

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lamzede 10 mg poudre pour solution pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un flacon contient 10 mg de velmanase alfa\*.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de velmanase alfa (10 mg/5 mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

\* La velmanase alfa est produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution pour perfusion

Poudre blanche à blanc cassé.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'alpha-mannosidose ou l'administration d'autres traitements enzymatiques substitutifs (TES) pour les maladies de surcharge lysosomale. L'administration de Lamzede doit être réalisée par un professionnel de santé en mesure de prendre en charge le TES et les urgences médicales.

#### Posologie

La posologie recommandée est de 1 mg/kg de masse corporelle, administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse à débit contrôlé.

Les effets du traitement par la velmanase alfa doivent être régulièrement évalués et l'arrêt du traitement doit être envisagé en l'absence de bénéfices visibles.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Aucune donnée n'est disponible et aucune utilisation justifiée n'a été décrite chez les patients âgés.

### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

### *Population pédiatrique*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la population pédiatrique.

### Mode d'administration

Perfusion par voie intraveineuse uniquement.

### Instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration.

La solution reconstituée doit être limpide. Ne pas utiliser la solution si des particules opaques sont visibles ou si elle a changé de couleur (voir rubrique 6.6).

Une fois reconstituée, la solution de Lamzede doit être administrée à l'aide d'un système de perfusion équipé d'une pompe et d'un filtre intégré de 0,22 µm à faible liaison aux protéines. La durée de la perfusion doit être calculée au cas par cas, sans dépasser un débit de perfusion maximal de 25 mL/heure afin de contrôler la charge protéique. La durée de la perfusion doit être au minimum de 50 minutes. Un débit de perfusion plus lent pourra être prescrit si le médecin le juge cliniquement approprié, par exemple en début de traitement ou en cas de survenue antérieure de réactions liées à la perfusion (RLP).

Pour le calcul du débit de perfusion et de la durée de perfusion en fonction de la masse corporelle, voir le tableau dans la rubrique 6.6.

Le patient doit être maintenu en observation, afin de surveiller les éventuelles RLP, pendant au moins une heure après la perfusion, selon son état clinique et l'avis du médecin. Pour des instructions supplémentaires, voir la rubrique 4.4.

### Administration à domicile

L'administration de Lamzede à domicile peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien les perfusions. La décision de changer pour une administration à domicile doit être prise après évaluation et recommandation du médecin prescripteur. Les patients qui présentent des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité ou des réactions anaphylactiques, au cours de l'administration à domicile doivent immédiatement **réduire le débit de perfusion ou arrêter la de perfusion** selon la sévérité de la réaction et demander une assistance médicale. Pour une administration à domicile, la dose et le débit de perfusion doivent rester les mêmes que ceux utilisés à l'hôpital ; ils ne peuvent être modifiés que sous la supervision d'un professionnel de santé et du médecin prescripteur.

Avant de débiter les perfusions à domicile, une formation adéquate doit être dispensée, par le médecin prescripteur et/ou l'infirmier(ère), au patient et/ou à l'aidant.

## **4.3 Contre-indications**

Réaction allergique sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

## Considérations générales relatives au traitement

Lorsque l'accumulation des lésions des organes cibles progresse au fil du temps, l'inversion du processus de dégradation ou l'apport d'améliorations par le traitement devient plus difficile. À l'instar des autres traitements enzymatiques substitutifs, la velmanase alfa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Le médecin prescripteur doit prendre en considération le fait que l'administration de velmanase alfa est sans effet sur les complications irréversibles (à savoir, difformités squelettiques, dysostose multiple, manifestations neurologiques et altération de la fonction cognitive).

## Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients au cours des études cliniques. Une assistance médicale appropriée doit être rapidement accessible lors de l'administration de la velmanase alfa. En cas d'apparition d'une réaction allergique sévère ou d'une réaction de type anaphylactique, il est recommandé d'interrompre immédiatement le traitement par la velmanase alfa et les protocoles médicaux en vigueur pour le traitement d'urgence doivent être suivis.

## Réaction liée à la perfusion

L'administration de velmanase alfa peut conduire à une RLP, notamment une réaction anaphylactoïde (voir rubrique 4.8). Les RLP observées lors des études cliniques menées avec la velmanase alfa étaient caractérisées par une apparition rapide des symptômes et ont été de sévérité légère à modérée.

La prise en charge des RLP dépendra de la sévérité de la réaction et pourra comprendre : une réduction du débit de perfusion, l'administration de médicaments de type antihistaminiques, antipyrétiques et/ou corticoïdes, et/ou l'arrêt et la reprise du traitement en allongeant la durée de perfusion. Une prémédication à base d'antihistaminiques et/ou de corticoïdes peut prévenir la survenue de nouvelles réactions dans les cas où un traitement symptomatique a été nécessaire. La plupart des patients n'avaient pas reçu de prémédication systématique avant la perfusion de la velmanase alfa au cours des études cliniques.

Si des symptômes tels qu'un œdème (gonflement de la langue ou de la gorge), une obstruction des voies aériennes supérieures ou une hypotension surviennent pendant ou juste après la perfusion, une anaphylaxie ou une réaction anaphylactoïde doit être suspectée. Dans ce cas, un traitement par un antihistaminique et des corticoïdes est approprié et devra être envisagé. Dans les cas les plus sévères, les protocoles médicaux en vigueur pour le traitement d'urgence doivent être appliqués.

Le patient doit être maintenu en observation afin de surveiller les RLP pendant une heure ou plus après la perfusion, selon ce que le médecin prescripteur jugera nécessaire.

## Immunogénicité

Les anticorps pourraient jouer un rôle dans les réactions liées au traitement observées lors de l'utilisation de la velmanase alfa. Pour une évaluation plus approfondie de cette relation, dans les cas où des RLP sévères se produiraient ou en cas d'absence ou de perte d'effet du traitement, des examens recherchant la présence d'anticorps anti-velmanase alfa devront être réalisés chez les patients. Si l'état du patient se dégrade au cours du TES, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Il existe un risque d'immunogénicité.

Au cours des études cliniques exploratoires et pivots, sur toute la durée du traitement, 8 patients sur 33 (24 %) ont développé des anticorps de la classe des IgG dirigés contre la velmanase alfa.

Au cours d'une étude clinique pédiatrique menée chez des patients âgés de moins de 6 ans, 4 patients sur 5 (80 %) ont développé des anticorps de la classe des IgG dirigés contre la velmanase alfa. Dans cette étude, le test d'immunogénicité a été réalisé en utilisant une méthode différente et plus sensible ; par conséquent, l'incidence du développement d'anticorps de la classe des IgG dirigés contre la

velmanase alfa chez les patients a été plus élevée mais n'est pas comparable avec les données des précédentes études.

Aucune corrélation claire n'a été observée entre les titres d'anticorps (taux d'anticorps IgG anti-velmanase alfa) et la réduction de l'efficacité ou la survenue d'une anaphylaxie ou d'autres réactions d'hypersensibilité.

Il n'a pas été démontré d'effet sur l'efficacité ou la sécurité clinique lié au développement d'anticorps.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la velmanase alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). La velmanase alfa visant à normaliser l'alpha-mannosidase chez les patients atteints d'alpha-mannosidose, Lamzede n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la velmanase alfa.

#### Allaitement

On ne sait pas si la velmanase alfa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, l'absorption, par l'enfant allaité, de velmanase alfa contenue dans le lait ingéré est considérée comme minime et aucun effet indésirable n'est donc attendu. Lamzede peut être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'existe pas de donnée clinique concernant les effets de la velmanase alfa sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Lamzede n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés le plus fréquemment ont été la prise de poids (15 %), les RLP (13 %), la diarrhée (10 %), les céphalées (7 %), l'arthralgie (7 %), l'augmentation de l'appétit (5 %) et les douleurs dans les extrémités (5 %).

La majorité de ces effets indésirables étaient non graves. Les RLP comprenaient une hypersensibilité chez 3 patients et une réaction anaphylactoïde chez 1 patient. Ces réactions étaient d'intensité légère à modérée.

Au total, 4 effets indésirables graves (perte de conscience chez 1 patient, insuffisance rénale aiguë chez 1 patient, frissons et hyperthermie chez 1 patient) ont été observés. Dans tous les cas, les patients se sont rétablis sans séquelles.

## Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés lors de l'exposition de 38 patients à la velmanase alfa au cours des études cliniques sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par terme préférentiel selon la convention MedDRA en matière de fréquence. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. La fréquence est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : effets indésirables signalés dans le cadre des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation et des déclarations spontanées chez les patients atteints d'alpha-mannosidose traités par la velmanase alfa**

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Porteur d'une maladie bactérienne	Fréquence indéterminée
	Endocardite	Fréquence indéterminée
	Furoncle	Fréquence indéterminée
	Infection staphylococcique	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité <sup>(1)</sup>	Fréquent
	Réaction anaphylactoïde <sup>(1)</sup>	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit augmenté	Fréquent
	Appétit diminué	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Comportement psychotique	Fréquent
	Insomnie de début de nuit	Fréquent
	Agitation	Fréquence indéterminée
	Encoprésie	Fréquence indéterminée
	Trouble psychotique	Fréquence indéterminée
	Nervosité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Perte de conscience <sup>(2)</sup>	Fréquent
	Tremblement	Fréquent
	État confusionnel	Fréquent
	Syncope	Fréquent
	Céphalée	Fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Ataxie	Fréquence indéterminée
	Trouble du système nerveux	Fréquence indéterminée
	Somnolence	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Œdème palpébral	Fréquent
	Irritation oculaire	Fréquent
	Hyperhémie oculaire	Fréquent
	Augmentation de la sécrétion lacrymale	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Cyanose <sup>(1)</sup>	Fréquent
	Bradycardie	Fréquent
	Insuffisance aortique	Fréquence indéterminée
	Palpitations	Fréquence indéterminée
	Tachycardie	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypotension	Fréquence indéterminée
	Fragilité vasculaire	Fréquence indéterminée

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Fréquent
	Douleur oropharyngée	Fréquence indéterminée
	Œdème pharyngé	Fréquence indéterminée
	Sibilances	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Vomissement <sup>(1)</sup>	Fréquent
	Douleur abdominale haute	Fréquent
	Nausée <sup>(1)</sup>	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
	Gastrite par reflux	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Odynophagie	Fréquence indéterminée
	Urticaire <sup>(1)</sup>	Fréquent
	Hyperhidrose <sup>(1)</sup>	Fréquent
	Angioedème	Fréquence indéterminée
	Érythème	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Rash	Fréquence indéterminée
	Arthralgie	Fréquent
	Extrémités douloureuses	Fréquent
	Raideur articulaire	Fréquent
	Myalgie	Fréquent
	Dorsalgie	Fréquent
	Tuméfaction articulaire	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Chaleur articulaire	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Insuffisance rénale aiguë <sup>(2)</sup>	Fréquent
	Fièvre <sup>(1)</sup>	Très fréquent
	Frissons <sup>(1)</sup>	Fréquent
	Douleur au site du cathéter	Fréquent
	Sensation de chaud <sup>(1)</sup>	Fréquent
	Fatigue	Fréquent
	Malaise <sup>(1)</sup>	Fréquent
Investigations	Asthénie	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Poids augmenté	Très fréquent
	Mal de tête lié à une intervention	Fréquent
	Réaction liée à la perfusion	Fréquence indéterminée

<sup>(1)</sup> Effets considérés comme des RLP décrits plus en détail dans la rubrique ci-dessous

<sup>(2)</sup> Effet indésirable particulier décrit plus en détail dans la rubrique ci-dessous

### Description de certains effets indésirables

#### *Réaction liée à la perfusion*

Des RLP (incluant hypersensibilité, cyanose, nausée, vomissement, fièvre, frissons, sensation de chaud, malaise, urticaire, réaction anaphylactoïde et hyperhidrose) ont été rapportées chez 13 % des patients (5 patients sur 38) au cours des études cliniques. Toutes ont été de sévérité légère ou modérée, et 2 ont été rapportées comme étant un effet indésirable grave (voir rubrique 5.1). Tous les patients ayant présenté des RLP se sont rétablis.

#### *Insuffisance rénale aiguë*

Au cours des études cliniques, un patient a développé une insuffisance rénale aiguë considérée comme possiblement liée au traitement de l'étude. L'insuffisance rénale aiguë, dont la sévérité était modérée, a conduit à l'interruption temporaire du traitement de l'étude et s'est totalement résorbée dans un délai de 3 mois. Il a été noté qu'un traitement concomitant au long cours par de fortes doses d'ibuprofène avait été reçu par le patient lors de la survenue de l'événement.

