung

Lamzedo muss von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verabreicht 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:

- Gewicht des Patienten (kg) × Dosis (mg/kg) = Patientendosis (in mg)
- Patientendosis (in mg) geteilt durch 10 mg/Durchstechflasche (Inhalt einer Durchstechflasche) = 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  $\geq 50$  Minuten beträgt. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 25 ml/Stunde (siehe Abschnitt 4.2). Die Infusionsdauer kann anhand der nebenstehenden Tabelle berechnet werden.

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 Lamzede 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:  
26.03.2018

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
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)
53	26,5	25	64
54	27	25	65
55	27,5	25	67
56	28	25	67
57	28,5	25	68
58	29	25	70
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Chiesi GmbH  
Gasstraße 6  
22761 Hamburg  
Telefon: 040 89724-0  
Telefax: 040 89724-212  
E-Mail: info.de@chiesi.com

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

---

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service
------------------

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt