

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lamzede 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed fih 10 mg ta' velmanase alfa*.

Wara r-rikostituzzjoni, mL wieħed ta' soluzzjoni fih 2 mg ta' velmanase alfa (10 mg/5 mL).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

*Velmanase alfa huwa magħmul fiċ-ċelluli mammiferi tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese Hamster Ovary*) permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Trab abjad sa abjad jagħti fil-griz.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Terapija ta' sostituzzjoni tal-enzimi għat-trattament ta' manifestazzjonijiet mhux newroloġiċi f'pazjenti b'*alpha-mannosidosis* ħafifa sa moderata. Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'*alpha-mannosidosis* jew fl-ġhoti ta' terapiji ta' sostituzzjoni tal-enzimi (ERT - *enzyme replacement therapies*) ohrajn għal disturbi fil-ħażna lisosomali. L-ġhoti ta' Lamzede għandu jitwettaq minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'kapacità li jimmaniġġja ERT u emergenzi mediċi.

Pożoloġija

Il-kors ta' dożaġġ rakkomandat huwa 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħti darba kull ġimgħa permezz ta' infużjoni ġol-vini b'velocità kkontrollata.

L-effetti tat-trattament b'velmanase alfa għandhom ikunu evalwati perjodikament u f'każijiet fejn ma jkunux jistgħu jiġu osservati benefiċċji ċari għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien tat-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemm l-ebda *data* disponibbli u l-ebda użu rilevanti deskritti għal pazjenti anzjani.

Indeboliment renali jew epatiku

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku.

Popolazzjoni pedjatrika

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal infużjoni ġol-vini biss.

Istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ċara. Tużax jekk ikun osservat fraq opak jew jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur (ara sezzjoni 6.6).

Is-soluzzjoni rikostitwita ta' Lamzede għandha tingħata permezz ta' sett tal-infużjoni mghammar b'pompa u filtru fil-pajp ta' 0.22 µm li jintrabat b'mod baxx mal-proteini. It-tul tal-infużjoni għandu jiġi kkalkulat b'mod individwali b'rata massima tal-infużjoni kkunsidrata bħala 25 mL/siegħa biex jiġi kkontrollat l-ammont tal-proteini. It-tul tal-infużjoni għandu jkun mill-inqas 50 minuta. Rata ta' infużjoni aktar bil-mod tista' tiġi preskritta meta jkun xieraq klinikament skont il-ġudizzju tat-tabib, pereżempju fil-bidu tat-ttrattament jew f'każ ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - *infusion-related reactions*) preċedenti.

Għall-kalkolu tar-rata tal-infużjoni u l-hin tal-infużjoni bbażat fuq il-piż tal-ġisem ara t-tabella fis-sezzjoni 6.6.

Il-pazjent għandu jkun osservat għal IRRs għal mill-inqas siegħa wara l-infużjoni skont il-kondizzjonijiet kliniċi u l-ġudizzju tat-tabib. Għal aktar istruzzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.

Infużjoni li tingħata d-dar

L-infużjoni ta' Lamzede fid-dar tista' tiġi kkunsidrata għal pazjenti li qed jittolleraw l-infużjonijiet tagħhom tajjeb. Id-deċiżjoni li pazjent jgħaddi għal infużjoni fid-dar għandha tittiehed wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li qed jagħti t-ttrattament. Pazjenti li jesperjenzaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li jinkludu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet anafilattiċi, waqt infużjoni fid-dar jeħtieġ li **jnaqqsu r-rata tal-infużjoni** minnufih jew li **jwaqqfu l-proċess tal-infużjoni** b'kunsiderazzjoni tas-severità tar-reazzjoni u jfittxu l-attenzjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa. Id-doża u r-rata tal-infużjoni fl-ambjent tad-dar għandhom jibqgħu l-istess bħal dawk użati fl-ambjent ta' spatar; dawn għandhom jiġu mibdula biss taht is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa u t-tabib li qed jagħti t-ttrattament.

Għandu jingħata taħriġ xieraq mit-tabib li qed jagħti t-ttrattament u/jew l-infermier lill-pazjent u/jew il-persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent qabel il-bidu tal-infużjoni fid-dar.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Reazzjoni allergika severa għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Konsiderazzjoni ġenerali dwar it-trattament

Peress li l-akkumulazzjoni ta' ħsara f'organi maġġuri tavvanza maż-żmien, huwa aktar diffiċli li t-trattament iregġa' lura l-ħsara jew li juri titjib. Bhal b'terapiji oħra ta' sostituzzjoni tal-enzimi, velmanase alfa ma jaqsamx il-barriera ta' bejn id-demmu u l-moħħ. Għandu jiġi kkunsidrat mit-tabib kuranti li l-għoti ta' velmanase alfa ma jaffettwax il-kumplikazzjonijiet irriverzibbli (jiġifieri deformazzjonijiet skelettriċi, *disostosis multiplex*, manifestazzjonijiet newroloġiċi u funzjoni konoxxittiva indebolita).

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu rrapportati f'pazjenti fi studji kliniċi. Appoġġ mediku xieraq għandu jkun disponibbli fil-pront meta jingħata velmanase alfa. Jekk isehħu reazzjonijiet allergiċi severi jew tat-tip anafilattiċi, huwa rakkomandat twaqqif immedjat ta' velmanase alfa u għandhom jiġu segwiti l-istandards mediċi attwali għal trattament ta' emerġenza.

Reazzjoni relatata mal-infuzjoni

L-għoti ta' velmanase alfa jista' jwassal għal IRR, inkluż reazzjoni anafilattojda (ara sezzjoni 4.8). L-IRRs osservati fi studji kliniċi ta' velmanase alfa kienu kkaratterizzati minn bidu mgħaġġel ta' sintomi u kienu ta' severità ħafifa sa moderata.

L-immaniġġjar ta' IRRs għandu jkun ibbażat fuq is-severità tar-reazzjoni u jinkludi rata tal-infuzjoni aktar bil-mod, trattament bi prodotti mediċinali bħal antistamini, sustanzi li jniżżlu d-deni u/jew kortikosteroidi, u/jew waqfien u bidu mill-ġdid tat-trattament b'żieda fil-ħin tal-infuzjoni. Trattament minn qabel b'antistamini u/jew kortikosteroidi jista' jipprevjeni reazzjonijiet sussegwenti f'dawk il-każijiet fejn kien meħtieġ trattament sintomatiku. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ma kinux medikati minn qabel bħala rutina qabel l-infuzjoni ta' velmanase alfa waqt l-istudji kliniċi.

F'każ li jsehħu sintomi bħal anġjoedema (nefha tal-ilsien jew tal-gerżuma), ostruzzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġi tan-nifs jew pressjoni baxxa waqt jew immedjatament wara l-infuzjoni, għandhom jiġu ssuspettati anafilassi jew reazzjoni anafilattojda. F'każ bħal dan, trattament b'antistamina u kortikosteroidi għandu jiġi ikkunsidrat bħala xieraq. Fil-każijiet l-aktar severi, għandhom jiġu osservati standards mediċi attwali għal trattament ta' emerġenza.

Il-pazjent għandu jinżamm taħt osservazzjoni għal IRRs għal siegħa jew aktar wara l-infuzjoni, skont il-ġudizzju tat-tabib li qed jittratta.