### *Perte de conscience*

Une perte de conscience a été signalée chez un patient durant le traitement au cours des essais cliniques. L'événement est survenu 8 jours après la dernière perfusion et au bout de 14 mois de traitement. Un lien avec le médicament à l'essai n'a pu être exclu, en dépit du délai prolongé entre la dernière perfusion et la survenue de l'événement. Le patient a repris conscience au bout de quelques secondes et a été emmené à l'hôpital, où une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) lui a été administrée, et a ensuite quitté l'hôpital après 6 heures d'observation. Le patient a poursuivi sa participation à l'étude sans modification de la dose utilisée.

Aucun autre cas de perte de conscience n'a été signalé, que ce soit dans le cadre des études cliniques ou dans le cadre de la commercialisation du médicament.

### Population pédiatrique

#### *Enfants âgés de moins de 6 ans*

Au total, 5 patients de moins de 6 ans atteints d'alpha-mannosidose ont reçu de la velmanase alfa au cours d'une étude clinique. Le profil de sécurité a été similaire à celui observé dans les précédentes études, avec des effets indésirables de fréquence, de nature et de sévérité similaires.

#### *Enfants âgés de 6 à 17 ans*

Le profil de sécurité de la velmanase alfa observé chez les enfants et les adolescents lors des études cliniques était similaire à celui observé chez les patients adultes. Globalement, 58 % des patients (19 sur 33) atteints d'alpha-mannosidose ayant reçu la velmanase alfa au cours des études cliniques étaient âgés de 6 à 17 ans en début d'étude.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucune expérience en matière de surdosage de velmanase alfa n'est disponible. La dose maximale de velmanase alfa administrée au cours des études cliniques a été une dose unique de 100 unités/kg (correspondant à environ 3,2 mg/kg). Lors de la perfusion de cette dose plus élevée, une fièvre d'intensité légère et de courte durée (5 heures) a été observée chez un patient. Aucun traitement n'a été administré.

Pour la prise en charge des effets indésirables, voir rubriques 4.4 et 4.8.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, enzymes.  
Code ATC : A16AB15.

### Mécanisme d'action

La velmanase alfa, la substance active de Lamzedo, est une forme recombinante d'alpha-mannosidase humaine. La séquence d'acides aminés de la protéine monomérique est identique à celle de l'enzyme humaine naturellement présente, l'alpha-mannosidase.

La velmanase alfa est destinée à compléter ou remplacer l'alpha-mannosidase naturelle, une enzyme qui catalyse la dégradation séquentielle des oligosaccharides riches en mannose complexes et hybrides dans le lysosome, ce qui permet de réduire l'accumulation d'oligosaccharides riches en mannose.

## Efficacité et sécurité cliniques

Au total, 33 patients inclus dans les études exploratoires et pivots (20 de sexe masculin et 13 de sexe féminin, ayant un âge compris entre 6 et 35 ans) ont été exposés à la velmanase alfa au cours de cinq études cliniques. Le diagnostic des patients était basé sur une activité de l'alpha-mannosidase < 10 % de l'activité normale dans les leucocytes sanguins. Les patients présentant le phénotype le plus sévère avec progression rapide (détérioration en un an et atteinte du système nerveux central), ont été exclus. À partir de ce critère, des patients atteints d'une forme légère à modérée, présentant une maladie de sévérité hétérogène mais capables de passer les tests d'endurance, avec une grande variabilité des manifestations cliniques et de l'âge à l'apparition de la maladie, ont été recrutés.

Les effets globaux du traitement ont été évalués sur la base d'un effet pharmacodynamique (réduction des oligosaccharides sériques), de l'état fonctionnel (test de montée d'escaliers sur trois minutes [3MSCT], test de marche de six minutes [6MWT] et capacité vitale forcée [CVF] en % de la valeur prédite) et de la qualité de vie (indice de handicap mesuré par le *Childhood Health Assessment Questionnaire* [CHAQ] et douleur mesurée par le CHAQ-EVA [échelle visuelle analogique]).

Lors de l'étude pivot de phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, l'étude rhLAMAN-05, l'efficacité et la sécurité d'administrations répétées de la velmanase alfa pendant 52 semaines à la dose de 1 mg/kg une fois par semaine en perfusion intraveineuse ont été évaluées. Au total, 25 patients ont été recrutés, dont 12 sujets pédiatriques (âge compris entre 6 et 17 ans ; moyenne : 10,9 ans) et 13 sujets adultes (âge compris entre 18 et 35 ans ; moyenne : 24,6 ans). Tous les patients sauf un étaient vierges de traitement par la velmanase alfa. Au total, 15 patients (7 sujets pédiatriques et 8 adultes) ont reçu le traitement actif et 10 patients ont reçu le placebo (5 sujets pédiatriques et 5 adultes). Les résultats (concentration sérique en oligosaccharides, 3MSCT, 6MWT et CVF%) sont présentés dans le tableau 2. Un effet pharmacodynamique a été mis en évidence, avec une réduction statistiquement significative des oligosaccharides sériques par comparaison avec le placebo. Les résultats observés ont montré une amélioration chez les patients âgés de moins de 18 ans. Chez les patients de plus de 18 ans, une stabilisation a été mise en évidence. L'amélioration numérique de la plupart des critères d'évaluation cliniques par rapport au placebo (2 % à 8 %) constatée pendant l'année d'observation pourrait suggérer que la velmanase alfa permettrait de ralentir la progression de la maladie existante.

**Tableau 2 : résultats de l'étude clinique rhLAMAN-05 contrôlée contre placebo (données source : rhLAMAN-05)**

Patients	Traitement par velmanase alfa pendant 12 mois (n = 15)		Traitement par placebo pendant 12 mois (n = 10)		Velmanase alfa contre placebo
	Début d'étude valeur réelle Moyenne (ET)	Évolution absolue par rapport au début d'étude Moyenne	Début d'étude valeur réelle Moyenne (ET)	Évolution absolue par rapport au début d'étude Moyenne	Différence moyenne ajustée
<b>Concentration sérique en oligosaccharides (µmol/L)</b>					
<b>Population globale<sup>(1)</sup></b>	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[IC à 95 %]		[-5,66 ; -4,56]		[-2,28 ; -0,94]	[-4,37 ; -2,62]
Valeur de p					p < 0,001
<b>&lt; 18 ans<sup>(2)</sup></b>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
<b>≥ 18 ans<sup>(2)</sup></b>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	

