

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamzede 10 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 10 mg velmanase-alfa*.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Nier- of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor gebruik als intraveneuze infusie.

Instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening

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

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

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

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

Thuisinfusie

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene overweging m.b.t. de behandeling

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

Overgevoeligheid

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

Infusiegerelateerde reactie

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

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

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

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

Immunogeniciteit

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

Er bestaat een kans op immunogeniciteit.

In de klinische verkennende onderzoeken en hoofdonderzoeken ontwikkelden 8 van de 33 patiënten (24%) op enig moment in de behandelingsperiode antistoffen van de IgG-klasse tegen velmanase-alfa. In een klinisch onderzoek met pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar ontwikkelden 4 van de 5 patiënten (80%) antistoffen van de IgG-klasse tegen velmanase-alfa. In dit onderzoek werd de immunogeniciteitstest uitgevoerd met een andere, gevoeligere methode en daarom was de incidentie

van patiënten die antistoffen van de IgG-klasse tegen velmanase-alfa ontwikkelden hoger maar niet vergelijkbaar met de gegevens van eerdere onderzoeken.

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

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

Natriumgehalte

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van velmanase-alfa bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Aangezien velmanase-alfa bij patiënten met alfamannosidose de alfamannosidase moet normaliseren, wordt Lamzede niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met velmanase-alfa noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

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

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reactie

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

Acuut nierfalen

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

Bewustzijnsverlies

Bij één patiënt werd één voorval van bewustzijnsverlies gerapporteerd tijdens de behandeling in de klinische onderzoeken. Het voorval trad 8 dagen na de laatste infusie en na 14 maanden behandeling op. Een verband met het onderzoeksgeneesmiddel kon niet worden uitgesloten ondanks de lange periode vanaf de laatste infusie totdat het voorval optrad. De patiënt herstelde binnen een paar seconden en werd naar het ziekenhuis gebracht, waar deze een infuus met natriumchloride 9 mg/ml

(0,9%) oplossing voor infusie kreeg en vervolgens na een observatieperiode van 6 uur werd ontslagen. De patiënt bleef aan het onderzoek deelnemen zonder wijziging van het dosisniveau. Er is geen ander gerelateerd voorval van bewustzijnsverlies gemeld in de klinische noch in de commerciële setting.

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Kinderen in de leeftijdsgroep van 6 tot 17 jaar

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

	Behandeling met velmanase-alfa gedurende 12 maanden (n=15)		Behandeling met placebo gedurende 12 maanden (n=10)		Velmanase-alfa vs. placebo
Patiënten	Werkelijke waarde in de uitgangssituatie Gemiddelde (SD)	Absolute verandering t.o.v. de uitgangssituatie Gemiddelde	Werkelijke waarde in de uitgangssituatie Gemiddelde (SD)	Absolute verandering t.o.v. de uitgangssituatie Gemiddelde	Aangepast gemiddeld verschil
Serumoligosacharideconcentratie (µmol/l)					
Totaal⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95%-BI]		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62]
p-waarde					p < 0,001
< 18 jaar⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 jaar⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	

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

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

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

De werkzaamheid en veiligheid van velmanase-alfa op de lange termijn werden onderzocht in het klinische open-label fase III-onderzoek rhLAMAN-10 zonder controlegroep bij 33 proefpersonen (19 kinderen en 14 volwassenen, van 6 tot 35 jaar aan het begin van de behandeling) die eerder hadden deelgenomen aan onderzoeken met velmanase-alfa. Er werd een geïntegreerde database gecreëerd door cumulatieve databases afkomstig van alle onderzoeken met velmanase-alfa samen te voegen. Er werden statistisch significante verbeteringen in de loop van de tijd vastgesteld in serumoligosaccharideniveaus, 3MSCT, longfunctie, serum-IgG en EQ-5D-5L (*euro quality of life-5 dimensions*) tot aan de laatste observatie (tabel 3). De effecten van velmanase-alfa waren duidelijker bij patiënten jonger dan 18 jaar.

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

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

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

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

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

Domein	Criterium	Responderpercentages		
		Onderzoek rhLAMAN-05 n=25		Onderzoek rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 maanden	Lamzede 12 maanden	Lamzede Laatste observatie
Farmacodynamiek	Oligosachariden	20,0%	100%	91,0%
Domeinrespons farmacodynamiek	Oligosachariden	20,0%	100%	91,0%
Functioneren	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Domeinrespons functioneren	Gecombineerd	30,0%	60,0%	72,7%
Kwaliteit van leven	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
Domein kwaliteit van leven	Gecombineerd	40,0%	40,0%	66,7%
Algehele respons	Drie domeinen	0	13,3%	45,5%
	Twee domeinen	30,0%	73,3%	42,4%
	Één domein	30,0%	13,3%	9,1%
	Geen domeinen	40,0%	0	3,0%

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

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 6 jaar

Het gebruik van velmanase-alfa bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt ondersteund door bewijs afkomstig uit het klinische onderzoek rhLAMANO8.

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

Kinderen in de leeftijdsgroep van 6 tot 17 jaar

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

Registratie onder uitzonderlijke voorwaarden

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale populaties

Nier- of leverfunctiestoornis

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

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing voor infusie

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Instructies voor reconstitutie en toediening

Lamzede moet worden gereconstitueerd en toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
Tijdens de bereiding moet een aseptische techniek worden gehanteerd. Er mogen geen filternaalden worden gebruikt tijdens de bereiding.

- a) Het aantal te gebruiken injectieflacons moet worden berekend op basis van het gewicht van de individuele patiënt. De aanbevolen dosis van 1 mg/kg wordt bepaald aan de hand van de volgende berekening:
- Gewicht van de patiënt (kg) × dosis (mg/kg) = patiëntdosis (in mg).
 - Patiëntdosis (in mg) gedeeld door 10 mg/injectieflacon (inhoud van één injectieflacon) = aantal te reconstitueren injectieflacons. Indien het aantal berekende injectieflacons een breuk bevat, moet het omhoog worden afgerond naar het volgende gehele aantal.
 - Ongeveer 30 minuten vóór reconstitutie moet het benodigde aantal injectieflacons uit de koelkast worden gehaald. Voorafgaand aan de reconstitutie moeten de injectieflacons op omgevingstemperatuur (tussen 15 °C en 25 °C) zijn gekomen.
- Elke injectieflacon wordt gereconstitueerd door 5 ml water voor injectie langzaam tegen de binnenwand van elke injectieflacon te injecteren. Elke ml gereconstitueerde oplossing bevat 2 mg velmanase-alfa. Alleen het volume dat overeenkomt met de aanbevolen dosis moet worden toegediend.
- Voorbeeld:
- Gewicht van de patiënt (44 kg) × dosis (1 mg/kg) = patiëntdosis (44 mg).
 - 44 mg gedeeld door 10 mg/injectieflacon = 4,4 injectieflacons; daarom moeten er 5 injectieflacons worden gereconstitueerd.

- Van het totale gereconstitueerde volume mag slechts 22 ml (wat overeenkomt met 44 mg) worden toegediend.
- b) Het poeder moet in de injectieflacon worden gereconstitueerd door het water voor injectie langzaam druppelsgewijs toe te voegen langs de binnenwand van de injectieflacon en niet direct op het gevriesdroogde poeder. Spuit het water voor injectie niet met kracht uit de spuit op het poeder om schuimvorming tot een minimum te beperken. De gereconstitueerde injectieflacons moeten ongeveer 5-10 minuten op de tafel blijven staan. Daarna moet elke injectieflacon voorzichtig worden gekanteld en gerold gedurende 15-20 seconden om het oplossingsproces te bevorderen. De injectieflacon mag niet worden omgekeerd, gedraaid of geschud.
- c) Na reconstitutie moet de oplossing onmiddellijk visueel worden geïnspecteerd op kleine deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder zijn en **mag niet worden gebruikt indien er ondoorzichtige deeltjes worden waargenomen of indien de oplossing verkleurd is**. Door de aard van het geneesmiddel kan de gereconstitueerde oplossing in een enkel geval wat eiwitachtige deeltjes bevatten in de vorm van dunne, witte strengen of doorzichtige vezels. Deze worden tijdens de infusie verwijderd door de inlinefilter (zie punt e).
- d) De gereconstitueerde oplossing moet langzaam worden opgetrokken uit elke injectieflacon, waarbij moet worden opgepast dat er geen schuim wordt gevormd in de spuit. Indien het volume aan oplossing groter is dan de capaciteit van één spuit, moet het benodigde aantal spuiten worden klaargemaakt om de spuit vlug te kunnen vervangen tijdens de infusie.
- e) De gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend met een infusieset voorzien van een pomp en een inlinefilter van 0,22 µm met een lage eiwitbinding. Het totale infusievolume wordt bepaald door het gewicht van de patiënt en moet worden toegediend over een periode van minimaal 50 minuten. Het wordt aanbevolen om altijd dezelfde verdunning te gebruiken (2 mg/ml). Voor patiënten die minder dan 18 kg wegen en minder dan 9 ml gereconstitueerde oplossing krijgen, moet de infusiesnelheid worden berekend zodat de infusieduur ≥ 50 minuten is. De maximale infusiesnelheid is 25 ml/uur (zie rubriek 4.2). De infusieduur kan worden bepaald aan de hand van de volgende tabel:

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (ml)	Maximale infusie-snelheid (ml/uur)	Minimale infusie-duur (min)
5	2,5	3	50
6	3	3,6	50
7	3,5	4,2	50
8	4	4,8	50
9	4,5	5,4	50
10	5	6	50
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50

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

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

Afvoeren

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

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

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

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

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2018

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER
UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET
WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

In elke lidstaat moet de vergunninghouder vóór het gebruik van Lamzede in de thuisomgeving overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en opzet van het

voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Lamzede in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (HCP's) die Lamzede naar verwachting zullen voorschrijven, worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket met daarin "Een gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die patiënten met alfamannosidose behandelen (HCP-gids)".

Voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Voorlichtingsmaterialen voor HCP's omvatten de volgende elementen:

- De HCP-gids
- De Samenvatting van de productkenmerken

HCP-gids:

Ter beperking van het risico op overgevoelighedsreacties en medicatiefouten bij thuisinfusie bevat de HCP-gids de volgende belangrijke veiligheidsinformatie ter ondersteuning van HCP's (die Lamzede voorschrijven en/of toedienen) bij de behandeling van patiënten die Lamzede in de thuisomgeving krijgen:

Informatie voor HCP's die LAMZEDE voorschrijven:

- Informatie over het risico op medicatiefouten die mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van Lamzede in de thuisomgeving,
- Criteria om te bepalen of iemand in aanmerking komt voor thuisinfusie,
- Informatie over de noodzaak om het patiëntenmateriaal te verstrekken aan alle patiënten die thuisinfusies met Lamzede krijgen.

Informatie voor HCP's die LAMZEDE toedienen:

- Informatie over het risico op medicatiefouten die mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van Lamzede in de thuisomgeving gericht op de maatregelen die nodig zijn om medicatiefouten die in de thuisomgeving kunnen optreden, te voorkomen,
- Informatie over het risico op overgevoelighedsreacties, met inbegrip van de klachten en verschijnselen van overgevoeligheid en de aanbevolen maatregelen wanneer verschijnselen optreden,
- Informatie over het bereiden en toedienen van de infusie met Lamzede,
- Informatie over de noodzaak om het patiëntenmateriaal te verstrekken aan alle patiënten die thuisinfusies met Lamzede krijgen.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Voor het verzamelen van gegevens over de effectiviteit en veiligheid van behandeling met Lamzede op de lange termijn en om de gehele alfamannosidosepopulatie te karakteriseren, met inbegrip van de variabiliteit van de klinische manifestatie, progressie en het natuurlijke beloop, wordt de vergunninghouder verzocht de resultaten in te dienen van een onderzoek gebaseerd op een adequate gegevensbron afkomstig van een register van patiënten met alfamannosidose.	Jaarlijkse rapporten in te dienen als onderdeel van de jaarlijkse herbeoordeling

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamzede 10 mg poeder voor oplossing voor infusie
velmanase-alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaat-dihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat
Mannitol
Glycine
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
5 injectieflacons
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de gereconstitueerde oplossing in de koelkast worden bewaard, maar niet langer dan 24 uur.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lamzede 10 mg poeder voor oplossing voor infusie
velmanase-alfa
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lamzede 10 mg poeder voor oplossing voor infusie velmanase-alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lamzede en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lamzede en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lamzede bevat de werkzame stof velmanase-alfa, die behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend staat als enzymvervangende therapieën. Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met een lichte tot matige vorm van alfamannosidose. Het wordt toegediend om de niet-neurologische verschijnselen van de ziekte te behandelen.