Immunogeniċità

Antikorpi jista' jkollhom rwol fir-reazzjonijiet relatati mat-trattament osservati bl-użu ta' velmanase alfa. Biex tiġi evalwata aktar ir-relazzjoni, f'każijiet ta' żvilupp ta' IRRs severi jew nuqqas jew telf tal-effett tat-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għall-preżenza ta' antikorpi kontra anti-velmanase alfa. F'każ li l-kondizzjoni tal-pazjent tmur għall-aġħar matul ERT, għandu jiġi kkunsidrat waqfien tat-trattament.

Hemm potenzjal ta' immunogeniċità.

Fl-istudji kliniċi esploratorji u pivitali fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament, 8 pazjent minn 33 (24%) żviluppaw antikorpi tal-klassi IgG għal velmanase alfa.

Fi studju kliniku pedjatriku f'pazjenti ta' inqas minn 6 snin, 4 pazjenti minn 5 (80%) żviluppaw antikorpi tal-klassi IgG għal velmanase alfa. F'dan l-istudju, it-test tal-immunogeniċità twettaq b'metodu differenti u aktar sensittiv u għalhekk l-inċidenza ta' pazjenti li jiżviluppaw antikorpi tal-klassi IgG għal velmanase alfa kienet oġġla iżda mhux komparabbli ma' *data* tal-istudji preċedenti. Ma nstabet l-ebda korrelazzjoni ċara bejn titri ta' antikorpi (livell ta' antikorpi IgG għal velmanase alfa) u tnaqqis fl-effikaċja jew okkorrenza ta' anafilassi jew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva oħra.

L-iżvilupp ta' antikorpi ma ġiex muri li jaffettwa l-effikaċja klinika jew is-sigurtà.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' velmanase alfa f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Peress li velmanase alfa jimmira biex jinnormalizza alpha-mannosidase f'pazjenti b'*alpha-mannosidosis*, Lamzede mhux rakkomandat li jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'velmanase alfa minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk velmanase alfa jew il-metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, l-assorbiment ta' kwalunkwe ħalib li jittiehed li fih velmanase alfa fit-tarbija li qed tiġi mredda' huwa meqjus bħala minimu u għalhekk mhumiex antiċipati effetti mhux mixtieqa. Lamzede jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemmx dejta klinika dwar l-effetti ta' velmanase alfa fuq il-fertilità. Studji fuq l-animali ma jurux evidenza ta' fertilità indebolita.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Lamzede m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni osservati kienu żieda fil-piż (15%), IRRs (13%), dijarea (10%), uġiġh ta' ras (7%), artralġja (7%), żieda fl-aptit (5%) u wġiġh fl-estremitàjiet (5%).

Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu kkunsidrati bħala mhux serji. IRRs jinkludu sensitività eċċessiva fi 3 pazjenti u reazzjoni anafilattojda f'pazjent wieħed. Dawn ir-reazzjonijiet kienu ħfief sa moderati fl-intensità.

Kienu osservati total ta' 4 reazzjonijiet avversi serji (telf ta' koxxjenza f'pazjent wieħed, insuffiċjenza akuta tal-kliwi f'pazjent wieħed, tkexxix ta' bard u ipertermja f'pazjent wieħed). Fil-każijiet kollha l-pazjenti rkupraw mingħajr konsegwenzi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li jirriflettu l-esponiment ta' 38 pazjent ittrattati b'velmanase alfa fi studji kliniċi huma elenkati fit-tabella 1 hawn taħt. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u t-terminu ppreferut skont il-konvenzjoni tal-frekwenza MedDRA. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont kemm huma serji, bl-aktar serji l-ewwel. Il-frekwenza hija definita bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux

komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari hafna ($< 1/10\ 000$) jew mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrapportati minn studji kliniċi, studji dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni u rappurtar spontanju f'pazjenti b'*alpha-mannosidosis* ittrattati b'velmanase alfa

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Ġarrier ta' mard ikkawżat minn batterja	Mhux maghrufa
	Endokardite	Mhux maghrufa
	Furunklu	Mhux maghrufa
	Infezzjoni kkawżata minn <i>Staphylococci</i>	Mhux maghrufa
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva ⁽¹⁾	Komuni
	Reazzjoni anafilattojda ⁽¹⁾	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Żieda fl-aptit	Komuni
	Tnaqqis fl-aptit	Mhux maghrufa
Disturbi psikjatriċi	Imġiba psikotika	Komuni
	Insomnja inizjali	Komuni
	Aġitazzjoni	Mhux maghrufa
	Enkopreżi	Mhux maghrufa
	Disturb psikotiku	Mhux maghrufa
	Nervożità	Mhux maghrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Telf ta' koxjenza ⁽²⁾	Komuni
	Rogħda	Komuni
	Stat ta' konfużjoni	Komuni
	Sinkope	Komuni
	Uġiġħ ta' ras	Komuni
	Sturdament	Komuni
	Atassja	Mhux maghrufa
	Disturb fis-sistema nervuża	Mhux maghrufa
	Nġhas	Mhux maghrufa
Disturbi fl-ġhajnejn	Edema fil-kappell tal-ġhajnejn	Komuni
	Irritazzjoni fl-ġhajnejn	Komuni
	Iperimija okulari	Komuni
	Żieda fid-dmugħ	Mhux maghrufa
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Truxija	Mhux maghrufa
Disturbi fil-qalb	Ċjanożi ⁽¹⁾	Komuni
	Bradikardija	Komuni
	Inkompetenza tal-valv aortiku	Mhux maghrufa
	Palpitazzjonijiet	Mhux maghrufa
	Takikardija	Mhux maghrufa
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa	Mhux maghrufa
	Fraġilità vaskulari	Mhux maghrufa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi	Komuni
	Uġiġħ fil-halq u fil-faringi	Mhux maghrufa
	Edema fil-faringi	Mhux maghrufa
	Tharħir	Mhux maghrufa
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna
	Rimettar ⁽¹⁾	Komuni
	Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome	Komuni
	Dardir ⁽¹⁾	Komuni
	Uġiġħ addominali	Komuni
	Gastrite b'rifluss	Komuni
	Uġiġħ meta tibra'	Mhux maghrufa

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Urtikarja ⁽¹⁾	Komuni
	Għaraq eċċessiv ⁽¹⁾	Komuni
	Angjoedema	Mhux magħrufa
	Eritema	Mhux magħrufa
	Raxx	Mhux magħrufa
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni
	Uġiġh fl-estrematajiet	Komuni
	Ebusija fil-ġogi	Komuni
	Uġiġh fil-muskoli	Komuni
	Uġiġh ta' dahar	Komuni
	Nefha fil-ġogi	Mhux magħrufa
	Il-ġogi jinħassu sħan	Mhux magħrufa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Insuffiċjenza renali akuta ⁽²⁾	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni ⁽¹⁾	Komuni hafna
	Tkexkix ta' bard ⁽¹⁾	Komuni
	Uġiġh fis-sit tal-kateter	Komuni
	Thossok tahraq ⁽¹⁾	Komuni
	Gheja	Komuni
	Telqa mingħajr sinjali jew sintomi ta' mard ⁽¹⁾	Komuni
	Astenja	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	Komuni hafna
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Uġiġh ta' ras wara l-proċedura	Komuni
	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Mhux magħrufa

⁽¹⁾ Termini ppreferuti meġjusa bħala IRR kif deskritt fis-sezzjoni hawn taħt

⁽²⁾ Reazzjoni avversa magħżula kif deskritt fis-sezzjoni hawn taħt

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjoni relatata mal-infużjoni

IRRs (inklużi sensittività eċċessiva, ċjanozi, dardir, rimettar, deni, tkexkix ta' bard, thossok tahraq, telqa mingħajr sinjali jew sintomi ta' mard, urtikarja, reazzjoni anafilattojda u għaraq eċċessiv) kienu rrapportati fi 13% tal-pazjenti (5 minn 38 pazjent) fl-istudji kliniċi. Kollha kellhom severità hafifa jew moderata u 2 kienu rrapportati bħala reazzjoni avversa serja (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti kollha li kellhom IRRs irkupraw.