Patients	Traitement par velmanase alfa pendant 12 mois (n = 15)		Traitement par placebo pendant 12 mois (n = 10)		Velmanase alfa contre placebo
	Début d'étude valeur réelle Moyenne (ET)	Évolution absolue par rapport au début d'étude Moyenne	Début d'étude valeur réelle Moyenne (ET)	Évolution absolue par rapport au début d'étude Moyenne	Différence moyenne ajustée
<b>3MSCT (marches/min)</b>					
<b>Population globale<sup>(1)</sup></b>	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[IC à 95 %] Valeur de <i>p</i>		[-3,58 ; 4,50]		[-7,12 ; 2,80]	[-3,81 ; 9,05] <i>p</i> = 0,406
<b>&lt; 18 ans<sup>(2)</sup></b>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
<b>≥ 18 ans<sup>(2)</sup></b>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
<b>6MWT (mètres)</b>					
<b>Population globale<sup>(1)</sup></b>	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[IC à 95 %] Valeur de <i>p</i>		[-20,32 ; 27,80]		[-33,10 ; 25,87]	[-30,76 ; 45,46] <i>p</i> = 0,692
<b>&lt; 18 ans<sup>(2)</sup></b>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
<b>≥ 18 ans<sup>(2)</sup></b>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
<b>CVF (% de la valeur prédite)</b>					
<b>Population globale<sup>(1)</sup></b>	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[IC à 95 %] Valeur de <i>p</i>		[1,79 ; 14,63]		[-6,19 ; 10,79]	[-4,78 ; 16,60] <i>p</i> = 0,278
<b>&lt; 18 ans<sup>(2)</sup></b>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
<b>≥ 18 ans<sup>(2)</sup></b>	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

<sup>(1)</sup> Pour la population globale : l'évolution moyenne ajustée et la différence moyenne ajustée estimées à l'aide d'un modèle ANCOVA sont présentées.

<sup>(2)</sup> Par groupe d'âge : la moyenne non ajustée et l'écart type (ET) sont présentés.

L'efficacité et la sécurité à long terme de la velmanase alfa ont été évaluées dans le cadre de l'étude clinique de phase 3, non contrôlée, en ouvert rhLAMAN-10, menée chez 33 patients (19 sujets pédiatriques et 14 adultes, âgés de 6 à 35 ans lors de l'instauration du traitement) ayant participé aux études sur la velmanase alfa. Une base de données globale a été créée en regroupant les bases de données cumulatives de l'ensemble des études menées avec la velmanase alfa. Des améliorations statistiquement significatives ont été observées sur les taux sériques d'oligosaccharides, les résultats du test 3MSCT, la fonction pulmonaire, le taux sérique d'IgG et du score EQ-5D-5L (*Euro Quality of Life – 5 Dimensions*) au cours du temps, jusqu'à la dernière observation (tableau 3). Les effets de la velmanase alfa ont été plus manifestes chez les patients âgés de moins de 18 ans.

**Tableau 3 : évolution des critères d'évaluation cliniques entre le début d'étude et la dernière observation dans le cadre de l'étude rhLAMAN-10 (données source : rhLAMAN-10)**

Paramètre	Patients n = 33	Début d'étude valeur réelle Moyenne (ET)	Dernière observation % d'évolution par rapport au début d'étude (ET)	Valeur de p [IC à 95 %]
<b>Concentration sérique en oligosaccharides (µmol/L)</b>	Population globale	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7 ; -50,8]
<b>3MSCT (marches/min)</b>	Population globale	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609 ; 22,92]
<b>6MWT (mètres)</b>	Population globale	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7 ; 14,9]
<b>CVF (% de la valeur prédite)</b>	Population globale	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6 ; 18,5]

Les données semblent indiquer que les effets bénéfiques du traitement par la velmanase alfa diminuent avec la gravité de la pathologie et le nombre d'infections respiratoires liées à la maladie.

L'analyse post hoc multiparamétrique des sujets répondant au traitement confirme les bénéfices d'un traitement plus long par la velmanase alfa chez 87,9 % des sujets ayant répondu au traitement dans au moins 2 domaines lors de la dernière évaluation (tableau 4).

**Tableau 4 : analyse multiparamétrique des sujets répondant au traitement : taux de sujets exprimant une DMCI<sup>(1)</sup> par domaine et critère d'évaluation (données source : rhLAMAN-05 ; rhLAMAN-10)**

Domaine	Critère	Taux de sujets répondant au traitement		
		Étude rhLAMAN-05 n = 25		Étude rhLAMAN-10 n = 33
		Placebo 12 mois	Lamzede 12 mois	Lamzede Dernière observation
Pharmacodynamique	Oligosaccharides	20,0 %	100 %	91,0 %
<b>Réponse dans le domaine pharmacodynamique</b>	<b>Oligosaccharides</b>	<b>20,0 %</b>	<b>100 %</b>	<b>91,0 %</b>
Fonctionnel	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	CVF (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
<b>Réponse dans le domaine fonctionnel</b>	<b>Combinés</b>	<b>30,0 %</b>	<b>60,0 %</b>	<b>72,7 %</b>
Qualité de vie	CHAQ-II	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-EVA	33,3 %	40,0 %	45,5 %
<b>Domaine de QdV</b>	<b>Combinés</b>	<b>40,0 %</b>	<b>40,0 %</b>	<b>66,7 %</b>
<b>Réponse globale</b>	<b>Trois domaines</b>	<b>0</b>	<b>13,3 %</b>	<b>45,5 %</b>
	<b>Deux domaines</b>	<b>30,0 %</b>	<b>73,3 %</b>	<b>42,4 %</b>
	<b>Un domaine</b>	<b>30,0 %</b>	<b>13,3 %</b>	<b>9,1 %</b>
	<b>Aucun domaine</b>	<b>40,0 %</b>	<b>0</b>	<b>3,0 %</b>

<sup>(1)</sup> DMCI : différence minimale cliniquement importante

#### Population pédiatrique

##### Enfants âgés de moins de 6 ans

L'utilisation de la velmanase alfa chez les enfants de moins de 6 ans est étayée par les données issues de l'étude clinique rhLAMAN08.