Alfamannosidose is een zeldzame genetische aandoening die wordt veroorzaakt door een tekort aan het enzym alfamannosidase, dat nodig is bij de afbraak van bepaalde suikerverbindingen ('mannoserijke oligosachariden' genoemd) in het lichaam. Wanneer dit enzym ontbreekt of niet goed functioneert, hopen deze suikerverbindingen zich op in cellen en veroorzaken ze verschijnselen van de ziekte. De typische kenmerken van de aandoening zijn onder andere opvallende gezichtskenmerken, verstandelijke achterstand, moeite met het controleren van bewegingen, moeite met horen en spreken, het vaak optreden van infecties, skeletproblemen, spierpijn en spierzwakte.

Velmanase-alfa is ontwikkeld ter vervanging van het ontbrekende enzym bij patiënten met alfamannosidose.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Bij de toediening van Lamzede kunnen er overgevoelighedsreacties optreden. Deze reacties verschijnen meestal tijdens of kort na de infusie en kunnen zichtbaar worden door verschillende klachten, zoals plaatselijke of verspreide huidreacties, maag-darmklachten, of zwelling van de keel, het gezicht, de lippen of de tong (zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen"). Indien de

overgevoeligheidsreactie ernstig is, wordt aanbevolen onmiddellijk te stoppen met Lamzede en moeten de huidige medische standaarden voor een spoedbehandeling worden gevolgd. Minder ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen worden behandeld door tijdelijke onderbreking van de infusie of door de infusiesnelheid te verlagen; toediening van geneesmiddelen om de allergie te behandelen, kan worden overwogen door de arts.

Als u met Lamzede wordt behandeld, kunt u een bijwerking krijgen tijdens of onmiddellijk na het druppelinfuus (de infusie) waarmee u het geneesmiddel krijgt (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”). Dit wordt een **infusiegerelateerde reactie** genoemd en deze kan soms ernstig zijn.

- Uw arts kan besluiten om u gedurende één uur of langer na de infusie onder toezicht te houden in verband met de infusiegerelateerde reacties.
- Infusiegerelateerde reacties zijn onder andere duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, een lage bloeddruk, vermoeidheid en koorts. Krijgt u een infusiegerelateerde reactie? **Vertel dat dan onmiddellijk uw arts.**
- Als u een infusiegerelateerde reactie krijgt, kunt u aanvullende geneesmiddelen krijgen om toekomstige reacties te behandelen of te helpen voorkomen. Deze geneesmiddelen kunnen onder andere geneesmiddelen zijn ter behandeling van allergieën (antihistaminica), geneesmiddelen ter behandeling van koorts (koortswerende middelen) en geneesmiddelen om ontsteking tegen te gaan (corticosteroiden).
- Als de infusiegerelateerde reactie ernstig is, stopt de arts onmiddellijk met infusie en krijgt u meteen een passende medische behandeling.
- Als de infusiegerelateerde reacties ernstig zijn en/of als het effect van dit geneesmiddel afneemt, voert de arts een bloedonderzoek uit om te controleren op antistoffen die het resultaat van uw behandeling zouden kunnen beïnvloeden.
- Meestal kunt u Lamzede nog steeds krijgen, zelfs als u een infusiegerelateerde reactie krijgt.

Antistoffen kunnen een rol spelen in de overgevoeligheids- en infusiegerelateerde reacties die zijn waargenomen bij het gebruik van Lamzede. Hoewel 24% van de patiënten antistoffen tegen Lamzede ontwikkelde tijdens de klinische ontwikkeling van het middel, is er geen duidelijk verband gevonden tussen de hoeveelheden antistoffen en een vermindering van de werkzaamheid of het optreden van overgevoeligheidsreacties.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lamzede nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag **dit geneesmiddel** niet gebruiken tijdens de zwangerschap, **tenzij** uw arts zegt dat het duidelijk noodzakelijk is. Uw arts zal dit met u bespreken.

Het is niet bekend of velmanase-alfa overgaat in de moedermelk. Lamzede kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt aangezien velmanase-alfa niet wordt opgenomen door een kind dat borstvoeding krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Lamzede bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel mag uitsluitend worden gebruikt onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van alfamannosidose of andere vergelijkbare aandoeningen en mag uitsluitend worden gegeven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Lamzede wordt uitsluitend gebruikt onder toezicht van een arts die verstand heeft van de behandeling van alfamannosidose. Uw arts kan adviseren dat u thuis kunt worden behandeld op voorwaarde dat u aan bepaalde criteria voldoet. Neem contact op met uw arts als u graag thuis wilt worden behandeld.