Insuffiċjenza akuta tal-kliewi

Fl-istudji kliniċi, pazjent wiehed kellu insuffiċjenza akuta tal-kliewi kkunsidrata bħala possibbilment relatata mat-ttrattament tal-istudju. Insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienet ta' severità moderata u wasslet għal twaqqif temporanju tat-ttrattament tal-istudju u fieqet kompletament fi żmien 3 xhur. Trattament konkomitanti fit-tul b'dożi għoljin ta' ibuprofen kienet innutata waqt l-okkorrenza tal-avveniment.

Telf ta' koxjenza

F'pazjenti wiehed, avveniment wiehed ta' telf ta' koxjenza kien irrappurtat waqt it-ttrattament fil-provi kliniċi. L-avveniment seħh 8 ijiem wara l-aħħar infużjoni u wara 14-il xahar ta' trattament.

Konnessjoni mal-medicina li kienet qed tiġi ttestjata ma setgħetx tiġi eskluża minkejja l-perjodu twil wara l-aħħar infużjoni u sakemm seħh l-avveniment. Il-pazjent irkupra wara ffit sekondi u ttiehed l-isptar, fejn hija/huwa rċeviet/irċieva soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) u mbagħad kien/kienet mibgħut(a) id-dar wara osservazzjoni ta' 6 sigħat. Il-pazjent kompli fl-istudju mingħajr ebda bidla fil-livell tad-doża.

L-ebda avveniment ieħor relatat ta' telf ta' koxjenza ma ġie rrapportat la fl-ambjent kliniku u lanqas f'dak kummerċjali.

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal b'età ta' inqas minn 6 snin

Total ta' 5 pazjenti b'*alpha mannosidosis* b'età ta' inqas minn 6 snin irċevew velmanase alfa fi studju kliniku. Il-profil tas-sigurtà kien simili għal dak osservat fl-istudji preċedenti, bi frekwenza, tip u severità tal-avvenimenti avversi simili.

Grupp ta' età ta' tfal minn 6 sa 17-il sena

Il-profil tas-sigurtà ta' velmanase alfa fi studji kliniċi li nvollew tfal u adolexxenti kien simili għal dak osservat f'pazjenti adulti. B'mod ġenerali, 58% tal-pazjenti (19 minn 33) b'*alpha mannosidosis* li kienu qed jirċievu velmanase alfa fl-istudji kliniċi kellhom età minn 6 sa 17-il sena fil-bidu tal-istudju.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva ta' velmanase alfa. Id-doża massima ta' velmanase alfa fi studji kliniċi kienet għoti waħda ta' 100 unità/kg (li tikkorrispondi għal madwar 3.2 mg/kg). Waqt l-infuzjoni ta' din id-doża aktar għolja, kien osservat deni ta' intensità ħafifa u tul qasir (5 sigħat) f'pazjent wiehed. Ma ngħata l-ebda trattament.

Għall-immanniġġjar ta' reazzjonijiet avversi, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-passaġġ tal-ikel u tal-metaboliżmu, enzimi.
Kodiċi ATC: A16AB15.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Velmanase alfa, is-sustanza attiva ta' Lamzedo, huwa forma rikombinanti ta' alpha-mannosidase umana. Is-sekwenza ta' aċidi amminiċi tal-proteina monomerika hija identika għall-enzima umana alpha-mannosidase, li sseħħ b'mod naturali.

Velmanase alfa huwa maħsub biex jissupplimenta jew jissostitwixxi alpha-mannosidase naturali, enzima li tikkatalizza d-degradazzjoni sekwenzjali ta' oligosakkaridi b'ħafna mannose ibridi u kumplessi fil-lisosomi, u b'hekk inaqqas l-ammont ta' oligosakkaridi b'ħafna mannose akkumulati.

Effikaċja klinika u sigurtà

Total ta' 33 pazjent (20 raġel u 13-il mara, b'età li varjat minn 6 snin sa 35 sena) irregistrati fl-istudji esploratorji u pivitali kienu esposti għal velmanase alfa f'ħames studji kliniċi. Il-pazjenti kienu iddijanostikati abbażi ta' attività ta' *alpha mannosidosis* < 10% tal-attività normali fil-lewkoċiti tad-dem. Pazjenti bl-aktar fenotip sever li għandu progressjoni mgħaġġla (b'deterjorament fi żmien sena u involviment tas-sistema nervuża ċentrali) kienu esklużi. Abbażi ta' dan il-kriterju kienu rreġistrati pazjenti b'marda ħafifa sa moderata, li jipprezentaw severità eteroġena bil-hila li jwettqu testijiet ta' reżistenza varjetà kbira ta' manifestazzjonijiet kliniċi u ta' età tal-bidu tal-marda.

L-effetti globali tat-trattament kienu evalwati fid-dominji tal-farmakodinamika (tnaqqs ta' oligosakkaridi fis-serum), funzjonali (test ta' tliet minuti ta' tluġh ta' taraġ (3MSCT - *three-minute stair climbing test*), test ta' sitt minuti ta' mixi (6MWT - *six-minute walking test*), u l-kapaċità vitali sfurzata (FVC% - *forced vital capacity*) % imbassra) u l-kwalità tal-hajja (indiċi ta' diżabilità (DI - *disability index*) tal-kwestjonarju tal-valutazzjoni tas-saħħa fit-tfal (CHAQ - *childhood health assessment questionnaire*) u wġiġh CHAQ VAS (skala analoga viżiva)).

Fl-istudju ta' fażi 3 importanti ħafna rhLAMAN-05, b'aktar minn ċentru wieħed, double-blind, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-plaċebo u bi grupp parallel ġew investigati l-effikaċja u s-sigurtà ta' għoti ripetut ta' velmanase alfa fuq medda ta' 52 ġimġha b'doża ta' 1 mg/kg mogħtija kull ġimġha bhala infużjoni ġol-vini. Total ta' 25 pazjent kienu rreġistrati, inklużi 12-il individwu pedjatriku (firxa ta' età: 6 sa 17-il sena; medja: 10.9 snin) u 13-il individwu adult (firxa ta' età: 18 sa 35 sena; medja: 24.6). Il-pazjenti kollha minbarra pazjent wieħed qatt ma kienu hađu trattament b'velmanase alfa qabel. B'kollox 15-il pazjent (7 pedjatriċi u 8 adulti) irċeview trattament attiv u 10 pazjenti rċeview plaċebo (5 pedjatriċi u 5 adulti). Ir-riżultati (konċentrazzjoni ta' oligosakkaridi fis-serum, 3MSCT, 6MWT u FVC%) huma pprezentati fit-tabella 2. Intwera effett farmakodinamiku bi tnaqqis statistikament sinifikanti ta' oligosakkaridi fis-serum meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-riżultati osservati f'pazjenti ta' età inqas minn 18-il sena wrew titjib. F'pazjenti ta' età '1 fuq minn 18-il sena giet murija stabilizzazzjoni. It-titjib numeriku tal-biċċa l-kbira tal-punti finali kliniċi fuq il-plaċebo (2 sa 8%) osservat fis-sena ta' osservazzjoni jista' jissuġġerixxi l-abilità ta' velmanase alfa li jnaqqas il-progressjoni tal-marda eżistenti.