Globalement, aucun problème de sécurité lié à l'utilisation de la velmanase alfa n'a été identifié chez les patients pédiatriques de moins de 6 ans atteints d'alpha-mannosidose. Quatre des 5 patients ont développé des anticorps anti-velmanase alfa au cours de l'étude et 3 patients ont développé des anticorps neutralisants/inhibiteurs. Deux patients (tous deux positifs aux anticorps anti-velmanase alfa) ont présenté un total de 12 RLP, qui ont toutes été gérables, aucun événement n'ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude. Deux RLP ont été considérées comme graves, mais se sont résolues le jour même de leur survenue. Une prémédication a été utilisée au besoin avant la perfusion, comme mesure de réduction supplémentaire des risques liés aux RLP. L'analyse de l'efficacité a montré une diminution des concentrations sériques en oligosaccharides et une augmentation des taux d'IgG, et a suggéré une amélioration de l'endurance et de l'audition. L'absence d'accumulation de la velmanase alfa à l'état d'équilibre et les données de sécurité/d'efficacité obtenues confirment que la dose de 1 mg/kg est appropriée chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 6 ans). L'étude suggère qu'un traitement précoce par la velmanase alfa apporte des bénéfices chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

### Enfants âgés de 6 à 17 ans

L'utilisation de la velmanase alfa dans la classe d'âge de 6 à 17 ans est étayée par les données issues des études cliniques menées chez des patients pédiatriques (19 patients sur 33 inclus dans les études exploratoires et pivots) et adultes.

### Autorisation sous circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Aucune différence pharmacocinétique apparente n'a été notée selon le sexe chez les patients atteints d'alpha-mannosidose.

### Absorption

Lamzedo est administré en perfusion intraveineuse. À l'état d'équilibre, après administration hebdomadaire de 1 mg/kg de velmanase alfa, la concentration plasmatique maximale moyenne a été d'environ 8 µg/mL et elle a été atteinte 1,8 heure après le début de l'administration, ce qui correspond à la durée moyenne de la perfusion.

### Distribution

Comme attendu pour une protéine de cette taille, le volume de distribution à l'état d'équilibre a été faible (0,27 L/kg), indiquant que la distribution se limite au plasma. La clairance plasmatique de la velmanase alfa (moyenne : 6,7 mL/h/kg) concorde avec une absorption cellulaire rapide de la velmanase alfa via les récepteurs du mannose.

### Biotransformation

La voie de métabolisation de la velmanase alfa sera selon toute attente similaire à celle des autres protéines naturellement présentes, lesquelles sont dégradées en petits peptides, puis en acides aminés.

### Élimination

Après la fin de la perfusion, les concentrations plasmatiques de la velmanase alfa ont diminué de façon biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne d'environ 30 heures.

### Linéarité/non-linéarité

La velmanase alfa a présenté un profil pharmacocinétique linéaire (c'est-à-dire d'ordre 1) et la C<sub>max</sub> et l'ASC ont augmenté de façon proportionnelle à la dose dans un intervalle compris entre 0,8 et 3,2 mg/kg (soit entre 25 et 100 unités/kg).

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale ou hépatique

La velmanase alfa est une protéine et devrait faire l'objet d'une dégradation métabolique en acides aminés. Les protéines de plus de 50 000 Da, telles que la velmanase alfa, ne sont pas éliminées par voie rénale. Par conséquent, une insuffisance hépatique ou rénale ne devrait pas influencer sur la pharmacocinétique de la velmanase alfa.

#### Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucun patient âgé de plus de 41 ans n'ayant été identifié en Europe, il ne devrait pas exister d'utilisation justifiée chez les patients âgés.

#### Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques relatives aux patients pédiatriques concordent avec les données issues de la population adulte. En particulier, l'absence d'accumulation de la velmanase alfa à l'état d'équilibre, ainsi que les données de sécurité/d'efficacité, qui confirment que la dose de 1 mg/kg est également appropriée chez les patients âgés de moins de 6 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, toxicologie juvénile et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique dihydraté  
Phosphate monosodique dihydraté  
Mannitol (E 421)  
Glycine

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

#### Solution pour perfusion reconstituée

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 10 mL (en verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle, un opercule en aluminium et une capsule amovible en polypropylène.

Chaque flacon contient 10 mg de velmanase alfa.

Présentations : 1, 5 ou 10 flacon(s) par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Lamzede doit faire l'objet d'une reconstitution et être administré exclusivement en perfusion intraveineuse.

Chaque flacon est à usage unique strict.

#### Instructions pour la reconstitution et l'administration

Lamzede doit être reconstitué et administré par un professionnel de santé.

Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de la préparation. Il convient de ne pas utiliser d'aiguilles-filtre au cours de la préparation.

- a) Le nombre de flacons à utiliser est calculé en fonction du poids du patient. Le calcul utilisé pour établir la dose recommandée de 1 mg/kg est le suivant :
- Poids du patient (kg) × dose (mg/kg) = dose du patient (en mg).
  - Dose du patient (en mg) divisée par 10 mg/flacon (contenu d'un flacon) = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons calculé n'est pas entier, il doit être arrondi au nombre entier supérieur.
  - Il convient de sortir le nombre de flacons calculé du réfrigérateur environ 30 minutes avant la reconstitution. Les flacons doivent atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) avant la reconstitution.

Chaque flacon est reconstitué en injectant lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables contre la paroi interne du flacon. Chaque mL de solution reconstituée contient 2 mg de velmanase alfa. Seul le volume correspondant à la dose recommandée doit être administré.

Exemple :

- Poids du patient (44 kg) × dose (1 mg/kg) = dose du patient (44 mg).
  - 44 mg divisés par 10 mg/flacon = 4,4 flacons ; par conséquent, 5 flacons doivent être reconstitués.
  - Sur l'ensemble du volume reconstitué, seuls 22 mL (soit 44 mg) doivent être administrés.
- b) La poudre doit être reconstituée dans le flacon en injectant lentement l'eau pour préparations injectables goutte par goutte contre la paroi interne du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée. L'eau pour préparations injectables ne doit pas être projetée de manière énergique depuis la seringue sur la poudre afin de limiter la formation de mousse. Les flacons reconstitués doivent être laissés debout pendant 5-10 minutes environ. Chaque flacon doit ensuite être incliné et roulé délicatement pendant 15-20 secondes afin d'obtenir une meilleure dissolution. Le flacon ne doit pas être retourné, agité ou secoué.