Dosering

De aanbevolen dosering van Lamzede is 1 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week gegeven.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Lamzede mag worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar met dezelfde dosering en frequentie als bij volwassenen.

Toediening

Lamzede wordt geleverd in een injectieflacon als poeder voor infusie dat moet worden bereid met water voor injectie voordat het wordt gegeven.

Nadat het is bereid, wordt het geneesmiddel onder toezicht van uw arts aan u gegeven met een infusiepomp (druppelinfuus) in een ader gedurende een periode van ten minste 50 minuten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen treden op tijdens de infusie of kort daarna (“infusiegerelateerde reactie”, zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Tijdens de behandeling met Lamzede kunt u enkele van de volgende reacties ondervinden:

Ernstige bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- bewustzijnsverlies (flauwvallen, eventueel voorafgegaan door duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of verwardheid)
- acute nierinsufficiëntie (nierproblemen die kunnen worden herkend door het vasthouden van vocht, het opzwellen van de benen, enkels of voeten, slaperigheid, kortademigheid of vermoeidheid)
- overgevoeligheid en ernstige allergische reactie (verschijnselen zijn onder andere plaatselijke of verspreide jeuk op de huid, duizeligheid, ademhalingsmoeilijkheden, pijn op de borst, koude rillingen, koorts, maag-darmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree of buikpijn, en gezwollen keel, gezicht, lippen of tong)

Krijgt u een van deze bijwerkingen? Vertel dat dan onmiddellijk uw arts.

Overige bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- gewichtstoename
- koorts/verhoogde lichaamstemperatuur

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage hartslag (bradycardie)
- blauwe huid en lippen (cyanose)
- psychotisch gedrag (geestelijke aandoening met hallucinaties, moeite met helder denken en het begrijpen van de werkelijkheid, angst), moeite met in slaap vallen
- verwardheid, flauwvallen, beven, duizeligheid, hoofdpijn
- buikpijn, irritatie van de maag veroorzaakt door maagzuur (refluxgastritis), misselijkheid, braken
- pijn op de plaats waar de infusie wordt gegeven, koude rillingen, het warm hebben, malaise, vermoeidheid
- huiduitslag (galbulten), meer zweten (hyperhidrose)
- bloedneus
- gewrichtspijn, rugpijn, gewrichtsstijfheid, spierpijn, pijn in de extremiteiten (handen, voeten)
- oogirritatie, zwelling van de oogleden (ooglidoeedeem), rode ogen
- toegenomen eetlust

Bijwerkingen – **frequentie niet bekend** (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- infectie van de binnenwand van het zakje rondom het hart (endocarditis)
- steenpuist
- infectie veroorzaakt door een bacterie met de naam *Staphylococcus*
- verminderde eetlust
- u bent opgewonden of onrustig (agitatie), u heeft moeite met het ophouden van uw ontlasting (ontlastingsincontinentie), u bent zenuwachtig
- u heeft geen controle over uw spierbewegingen
- u bent slaperig
- verhoogde traanproductie
- doofheid
- aortaklepinsufficiëntie (een aandoening waarbij de aortaklep niet goed sluit)
- snelle en/of vlugge hartslag
- lage bloeddruk
- kwetsbaarheid van de bloedvaten
- mond- en keelpijn
- piepen bij het ademen
- pijn bij het slikken
- roodheid van de huid
- zwelling van de gewrichten, warm gevoel in de gewrichten
- zwakte

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, mag de gereconstitueerde oplossing maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de gereconstitueerde oplossing **ondoorzichtige deeltjes bevat of is verkleurd**.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is velmanase-alfa.
Eén injectieflacon bevat 10 mg velmanase-alfa.
Na reconstitutie bevat 1 ml van de oplossing 2 mg velmanase-alfa (10 mg / 5 ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn: dinatriumfosfaat-dihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat (zie rubriek 2 “Lamzede bevat natrium”), mannitol (E 421) en glycine.

Hoe ziet Lamzede eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lamzede is een wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor infusie, geleverd in een glazen injectieflacon.