Tabella 2: Riżultati minn studju kliniku kkontrollat bi plaċebo rhLAMAN-05 (sors ta' data: rhLAMAN-05)

Pazjenti	Trattament b'velmanase alfa għal 12-il xahar (n=15)		Trattament bi plaċebo għal 12-il xahar (n=10)		Velmanase alfa vs. plaċebo
	Medja tal-valur attwali fil-linja bażi (SD)	Medja ta' bidla assoluta mil-linja bażi	Medja tal-valur attwali fil-linja bażi (SD)	Medja ta' bidla assoluta mil-linja bażi	Differenza medja aġġustata
Konċentrazzjoni ta' oligosakkaridi fis-serum (µmol/l)					
Totali⁽¹⁾	6.8 (1.2)	-5.11	6.6 (1.9)	-1.61	-3.50
[CI ta' 95%] valur p		[-5.66; -4.56]		[-2.28; -0.94]	[-4.37; -2.62] p < 0.001
< 18-il sena ⁽²⁾	7.3 (1.1)	-5.2 (1.5)	6.0 (2.4)	-0.8 (1.7)	-
≥ 18-il sena ⁽²⁾	6.3 (1.1)	-5.1 (1.0)	7.2 (1.0)	-2.4 (1.4)	-
3MSCT (tarġa/min)					
Totali⁽¹⁾	52.9 (11.2)	0.46	55.5 (16.0)	-2.16	2.62
[CI ta' 95%] valur p		[-3.58; 4.50]		[-7.12; 2.80]	[-3.81; 9.05] p=0.406
< 18-il sena ⁽²⁾	56.2 (12.5)	3.5 (10.0)	57.8 (12.6)	-2.3 (5.4)	-
≥ 18-il sena ⁽²⁾	50.0 (9.8)	-1.9 (6.7)	53.2 (20.1)	-2.5 (6.2)	-

Pazjenti	Trattament b'velmanase alfa ghal 12-il xahar (n=15)		Trattament bi plaċebo ghal 12-il xahar (n=10)		Velmanase alfa vs. plaċebo
	Medja tal-valur attwali fil-linja bażi (SD)	Medja ta' bidla assoluta mil-linja bażi	Medja tal-valur attwali fil-linja bażi (SD)	Medja ta' bidla assoluta mil-linja bażi	Differenza medja aġġustata
6MWT (metri)					
Totali⁽¹⁾	459.6 (72.26)	3.74	465.7 (140.5)	-3.61	7.35
[CI ta' 95%] valur p		[-20.32; 27.80]		[-33.10; 25.87]	[-30.76; 45.46] p=0.692
< 18-il sena ⁽²⁾	452.4 (63.9)	12.3 (43.2)	468.8 (79.5)	3.6 (43.0)	-
≥ 18-il sena ⁽²⁾	465.9 (82.7)	-2.5 (50.4)	462.6 (195.1)	-12.8 (41.6)	-
FVC (% ta' dak imbassar)					
Totali⁽¹⁾	81.67 (20.66)	8.20	90.44 (10.39)	2.30	5.91
[CI ta' 95%] valur p		[1.79; 14.63]		[-6.19; 10.79]	[-4.78; 16.60] p=0.278
< 18-il sena ⁽²⁾	69.7 (16.8)	14.2 (8.7)	88.0 (10.9)	8.0 (4.2)	-
≥ 18-il sena ⁽²⁾	93.7 (17.7)	2.2 (7.2)	92.4 (10.8)	-2.8 (15.5)	-

⁽¹⁾ Ghat-total: huma ppreżentati l-bidla medja aġġustata u d-differenza medja aġġustata stmata permezz tal-mudell ANCOVA

⁽²⁾ Skont l-età: huma ppreżentati medja u SD mhux aġġustati.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' velmanase alfa fit-tul kienu investigati fl-istudju kliniku rhLAMAN-10, ta' fażi 3, mhux ikkontrollat, open label fi 33 individwu (19 pedjatriċi u 14 adulti, ta' età minn 6 snin sa 35 sena fil-bidu tat-trattament) li pparteċipaw qabel fl-istudju b'velmanase alfa. Ġiet mahluqa database integrata billi ingabru databases kumulattivi mill-istudji kollha b'velmanase alfa. Kien osservat titjib statistikament sinifikanti fil-livelli ta' oligosakkaridi fis-serum, 3MSCT, fil-funzjoni pulmonari, fl-IgG fis-serum u f'EQ-5D-5L (*euro quality of life-5 dimensions*) maż-żmien, sal-ahhar osservazzjoni (tabella 3). L-effetti ta' velmanase alfa kienu aktar evidenti f'pazjenti iżgħar minn 18-il sena.

Tabella 3: Bidla fil-punti finali kliniċi mil-linja bażi għall-ahhar osservazzjoni fl-istudju rhLAMAN-10 (sors tad-data: rhLAMAN-10)

Parametru	Pazjenti n=33	Medja tal-valur attwali fil-linja bażi (SD)	Bidla % tal-ahhar osservazzjoni mil-linja bażi (SD)	valur p [CI ta' 95%]
Konċentrazzjoni ta' oligosakkaridi fis-serum (µmol/L)	Totali	6.90 (2.30)	-62.8 (33.61)	< 0.001 [-74.7; -50.8]
3MSCT (tarġa/min)	Totali	53.60 (12.53)	13.77 (25.83)	0.004 [4.609; 22.92]
6MWT (metri)	Totali	466.6 (90.1)	7.1 (22.0)	0.071 [-0.7; 14.9]
FVC (% ta' dak imbassar)	Totali	84.9 (18.6)	10.5 (20.9)	0.011 [2.6; 18.5]

Id-data tissuggerixxi li l-effetti tal-benefiċċju tat-trattament b'velmanase alfa jonqsu maż-żieda fil-piż tal-marda u infezzjonijiet respiratorji relatati mal-marda.

Analizi post-hoc multiparametrika ta' persuni li rrispondew tappoggja l-beneficċju ta' trattament itwal b' velmanase alfa f' 87.9% tal-persuni li rrispondew f' mill-inqas żewġ dominji fl-aħħar osservazzjoni (tabella 4).

Tabella 4: Analizi multiparametrika ta' persuni li rrispondew: Rati MCID⁽¹⁾ ta' Persuni li Rrispondew skont il-Punti Finali u d-Dominji (sors ta' data: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Dominju	Kriterju	Rati ta' Persuni li Rrispondew		
		Studju rhLAMAN-05 n=25		Studju rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12-il xahar	Lamzede 12-il xahar	Lamzede L-aħħar osservazzjoni
Farmakodinamiku	Oligosakkaridi	20.0%	100%	91.0%
Rispons tad-Dominju Farmakodinamiku	Oligosakkaridi	20.0%	100%	91.0%
Funzjonali	3MSCT	10.0%	20.0%	48.5%
	6MWT	10.0%	20.0%	48.5%
	FVC (%)	20.0%	33.3%	39.4%
Rispons tad-Dominju Funzjonali	Ikkombinat	30.0%	60.0%	72.7%
Kwalità tal-ħajja	CHAQ-DI	20.0%	20.0%	42.2%
	CHAQ-VAS	33.3%	40.0%	45.5%
Dominju QoL	Ikkombinat	40.0%	40.0%	66.7%
Rispons globali	Tliet dominji	0	13.3%	45.5%
	Żewġ dominji	30.0%	73.3%	42.4%
	Dominju wiehed	30.0%	13.3%	9.1%
	L-ebda dominju	40.0%	0	3.0%

⁽¹⁾ MCID: differenza minima klinikament importanti

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal b'età ta' inqas minn 6 snin

L-użu ta' velmanase alfa fi tfal b'età ta' inqas minn 6 snin huwa appoggjat mill-evidenza tal-istudju kliniku rhLAMAN08.