- c) La solution doit être visuellement inspectée immédiatement après la reconstitution afin de rechercher d'éventuelles particules ou un changement de coloration. La solution doit être limpide et **ne doit pas être utilisée si des particules opaques sont visibles ou si elle a changé de couleur**. En raison de la nature du médicament, la solution reconstituée peut occasionnellement contenir des particules protéiques prenant la forme de fins brins blancs ou de fibres translucides qui seront éliminés par le filtre intégré lors de la perfusion (voir le point e).
- d) La solution reconstituée doit être prélevée dans chaque flacon lentement et avec précaution afin d'éviter la formation de mousse dans la seringue. Si le volume de solution dépasse la contenance d'une seringue, le nombre de seringues nécessaire doit être préparé afin que la seringue puisse être rapidement remplacée pendant la perfusion.
- e) Une fois reconstituée, la solution doit être administrée à l'aide d'un système de perfusion équipé d'une pompe et d'un filtre intégré de 0,22 µm à faible liaison aux protéines. Le volume total à perfuser est défini en fonction du poids du patient et doit être administré sur une durée d'au minimum 50 minutes. Il est recommandé de toujours utiliser la même dilution (2 mg/mL). Pour les patients pesant moins de 18 kg et recevant moins de 9 mL de solution reconstituée, le débit de perfusion doit être calculé de façon à ce que la durée de la perfusion soit ≥ 50 minutes. Le débit de perfusion maximal est de 25 mL/heure (voir rubrique 4.2). La durée de la perfusion peut être calculée d'après le tableau suivant :

Poids du patient (kg)	Volume (mL)	Débit de perfusion maximal (mL/h)	Durée de perfusion minimale (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

Poids du patient (kg)	Volume (mL)	Débit de perfusion maximal (mL/h)	Durée de perfusion minimale (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

Poids du patient (kg)	Volume (mL)	Débit de perfusion maximal (mL/h)	Durée de perfusion minimale (min)
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

Poids du patient (kg)	Volume (mL)	Débit de perfusion maximal (mL/h)	Durée de perfusion minimale (min)
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) Une fois que la dernière seringue est vide, la seringue d'administration doit être remplacée par une seringue de 20 mL remplie d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Un volume de 10 mL de solution de chlorure de sodium doit être administré via le système de perfusion afin que toute solution de Lamzede encore présente dans la ligne de perfusion soit administrée au patient.

#### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

### **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 mars 2018

Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant que Lamzede ne soit utilisé à domicile dans chacun des États membres, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'Autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, incluant les supports de communication, les modalités de diffusion et tous les autres aspects du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assure que, dans chaque État membre où Lamzede est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Lamzede

reçoivent le matériel éducatif contenant un « Guide destiné aux professionnels de santé en charge de patients atteints d'alpha-mannosidose (Guide du professionnel de santé) ».

#### **Matériel éducationnel du professionnel de santé :**

Le matériel éducationnel du professionnel de santé sera composé des éléments suivants :

- Le guide du professionnel de santé
- Le résumé des caractéristiques du produit

#### **Guide du professionnel de santé :**

Dans le but de réduire le risque de réactions d'hypersensibilité et d'erreurs médicamenteuses dans le cadre des perfusions à domicile, le guide du professionnel de santé contient les informations clés de sécurité suivantes pour aider les professionnels de santé (qui prescrivent et/ou administrent Lamzede) dans la prise en charge des patients qui reçoivent Lamzede à domicile :

#### **Informations pour les professionnels de santé qui prescrivent LAMZEDE :**

- Informations sur le risque d'erreurs médicamenteuses potentiellement liées à l'utilisation de Lamzede dans le cadre d'une administration à domicile.
- Critères déterminant l'éligibilité des patients aux perfusions à domicile.
- Informations sur la nécessité de fournir le matériel destiné aux patients à tous les patients qui reçoivent des perfusions de Lamzede à domicile.

#### **Informations pour les professionnels de santé qui administrent LAMZEDE :**

- Informations sur le risque d'erreurs médicamenteuses potentiellement liées à l'utilisation de Lamzede dans le cadre d'une administration à domicile, en particulier sur les mesures nécessaires pour prévenir les erreurs médicamenteuses susceptibles de se produire dans le cadre d'une administration à domicile.
- Informations sur le risque de réactions d'hypersensibilité, notamment les signes et les symptômes d'une hypersensibilité et les mesures recommandées en cas de symptômes.
- Informations sur la préparation et l'administration de la perfusion de Lamzede.
- Informations sur la nécessité de fournir le matériel destiné aux patients à tous les patients qui reçoivent des perfusions de Lamzede à domicile.

### **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Afin d'obtenir des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité du traitement par Lamzede et de caractériser la population atteinte d'alpha-mannosidose dans son ensemble, notamment la variabilité des manifestations cliniques, ainsi que la progression et l'évolution naturelle de la maladie, il est demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre les résultats d'une étude basée sur une source de données adéquate issue d'un registre des patients atteints d'alpha-mannosidose.	Rapports annuels à soumettre dans le cadre de la réévaluation annuelle

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lanzede 10 mg poudre pour solution pour perfusion  
velmanase alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon contient 10 mg de velmanase alfa.  
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de velmanase alfa (10 mg/5 mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate disodique dihydraté  
Phosphate monosodique dihydraté  
Mannitol  
Glycine  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion  
1 flacon  
5 flacons  
10 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la solution reconstituée doit être conservée au réfrigérateur pendant un maximum de 24 heures.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lamzede 10 mg poudre pour solution pour perfusion  
velmanase alfa  
Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 mg

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Lamzede 10 mg poudre pour solution pour perfusion velmanase alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lamzede et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lamzede
3. Comment utiliser Lamzede
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lamzede
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Lamzede et dans quels cas est-il utilisé

Lamzede contient une substance active appelée velmanase alfa, qui appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom de traitements enzymatiques substitutifs. Il est utilisé pour traiter les patients présentant une forme légère à modérée d'alpha-mannosidose. Il est administré pour traiter les symptômes non neurologiques de la maladie.

L'alpha-mannosidose est une maladie génétique rare due au manque d'une enzyme appelée alpha-mannosidase, laquelle est nécessaire pour décomposer certains sucres (appelés « oligosaccharides riches en mannose ») dans le corps. Lorsque cette enzyme est absente ou ne fonctionne pas correctement, ces sucres s'accumulent dans les cellules provoquant les signes et symptômes de la maladie. Les manifestations typiques de la maladie comprennent un faciès caractéristique, un retard mental, des difficultés à contrôler les mouvements, des problèmes d'audition et des difficultés à parler, des infections fréquentes, des problèmes osseux, des douleurs et une faiblesse musculaires.