Elke doos bevat 1, 5 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

Fabrikant

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

Instructies voor reconstitutie en toediening

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

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

- a) Het aantal te gebruiken injectieflacons moet worden berekend op basis van het gewicht van de individuele patiënt. De aanbevolen dosis van 1 mg/kg wordt bepaald aan de hand van de volgende berekening:
- Gewicht van de patiënt (kg) × dosis (mg/kg) = patiëntdosis (in mg).
 - Patiëntdosis (in mg) gedeeld door 10 mg/injectieflacon (inhoud van één injectieflacon) = aantal te reconstitueren injectieflacons. Indien het aantal berekende injectieflacons een breuk bevat, moet het omhoog worden afgerond naar het volgende gehele aantal.
 - Ongeveer 30 minuten vóór reconstitutie moet het benodigde aantal injectieflacons uit de koelkast worden gehaald. Voorafgaand aan de reconstitutie moeten de injectieflacons op omgevingstemperatuur (tussen 15 °C en 25 °C) zijn gekomen.
- Elke injectieflacon wordt gereconstitueerd door 5 ml water voor injectie langzaam tegen de binnenwand van elke injectieflacon te injecteren. Elke ml gereconstitueerde oplossing bevat 2 mg velmanase-alfa. Alleen het volume dat overeenkomt met de aanbevolen dosis moet worden toegediend.
- Voorbeeld:
- Gewicht van de patiënt (44 kg) × dosis (1 mg/kg) = patiëntdosis (44 mg).
 - 44 mg gedeeld door 10 mg/injectieflacon = 4,4 injectieflacons; daarom moeten er 5 injectieflacons worden gereconstitueerd.
 - Van het totale gereconstitueerde volume mag slechts 22 ml (wat overeenkomt met 44 mg) worden toegediend.
- b) Het poeder moet in de injectieflacon worden gereconstitueerd door het water voor injectie langzaam druppelsgewijs toe te voegen langs de binnenwand van de injectieflacon en niet direct op het gevriesdroogde poeder. Spuit het water voor injectie niet met kracht uit de spuit op het poeder om schuimvorming tot een minimum te beperken. De gereconstitueerde injectieflacons moeten ongeveer 5-10 minuten op de tafel blijven staan. Daarna moet elke injectieflacon voorzichtig worden gekanteld en gerold gedurende 15-20 seconden om het oplossingsproces te bevorderen. De injectieflacon mag niet worden omgekeerd, gedraaid of geschud.
- c) Na reconstitutie moet de oplossing onmiddellijk visueel worden geïnspecteerd op kleine deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder zijn en **mag niet worden gebruikt indien er ondoorzichtige deeltjes worden waargenomen of indien de oplossing verkleurd is**. Door de aard van het geneesmiddel kan de gereconstitueerde oplossing in een enkel geval wat eiwitachtige deeltjes bevatten in de vorm van dunne, witte strengen of doorzichtige vezels. Deze worden tijdens de infusie verwijderd door de inlinefilter (zie punt e).

- d) De gereconstitueerde oplossing moet langzaam worden opgetrokken uit elke injectieflacon, waarbij moet worden opgepast dat er geen schuim wordt gevormd in de spuit. Indien het volume aan oplossing groter is dan de capaciteit van één spuit, moet het benodigde aantal spuiten worden klaargemaakt om de spuit vlug te kunnen vervangen tijdens de infusie.
- e) De gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend met een infusieset voorzien van een pomp en een inlinefilter van 0,22 µm met een lage eiwitbinding. Het totale infusievolume wordt bepaald door het gewicht van de patiënt en moet worden toegediend over een periode van minimaal 50 minuten. Het wordt aanbevolen om altijd dezelfde verdunning te gebruiken (2 mg/ml). Voor patiënten die minder dan 18 kg wegen en minder dan 9 ml gereconstitueerde oplossing krijgen, moet de infusiesnelheid worden berekend zodat de infusieduur ≥ 50 minuten is. De maximale infusiesnelheid is 25 ml/uur. De infusieduur kan worden bepaald aan de hand van de volgende tabel:

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

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

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (ml)	Maximale infusie-snelheid (ml/uur)	Minimale infusie-duur (min)
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (ml)	Maximale infusie-snelheid (ml/uur)	Minimale infusie-duur (min)
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

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

Afvoeren

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