B' mod globali, ma kien hemm l-ebda kwistjoni ta' sigurtà mill-użu ta' velmanase alfa f' pazjenti pedjatriki b'età ta' inqas minn 6 snin b' *alpha-mannosidosis*. Erbgħa minn 5 pazjenti żviluppaw antikorpi kontra velmanase alfa matul l-istudju, u 3 pazjenti żviluppaw antikorpi newtralizzanti/inibitorji. Żewġ pazjenti (it-tnejn pożittivi għal antikorpi kontra velmanase alfa) kellhom total ta' 12-il IRR, kollha manigġabbli, bl-ebda avveniment ma jwassal għat-twaqqif tat-trattament tal-istudju. Żewġ IRRs ġew stmati bħala serji u għaddew fl-istess jum meta seħħew. Medikazzjoni qabel l-infużjoni ntuzat, meta meħtieġ, bħala miżura biex tkompli tnaqqas ir-riskji relatati ma' IRRs. Analizi tal-effikaċja wriet tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' oligosakkaridi fis-serum, żieda fil-livelli ta' IgG, u ssuġġeriet rezistenza u smiġħ imtejba. Nuqqas ta' akkumulazzjoni ta' velmanase alfa fi stat fiss u r-riżultati tas-sigurtà/effikaċja jikkonfermaw li d-doża ta' 1 mg/kg hija xierqa f' pazjenti pedjatriki (età ta' inqas minn 6 snin). L-istudju jissuġġerixxi beneficċji ta' trattament bikri b' velmanase alfa fi tfal b'età ta' inqas minn 6 snin.

Grupp ta' età ta' tfal minn 6 sa 17-il sena

L-użu ta' velmanase alfa fil-grupp ta' età minn 6 snin sa 17-il sena huwa appoggjat minn evidenza minn studji kliniċi f' pazjenti pedjatriki (19 minn 33 pazjent ġew irregistrati fl-istudji esploratorji u pivitali) u adulti.

Awtorizzazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika apparenti bejn is-sessi f'pazjenti bil-marda ta' *alpha-mannosidosis*.

Assorbiment

Lamzede jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini. Fi stat fiss wara għoti ta' infużjoni kull ġimgħa ta' 1 mg/kg ta' velmanase alfa, il-medja tal-konċentrazzjoni massima fil-plażma kienet madwar 8 µg/mL u ntlahqet wara 1.8 sigħat wara l-bidu tal-għoti li jikkorrispondi tat-tul ta' ħin medju tal-infużjoni.

Distribuzzjoni

Kif mistenni għal proteina ta' dan id-daqs, il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss kien baxx (0.27 L/kg), li jindika distribuzzjoni limitata għall-plażma. It-tneħħija ta' velmanase alfa mill-plażma (medja 6.7 mL/siegha/kg) hija konsistenti ma' assorbiment ċellulari mgħaġġel ta' velmanase alfa permezz ta' riċetturi ta' mannose.

Bijotrasformazzjoni

Il-passaġġ metaboliku ta' velmanase alfa huwa mbassar li jkun simili għall-proteini oħra li jseħħu b'mod naturali li jiddegradaw f'peptidi żgħar u finalment f'acidi amminici.

Eliminazzjoni

Wara t-tmiem tal-infużjoni, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velmanase alfa jonqsu b'mod bifaziku b'*half-life* medja ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Velmanase alfa wera profil farmakokinetiku lineari (jiġifieri tal-ewwel ordni), u $s-C_{max}$ u l-AUC żdiedu b'mod proporzjonali mad-doża, b'doži li jvarjaw minn 0.8 sa 3.2 mg/kg (li jikkorrispondu għal 25 u 100 unità/kg).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

Velmanase alfa huwa proteina u huwa mbassar li jkun degradat metabolikament f'acidi amminici. Proteini akbar minn 50 000 Da, bħal velmanase alfa, mhumiex eliminati mill-kliwi. Konsegwentement, indeboliment tal-fwied u tal-kliwi mhumiex mistennija li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' velmanase alfa.

Anzjani (≥ 65 sena)

Peress li l-ebda pazjent ta' età aktar minn 41 snin ma ġie identifikat madwar l-Ewropa, mhux mistenni użu rilevanti f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Data farmakokinetika minn pazjenti pedjatriċi tirrifletti d-data mill-popolazzjoni adulta. B'mod partikolari, in-nuqqas ta' akkumulazzjoni ta' velmanase alfa fi stat fiss, kif ukoll id-data dwar is-sigurtà/l-effikaċja, jikkonfermaw li d-doża ta' 1 mg/kg hija xierqa wkoll f'pazjenti iżgħar minn 6 snin.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fiż-żagħżagħ u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate dihydrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Mannitol (E 421)
Glycine

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Soluzzjoni għall-infuzjoni rikostitwita

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C . Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' minn qed jagħmel użu minnu u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett ta' 10 mL (ħġieg Tip I) b'tapp tal-lastku bromobutyl, sigill tal-aluminium u għatu tal-polypropylene li jitneħħa b'daqqa ta' saba' .
Kull kunjett fih 10 mg ta' velmanase alfa.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 5 jew 10 kunjetti f'kull kartuna.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Lamzede jeħtieġ rikostituzzjoni u huwa maħsub biss għal infużjoni ġol-vini.
Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u l-ġħoti

Lamzede għandu jiġi rikostitwit u mogħti minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Għandha tintuża teknika asettika waqt il-preparazzjoni. Il-labar tal-filtru m'għandhomx jintużaw waqt il-preparazzjoni.

- a) In-numru ta' kunjetti li għandhom jintużaw għandu jkun ikkalkulat abbażi tal-piż tal-pazjent individwali. Id-doża rakkomandata ta' 1 mg/kg hija determinata bl-użu tal-kalkolu li ġej:
- Piż tal-pazjent (kg) × doża (mg/kg) = Doża tal-pazjent (f' mg).
 - Doża tal-pazjent (f' mg) diviża b' 10 mg/kunjett (kontenut ta' kunjett wieħed) = numru ta' kunjetti li għandhom jiġu rikostitwiti. Jekk in-numru ta' kunjetti kkalkulat jinkludi frazzjoni, dan għandu jiżdied (rounded) għan-numru sħiħ li jmiss.
 - Madwar 30 minuta qabel ir-rikostituzzjoni, in-numru meħtieġ ta' kunjetti għandu jitneħħa mill-frigġ. Il-kunjetti għandhom jilhqgħu temperatura ambjentali (bejn 15°C u 25°C) qabel ir-rikostituzzjoni.

Kull kunjett jiġi rikostitwit billi jiġu injettati bil-mod 5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-parti ta' ġewwa tal-ħajt ta' kull kunjett. Kull mL ta' soluzzjoni rikostitwita fiha 2 mg ta' velmanase alfa. Għandu jingħata biss il-volum li jikkorrispondi għad-doża rakkomandata.