La velmanase alfa vise à remplacer l'enzyme absente chez les patients atteints d'alpha-mannosidose.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lamzede

##### N'utilisez jamais Lamzede

- si vous êtes allergique à la velmanase alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant l'utilisation de Lamzede.

L'administration de Lamzede peut entraîner des réactions allergiques (hypersensibilité). Ces réactions apparaissent généralement pendant ou peu après la perfusion et peuvent se manifester par divers symptômes, tels que des réactions cutanées localisées ou diffuses, des symptômes gastro-intestinaux,

ou un gonflement de la gorge, du visage, des lèvres ou de la langue (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels »). Si la réaction d'hypersensibilité est sévère, il est recommandé d'arrêter immédiatement l'administration de Lamzede, et les protocoles de prise en charge médicale d'urgence doivent être suivis. Les réactions d'hypersensibilité moins sévères peuvent être gérées en interrompant provisoirement la perfusion ou en diminuant le débit de perfusion ; l'administration de médicaments utilisés pour traiter les allergies pourra être envisagée par le médecin.

Si vous recevez un traitement par Lamzede, vous pourriez présenter un effet indésirable pendant ou juste après le goutte-à-goutte (la perfusion) utilisé pour administrer le médicament (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels »). Cet effet est appelé **réaction liée à la perfusion** et peut parfois être sévère.

- Votre médecin pourra décider de vous garder en observation pendant au moins une heure après la perfusion pour surveiller les réactions liées à la perfusion.
- Les réactions liées à la perfusion peuvent se manifester par des sensations vertigineuses, des maux de tête, des nausées, une baisse de la tension artérielle, une fatigue et de la fièvre. Si vous développez une réaction liée à la perfusion, **vous devez en informer immédiatement votre médecin.**
- En cas de réaction liée à la perfusion, il est possible que vous receviez des médicaments supplémentaires pour traiter la réaction ou permettant d'éviter de futures réactions. Il pourra s'agir de médicaments utilisés pour traiter les allergies (antihistaminiques), de médicaments contre la fièvre (antipyrétiques) et de médicaments utilisés pour contrôler l'inflammation (corticoïdes).
- Si la réaction liée à la perfusion est sévère, votre médecin arrêtera immédiatement la perfusion et vous donnera un traitement médical approprié.
- En cas de réactions sévères liées à la perfusion et/ou de perte d'effet du médicament, votre médecin vous prescrira une analyse de sang afin de rechercher la présence d'anticorps susceptibles d'influer sur les résultats de votre traitement.
- Dans la plupart des cas, le traitement par Lamzede pourra tout de même vous être donné, même si vous présentez une réaction liée à la perfusion.

Les anticorps pourraient jouer un rôle dans les réactions d'hypersensibilité et les réactions liées à la perfusion observées avec l'utilisation de Lamzede. Bien que 24 % des patients aient développé des anticorps dirigés contre Lamzede au cours du développement clinique du médicament, aucune corrélation claire n'a été observée entre les titres d'anticorps et la réduction de l'efficacité du traitement ou la survenue de réactions d'hypersensibilité.

### **Autres médicaments et Lamzede**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant l'utilisation de ce médicament.

**Vous** ne devez pas prendre **ce médicament** pendant la grossesse, **sauf** si votre médecin a indiqué que cela est absolument nécessaire. Votre médecin en discutera avec vous.

On ne sait pas si la velmanase alfa passe dans le lait maternel. Lamzede peut être utilisé pendant l'allaitement car la velmanase alfa ne sera pas absorbée par l'enfant allaité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Lamzede n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Lamzede contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### 3. Comment utiliser Lamzede

Ce médicament doit être utilisé exclusivement sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'alpha-mannosidose ou d'autres maladies similaires et doit être impérativement administré par un professionnel de santé.

Lamzede doit être utilisé exclusivement sous la surveillance d'un médecin connaissant bien le traitement de l'alpha-mannosidose. Votre médecin pourra vous proposer de recevoir votre traitement à domicile si vous remplissez certaines conditions. Veuillez prendre contact avec votre médecin si vous souhaitez être traité(e) à domicile.

#### **Dose**

La dose recommandée de Lamzede est de 1 mg/kg de poids corporelle, administré une fois par semaine.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Lamzede peut être administré aux enfants et aux adolescents à la même dose et la même fréquence que chez l'adulte.

#### **Administration**

Lamzede est fourni dans un flacon sous la forme d'une poudre pour perfusion qui sera reconstituée à l'aide d'eau pour préparations injectables avant d'être administrée.

Une fois reconstitué, le médicament sera administré à l'aide d'une pompe à perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine sur une durée d'au moins 50 minutes sous la surveillance de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables surviennent pendant la perfusion ou peu de temps après (« réaction liée à la perfusion », voir rubrique 2, « Avertissements et précautions »).

Pendant le traitement par Lamzede, vous pourriez ressentir certains des effets suivants :

#### **Effets indésirables graves**

Effets indésirables **fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- perte de conscience (évanouissement, pouvant être précédé par des sensations vertigineuses, des étourdissements ou une confusion)
- insuffisance rénale aiguë (problèmes rénaux pouvant se manifester par une rétention d'eau, un gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds, une somnolence, un essoufflement ou une fatigue)
- hypersensibilité et réaction allergique grave (les symptômes pouvant inclure des démangeaisons cutanées localisées ou étendues, des sensations vertigineuses, des difficultés à respirer, des douleurs dans la poitrine, des frissons, de la fièvre, des symptômes gastro-intestinaux de type nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs intestinales, un gonflement de la gorge, du visage, des lèvres ou de la langue)

**Si vous ressentez un effet indésirable de ce type, informez-en immédiatement votre médecin.**

## **Autres effets indésirables**

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée
- prise de poids
- fièvre/augmentation de la température corporelle

Effets indésirables **fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- rythme cardiaque lent (bradycardie)
- coloration bleue de la peau et des lèvres (cyanose)
- comportement psychotique (trouble mental associé à des hallucinations, des difficultés à penser clairement et à comprendre la réalité, une anxiété), difficultés à s'endormir
- état de confusion, évanouissement, tremblement, sensations vertigineuses, maux de tête
- douleurs intestinales (abdominales), irritation de l'estomac provoquée par les acides du tube digestif (gastrite par reflux), nausées, vomissements
- douleur à l'endroit où la perfusion est administrée, frissons, sensation de chaud, malaise, fatigue
- éruption cutanée (urticairienne), augmentation de la transpiration (hyperhidrose)
- saignement de nez
- douleurs articulaires, mal de dos, raideur articulaire, douleurs musculaires, douleurs dans les extrémités (mains, pieds)
- irritation des yeux, gonflement des paupières (œdème palpébral), rougeur des yeux
- augmentation de l'appétit