Eżempju:

- Piż tal-pazjent (44 kg) × doża (1 mg/kg) = Doża tal-pazjent (44 mg).
 - 44 mg diviżi b' 10 mg/kunjett = 4.4 kunjetti, għalhekk, għandhom jiġu rikostitwiti 5 kunjetti.
 - Mill-volum totali rikostitwit, għandu jingħata 22 mL biss (li jikkorrispondu għal 44 mg).
- b) It-trab għandu jiġi rikostitwit fil-kunjett b'żieda bil-mod, qatra qatra tal-ilma għall-injezzjonijiet mal-parti ta' ġewwa tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab lajofilizzat. Tfiġh bil-qawwa tal-ilma għall-injezzjonijiet mis-siringa fuq it-trab għandu jiġi evitat biex tiġi minimizzata r-ragħwa. Il-kunjetti rikostitwiti għandhom joqogħdu fuq il-mejda għal madwar 5-10 minuti. Wara dan kull kunjett għandu jitmejjel u jiġi rrumblat bil-mod għal 15-20 sekonda biex jitjieb il-proċess ta' dissoluzzjoni. Il-kunjett m'għandux jinqaleb ta' taħt fuq, jiddawwar jew jithawwad.
- c) Għandha ssir spezzjoni viżiva immedjata tas-soluzzjoni għall-frak u tibdil fil-kulur wara r-rikostituzzjoni. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u **m'għandhiex tintuża jekk ikun osservat frak opak jew jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur**. Minħabba n-natura tal-prodott mediċinali, is-soluzzjoni rikostitwita xi kultant jista' jkun fiha xi frak ta' proteina forma ta' strixxi bojod irraq jew fibri trasluċidi li jitneħħew permezz tal-filtru fil-pajp waqt l-infużjoni (ara punt e)
- d) Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħbed bil-mod minn kull kunjett b'attenzjoni biex tiġi evitata ragħwa fis-siringa. Jekk il-volum tas-soluzzjoni jaqbeż il-kapaċità ta' siringa waħda, in-numru ta' siringi meħtieġa għandu jiġi ppreparat sabiex is-siringa tiġi sostitwita malajr waqt l-infużjoni.
- e) Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħata permezz ta' sett tal-infużjoni mġhammar b'pompa u filtru fil-pajp ta' 0.22 µm li jintrabat b'mod baxx mal-proteini. Il-volum totali tal-infużjoni huwa determinat mill-piż tal-pazjent u għandu jingħata fuq minimu ta' 50 minuta. Huwa rakkomandat li dejjem tuża l-istess dilwizzjoni (2 mg/mL). Għall-pazjenti li jiżnu inqas minn 18-il kg, u li jirċievu inqas minn 9 mL ta' soluzzjoni rikostitwita, ir-rata tal-infużjoni għandha tiġi kkalkulata sabiex il-ħin tal-infużjoni jkun ≥50 minuta. Ir-rata massima tal-infużjoni hija 25 mL/sieġha (ara sezzjoni 4.2). Il-ħin tal-infużjoni jista' jiġi kkalkulat mit-tabella li ġejja:

Piż tal-pazjent (kg)	Doża (mL)	Rata massima tal-infużjoni (mL/siegħa)	Hin minimu tal-infużjoni (min)
5	2.5	3	50
6	3	3.6	50
7	3.5	4.2	50
8	4	4.8	50
9	4.5	5.4	50
10	5	6	50
11	5.5	6.6	50
12	6	7.2	50
13	6.5	7.8	50
14	7	8.4	50
15	7.5	9	50
16	8	9.6	50
17	8.5	10.2	50
18	9	10.8	50
19	9.5	11.4	50
20	10	12	50
21	10.5	12.6	50
22	11	13.2	50
23	11.5	13.8	50
24	12	14.4	50
25	12.5	15	50
26	13	15.6	50
27	13.5	16.2	50
28	14	16.8	50
29	14.5	17.4	50
30	15	18	50
31	15.5	18.6	50
32	16	19.2	50
33	16.5	19.8	50
34	17	20.4	50
35	17.5	21	50
36	18	21.6	50
37	18.5	22.2	50
38	19	22.8	50
39	19.5	23.4	50
40	20	24	50
41	20.5	24.6	50
42	21	25	50
43	21.5	25	52
44	22	25	53
45	22.5	25	54
46	23	25	55
47	23.5	25	56
48	24	25	58
49	24.5	25	59

Piż tal-pazjent (kg)	Doża (mL)	Rata massima tal-infużjoni (mL/siegħa)	Hin minimu tal-infużjoni (min)
53	26.5	25	64
54	27	25	65
55	27.5	25	67
56	28	25	67
57	28.5	25	68
58	29	25	70
59	29.5	25	71
60	30	25	72
61	30.5	25	73
62	31	25	74
63	31.5	25	76
64	32	25	77
65	32.5	25	78
66	33	25	79
67	33.5	25	80
68	34	25	82
69	34.5	25	83
70	35	25	84
71	35.5	25	85
72	36	25	86
73	36.5	25	88
74	37	25	89
75	37.5	25	90
76	38	25	91
77	38.5	25	92
78	39	25	94
79	39.5	25	95
80	40	25	96
81	40.5	25	97
82	41	25	98
83	41.5	25	100
84	42	25	101
85	42.5	25	102
86	43	25	103
87	43.5	25	104
88	44	25	106
89	44.5	25	107
90	45	25	108
91	45.5	25	109
92	46	25	110
93	46.5	25	112
94	47	25	113
95	47.5	25	114
96	48	25	115
97	48.5	25	116

Piż tal-pazjent (kg)	Doża (mL)	Rata massima tal-infuzżjoni (mL/siegħa)	Hin minimu tal-infuzżjoni (min)
50	25	25	60
51	25.5	25	61
52	26	25	62

Piż tal-pazjent (kg)	Doża (mL)	Rata massima tal-infuzżjoni (mL/siegħa)	Hin minimu tal-infuzżjoni (min)
98	49	25	118
99	49.5	25	119

- f) Meta l-aħħar siringa tkun vojta, is-siringa tad-doża tiġi sostitwita b'siringa ta' 20 mL mimlija b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Għandu jiġi mogħti volum ta' 10 mL ta' soluzzjoni ta' sodium chloride permezz tas-sistema ta' infużjoni biex jiġi infuż il-proporzjon ta' Lamzede li jifdal fil-pajp lill-pazjent.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
L-Italja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Marzu 2018
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo, 96
43122 Parma
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Lamzede f'kull Stat Membru fl-ambjent tad-dar l-MAH għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm. L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Lamzede jitqiegħed fis-suq, il-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (HCP, *Healthcare Professionals*) kollha li huma mistennija jippreskrivu Lamzede

jkunu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej li jinkludi “Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Sahħa li Jittrattaw Pazjenti b’*alpha-mannosidosis* (gwida għall-HCP)”.

Materjal Edukattiv għall-HCP:

Il-materjali edukattivi għall-HCP jinkludu l-elementi li ġejjin:

- Il-gwida għall-HCP
- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Gwida għall-HCP:

Sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta’ reazzjonijiet ta’ sensitività eċċessiva u żbalji fl-għoti tal-medicina fl-ambjent tal-għoti tal-infuzjoni d-dar, il-gwida għall-HCP fiha l-informazzjoni ewlenija dwar is-sigurtà li ġejja biex tappoġġja l-HCPs (li jippreskrivu u/jew jagħtu Lamzede) fl-immaniġġjar ta’ pazjenti li jirċievu Lamzede fl-ambjent tad-dar:

Informazzjoni għall-HCPs li jippreskrivu LAMZEDE:

- Informazzjoni dwar ir-riskju ta’ żbalji fl-għoti tal-medicina potenzjalment relatati mal-użu ta’ Lamzede fl-ambjent tad-dar,
- Il-kriterji għad-determinazzjoni tal-eligibbiltà għall-infuzjoni fid-dar,
- Informazzjoni dwar il-htieġa li l-materjal għall-pazjenti jiġi pprovdut lill-pazjenti kollha li jirċievu infuzjonijiet ta’ Lamzede fid-dar.

Informazzjoni għall-HCPs li jagħtu LAMZEDE:

- Informazzjoni dwar ir-riskju ta’ żbalji fl-għoti tal-medicina potenzjalment relatati mal-użu ta’ Lamzede fl-ambjent tad-dar b’enfasi fuq l-azzjonijiet meħtieġa biex jiġu evitati żbalji fl-għoti tal-medicina li jistgħu jseħħu fl-ambjent tad-dar,
- Informazzjoni dwar ir-riskju ta’ reazzjonijiet ta’ sensitività eċċessiva li tinkludi s-sinjali u s-sintomi ta’ sensitività eċċessiva u l-azzjonijiet rakkomandati meta jseħħu s-sintomi,
- Informazzjoni dwar il-preparazzjoni u l-għoti tal-infuzjoni ta’ Lamzede,
- Informazzjoni dwar il-htieġa li l-materjal għall-pazjenti jiġi pprovdut lill-pazjenti kollha li jirċievu infuzjonijiet ta’ Lamzede d-dar.

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA’ WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tinkiseb <i>data</i> fit-tul dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta’ trattament b’Lamzede u biex tiġi kkaratterizzata l-popolazzjoni kollha ta’ <i>alpha-mannosidosis</i> , inklużi varjabilità tal-manifestazzjoni klinika, il-progressjoni u l-istorja naturali, l-MAH huwa mitlub jissottometti r-riżultati ta’ studju bbażat fuq sors adegwat ta’ <i>data</i> li ġejja minn registru ta’ pazjenti b’ <i>alpha-mannosidosis</i> .	Rapporti annwali għandhom jiġu sottomessi bhala parti mill-valutazzjoni mill-ġdid ta’ kull sena

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lamzede 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
velmanase alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed fih 10 mg ta' velmanase alfa.
Wara r-rikostituzzjoni, mL wiehed ta' soluzzjoni fih 2 mg ta' velmanase alfa (10 mg/5 mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Disodium phosphate dihydrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Mannitol
Glycine
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni
1 kunjett
5 kunjetti
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-garr.

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara r-rikostituzzjoni, il-mediċina għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tinħażen fi frigġ għal mhux aktar minn 24 siegħa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Lamzede 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
velmanase alfa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lamzede 10 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni velmanase alfa

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Lamzede u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Lamzede
3. Kif għandek tuża Lamzede
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Lamzede
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Lamzede u għalxiex jintuża

Lamzede fih is-sustanza attiva velmanase alfa li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini magħrufa bħala terapiji ta' sostituzzjoni tal-enzimi. Jintuża biex jikkura pazjenti li għandhom il-marda *alpha-mannosidosis* hafifa sa moderata. Jingħata għat-trattament ta' sintomi mhux newroloġiċi tal-marda.

Il-marda *alpha-mannosidosis* hija disturb ġenetiku rari kkawżat minn nuqqas ta' enzima imsejha alpha-mannosidase, li hija meħtieġa biex tkisser ċerti komposti taz-zokkor (imsejha "oligosakkaridi li fihom hafna mannose") fil-ġisem. Meta din l-enzima tkun nieqsa jew ma taħdimx kif suppost, dawn il-komposti taz-zokkor jakkumulaw fiċ-ċelluli u jikkawżaw is-sinjali u s-sintomi tal-marda. Il-manifestazzjonijiet tipiċi tal-marda jinkludu karatteristiċi distinti fil-wiċċ, ritardazzjoni mentali, diffikultà biex jiġu kkontrollati l-movimenti, diffikultajiet fis-smiġh u d-diskors, infezzjonijiet frekwenti, problemi skelettriċi, uġiġh fil-muskoli u dġhufija.

Velmanase alfa huwa mfassal biex jissostitwixxi l-enzima nieqsa f'pazjenti li għandhom il-marda *alpha-mannosidosis*.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Lamzede

Tużax Lamzede

- jekk inti allergiku għal velmanase alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel jintuża Lamzede.

Jistgħu jseħhu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva bl-għoti ta' Lamzede. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment jidhru waqt jew ftit wara l-infuzjoni u jistgħu jimmanifestaw ruħhom flimkien ma' diversi sintomi, bħal reazzjonijiet tal-ġilda lokalizzati jew mifruxa, sintomi gastrointestinali jew nefha

tal-gerżuma, tal-wiċċ, tax-xufftejn jew tal-ilsien (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”). Jekk ir-reazzjoni ta’ sensitività eċċessiva tkun severa, huwa rakkomandat it-twaqqif immedjat ta’ Lamzede u għandhom jiġu segwiti l-istandards mediċi attwali għal trattament ta’ emergenza. Reazzjonijiet ta’ sensitività eċċessiva inqas severi jistgħu jiġu mmaniġjati permezz ta’ interruzzjoni temporanja tal-infużjoni jew billi titnaqqas ir-rata tal-infużjoni; l-għoti ta’ mediċini użati għat-trattament ta’ allergija jista’ jiġi kkunsidrat mit-tabib.

Jekk qed tiġi ttrattat b’Lamzede, jista’ jkollok effett sekondarju matul jew immedjatament wara d-dripp (l-infużjoni) użat biex tingħata l-mediċina (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”). Din **tissejjah reazzjoni relatata mal-infużjoni** u xi kultant tista’ tkun severa.

- It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li l-jżommok taħt osservazzjoni għal siegħa jew aktar wara infużjoni fir-rigward tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.
- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jinkludu sturdament, uġiġħ ta’ ras, dardir, pressjoni baxxa, għeja u deni. Jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni, **għandek tghid lit-tabib tiegħek immedjatament**.
- Jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni tista’ tingħata mediċini addizzjonali biex jittrattaw jew jgħinu biex jipprevjenu reazzjonijiet futuri. Dawn il-mediċini jistgħu jinkludu mediċini użati biex jittrattaw allergiji (antistamini), mediċini użati biex jittrattaw id-deni (sustanzi kontra d-deni) u mediċini biex jikkontrollaw l-infjammazzjoni (kortikosteroidi).
- Jekk ir-reazzjoni relatata mal-infużjoni tkun severa, it-tabib tiegħek se jwaqqaf l-infużjoni immedjatament u jibda jagħtik trattament mediku xieraq.
- Jekk ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jkunu severi u/jew ikun hemm telf ta’ effett minn din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jwettaq test tad-demmi biex jiċċekkja għal antikorpi li jistgħu jaffettwaw ir-riżultat tat-trattament tiegħek.
- Ħafna drabi xorta waħda tkun tista’ tingħata Lamzede anki jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni.

L-antikorpi jista’ jkollhom rwol fir-reazzjonijiet ta’ sensitività eċċessiva u dawk relatati mal-infużjoni osservati bl-użu ta’ Lamzede. Għalkemm 24% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra Lamzede matul l-iżvilupp kliniku tiegħu, ma nstabet l-ebda korrelazzjoni ċara bejn it-titri tal-antikorpi u tnaqqis fl-effikaċja jew l-okkorrenza ta’ reazzjonijiet ta’ sensitività eċċessiva.