Effets indésirables de **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- infection de la paroi interne du cœur (endocardite)
- furoncle
- infection due à une bactérie appelée staphylocoque
- diminution de l'appétit
- agitation, fuites fécales, nervosité
- incapacité à coordonner les mouvements musculaires
- somnolence
- augmentation de la production de larmes
- surdité
- insuffisance aortique (affection due à une valve aortique qui ne se ferme pas totalement)
- battements de cœur rapides et/ou forts
- tension artérielle basse
- fragilité des vaisseaux sanguins
- douleur oropharyngée
- respiration sifflante
- déglutition douloureuse
- rougeur de la peau
- gonflement des articulations, sensation de chaleur au niveau des articulations
- faiblesse

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Lamzede**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la solution reconstituée peut être conservée pendant un maximum de 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Ce médicament ne doit pas être utilisé si la solution reconstituée contient **des particules opaques ou si elle a changé de couleur**.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Lamzede**

- La substance active est la velmanase alfa.  
Un flacon contient 10 mg de velmanase alfa.  
Après reconstitution, 1 mL de solution contient 2 mg de velmanase alfa (10 mg/5 mL).
- Les autres composants sont : phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté (voir rubrique 2, « Lamzede contient du sodium »), mannitol (E 421) et glycine.

### **Comment se présente Lamzede et contenu de l'emballage extérieur**

Lamzede est une poudre pour solution pour perfusion de couleur blanche à blanc cassé, fournie dans un flacon en verre.

Chaque boîte contient 1, 5 ou 10 flacon(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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

**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

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

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

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

**Norge**  
Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

**Slovenija**  
CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**  
Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

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

**Sverige**  
Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

### Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé.

Lamzede doit faire l'objet d'une reconstitution et être administré exclusivement en perfusion intraveineuse.

Chaque flacon est à usage unique strict.

### Instructions pour la reconstitution et l'administration

Lamzede doit être reconstitué et administré par un professionnel de santé.

Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de la préparation. Il convient de ne pas utiliser d'aiguilles-filtre au cours de la préparation.

a) Le nombre de flacons à utiliser est calculé en fonction du poids du patient. Le calcul utilisé pour établir la dose recommandée de 1 mg/kg est le suivant :

- Poids du patient (kg) × dose (mg/kg) = dose du patient (en mg).
- Dose du patient (en mg) divisée par 10 mg/flacon (contenu d'un flacon) = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons calculé n'est pas entier, il doit être arrondi au nombre entier supérieur.
- Il convient de sortir le nombre de flacons calculé du réfrigérateur environ 30 minutes avant la reconstitution. Les flacons doivent atteindre la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) avant la reconstitution.

Chaque flacon est reconstitué en injectant lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables contre la paroi interne du flacon. Chaque mL de solution reconstituée contient 2 mg de velmanase alfa. Seul le volume correspondant à la dose recommandée doit être administré.

Exemple :

- Poids du patient (44 kg) × dose (1 mg/kg) = dose du patient (44 mg).
- 44 mg divisés par 10 mg/flacon = 4,4 flacons ; par conséquent, 5 flacons doivent être reconstitués.
- Sur l'ensemble du volume reconstitué, seuls 22 mL (soit 44 mg) doivent être administrés.

b) La poudre doit être reconstituée dans le flacon en injectant lentement l'eau pour préparations injectables goutte par goutte contre la paroi interne du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée. L'eau pour préparations injectables ne doit pas être projetée de manière énergique depuis la seringue sur la poudre afin de limiter la formation de mousse. Les flacons reconstitués doivent être laissés debout pendant 5-10 minutes environ. Chaque flacon doit ensuite être incliné et roulé délicatement pendant 15-20 secondes afin d'obtenir une meilleure dissolution. Le flacon ne doit pas être retourné, agité ou secoué.

c) La solution doit être visuellement inspectée immédiatement après la reconstitution afin de rechercher d'éventuelles particules ou un changement de coloration. La solution doit être limpide et **ne doit pas être utilisée si des particules opaques sont visibles ou si elle a changé de couleur**. En raison de la nature du médicament, la solution reconstituée peut occasionnellement contenir des particules protéiques prenant la forme de fins brins blancs ou de fibres translucides qui seront éliminés par le filtre intégré lors de la perfusion (voir le point e).

- d) La solution reconstituée doit être prélevée dans chaque flacon lentement et avec précaution afin d'éviter la formation de mousse dans la seringue. Si le volume de solution dépasse la contenance d'une seringue, le nombre de seringues nécessaire doit être préparé afin que la seringue puisse être rapidement remplacée pendant la perfusion.
- e) Une fois reconstituée, la solution doit être administrée à l'aide d'un système de perfusion équipé d'une pompe et d'un filtre intégré de 0,22 µm à faible liaison aux protéines. Le volume total à perfuser est défini en fonction du poids du patient et doit être administré sur une durée d'au minimum 50 minutes. Il est recommandé de toujours utiliser la même dilution (2 mg/mL). Pour les patients pesant moins de 18 kg et recevant moins de 9 mL de solution reconstituée, le débit de perfusion doit être calculé de façon à ce que la durée de la perfusion soit ≥ 50 minutes. Le débit de perfusion maximal est de 25 mL/heure. La durée de la perfusion peut être calculée d'après le tableau suivant :

Poids du patient (kg)	Volume (mL)	Débit de perfusion maximal (mL/h)	Durée de perfusion minimale (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

Poids du patient (kg)	Volume (mL)	Débit de perfusion maximal (mL/h)	Durée de perfusion minimale (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

Poids du patient (kg)	Volume (mL)	Débit de perfusion maximal (mL/h)	Durée de perfusion minimale (min)
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

Poids du patient (kg)	Volume (mL)	Débit de perfusion maximal (mL/h)	Durée de perfusion minimale (min)
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) Une fois que la dernière seringue est vide, la seringue d'administration doit être remplacée par une seringue de 20 mL remplie d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Un volume de 10 mL de solution de chlorure de sodium doit être administré via le système de perfusion afin que toute solution de Lamzede encore présente dans la ligne de perfusion soit administrée au patient.

#### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.