Mediċini oħra u Lamzede

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

M’għandekx tieħu **din il-mediċina** waqt it-tqala **sakemm** it-tabib tiegħek ma jiddikjarax li hija meħtieġa b’mod ċar. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Mhux magħruf jekk velmanase alfa jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Lamzede jista’ jintuża waqt it-treddiġħ peress li velmanase alfa mhux se jiġi assorbit mit-tarbija li qed tiġi mredda’.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Lamzede m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Lamzede fiħ sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

3. Kif għandek tuża Lamzede

Din il-medicina għandha tintuża biss taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' *alpha-mannosidosis* jew mard simili ieħor u għandha tingħata biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Lamzede jintuża biss taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu għarfien dwar it-trattament tal-marda tal-*alpha-mannosidosis*. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir li inti tista' tiġi ttrattat id-dar sakemm inti tissodisfa ċerti kriterji. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tiġi ttrattat id-dar.

Doża

Id-doża rakkomandata ta' Lamzede hija 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimgħa.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Lamzede jista' jingħata lil tfal u adolexxenti bl-istess doża u frekwenza bħal fl-adulti.

Għoti

Lamzede huwa fornut f'kunjett bħala trab għall-infużjoni li se jiġi ppreparat b'ilma għall-injezzjonijiet qabel jingħata.

Ladarba jkun ġie ppreparat, il-medicina se tingħata permezz ta' pompa tal-infużjoni (dripp) ġol-vini fuq perjodu ta' mill-inqas 50 minuta taħt is-superviżjoni tat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji jsehħu waqt l-infużjoni jew ftit wara ("reazzjoni relatata mal-infużjoni", ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Waqt trattament b'Lamzede, jista' jkollok xi wħud mir-reazzjonijiet li ġejjin:

Effetti sekondarji serji

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- telf ta' koxxjenza (hass hażin, li jista' jkun preċedut minn sturdament, thoss kollox idur bik jew konfużjoni)
- insufficjenza akuta tal-kliewi (problemi fil-kliewi li jistgħu jingħarfu minn żamma ta' fluwidu, nefha fis-saqajn, għekiesi jew saqajn, nghan, qtugħ ta' nifs jew gheja)
- sensitività eċċessiva u reazzjoni allergika serja (sintomi li jinkludu haħk lokalizzat jew mifruħ fil-ġilda, sturdament, diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sider, tkexkix ta' bard, deni, sintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarea jew uġiġħ intestinali, nefha tal-gerżuma, wiċċ, xufftejn jew ilsien).

Jekk ikollok xi effett sekondarju bħal dawn, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji oħra

Effetti sekondarji **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- dijarea
- žieda fil-piż
- deni/žieda fit-temperatura tal-ġisem

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- rata ta' taħbit tal-qalb baxxa (bradikardija)
- ġilda u xufftejn blu (ċjanozi)
- imġiba psikotika (mard mentali b'allucinazzjonijiet, diffikultà biex taħseb b'mod ċar u biex tifhem ir-realtà, ansjetà), diffikultà inizjali biex torqod
- stat konfuż, hażin, roġħda, sturdament, uġiġħ ta' ras
- uġiġħ intestinali (fl-addome), irritazzjoni fl-istonku kkawżata minn aċidi diġestivi (gastrite b'rifluss), dardir, rimettar
- uġiġħ fis-sit fejn tingħata l-infużjoni, tkexkix ta' bard, thossok taħraq, telqa mingħajr sinjali jew sintomi ta' mard, għeja (għeja kbira)
- raxx tal-ġilda (urtikarja), żieda fl-għaraq (għaraq eċċessiv)
- ħruġ ta' demm mill-imnieher
- uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fid-dahar, ebusija fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fl-estremitàjiet (idejn, saqajn)
- irritazzjoni tal-għajnejn, nefha fil-kappell tal-għajnejn (edema tal-kappell tal-għajnejn), ħmura fl-għajnejn
- żieda fl-aptit

Effetti sekondarji – **frekwenza mhux magħrufa** (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli)

- infezzjoni tal-kisja ta' ġewwa ta' madwar il-qalb (endokardite)
- furunklu
- infezzjoni kkawżata minn batterja msejha Staphylococcus
- tnaqqis fl-aptit
- aġitazzjoni, tithammeġ bl-ippurgar, nervożità
- inkapaċità li tikkoordina l-movimenti tal-muskoli
- ngħas
- żieda fid-dmugh
- truxija
- inkompetenza tal-valv aortiku (kundizzjoni li fiha l-valv aortiku ma jagħlaqx sewwa)
- taħbit tal-qalb mgħaġġel u/jew rapidu
- pressjoni baxxa
- fragilità vaskulari
- uġiġħ fil-ħalq u fil-faringi
- tharħir
- uġiġħ meta tibra'
- ħmura tal-ġilda
- nefha fil-ġogi, il-ġogi jinħassu shan
- dghufija

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lamzedo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żommu fi frigiġ waqt il-ħażna u l-garr (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara r-rikostituzzjoni, il-medicina ghandha tintuza immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, is-soluzzjoni rikostitwita tista' tinhażen sa 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Din il-medicina ma tridx tintuza jekk is-soluzzjoni rikostitwita jkun fiha **frak opak jew jekk tkun bidlet il-kulur**.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuza. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Lamzede

- Is-sustanza attiva hi velmanase alfa.
Kunnett wiehed fih 10 mg ta' velmanase alfa.
Wara r-rikostituzzjoni, mL wiehed ta' soluzzjoni ikun fih 2 mg ta' velmanase alfa (10 mg/5 mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma: disodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate (ara sezzjoni 2 "Lamzede fih sodium"), mannitol (E 421) u glycine.

Kif jidher Lamzede u l-kontenut tal-pakkett

Lamzede huwa trab abjad sa abjad fil-griz għal soluzzjoni għall-infuzjoni fornut f'kunnett tal-ħgieg.

Kull kartuna fiha 1, 5 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

Manifattur

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'cirkustanzi eccezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina. L-Agenzija Ewropea ghall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni gdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jigi aggornat kif mehtieg.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea ghall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links ghal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss.

Lamzede jeħtieġ rikostituzzjoni u huwa maħsub biss għal infużjoni ġol-vini.
Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u l-ġħoti

Lamzede għandu jiġi rikostitwit u mogħti minn professjonist tal-kura tas-saħħa.
Għandha tintuża teknika asettika waqt il-preparazzjoni. Il-labar tal-filtru m'għandhomx jintużaw waqt il-preparazzjoni.

- a) In-numru ta' kunjetti li għandhom jintużaw għandu jkun ikkalkulat abbażi tal-piż tal-pazjent individwali. Id-doża rakkomandata ta' 1 mg/kg hija determinata bl-użu tal-kalkolu li ġej:
- Piż tal-pazjent (kg) × doża (mg/kg) = Doża tal-pazjent (f' mg).
 - Doża tal-pazjent (f' mg) diviża b' 10 mg/kunjett (kontenut ta' kunjett wiehed) = numru ta' kunjetti li għandhom jiġu rikostitwiti. Jekk in-numru ta' kunjetti kkalkulat jinkludi frazzjoni, dan għandu jiżdied (rounded) għan-numru sħiħ li jmiss.
 - Madwar 30 minuta qabel ir-rikostituzzjoni, in-numru meħtieġ ta' kunjetti għandu jitneħħa mill-friġġ. Il-kunjetti għandhom jilhqqu temperatura ambjentali (bejn 15°C u 25°C) qabel ir-rikostituzzjoni.

Kull kunjett jiġi rikostitwit billi jiġu injettati bil-mod 5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-parti ta' ġewwa tal-ħajt ta' kull kunjett. Kull mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 2 mg ta' velmanase alfa. Għandu jingħata biss il-volum li jikkorrispondi għad-doża rakkomandata.

Eżempju:

- Piż tal-pazjent (44 kg) × doża (1 mg/kg) = Doża tal-pazjent (44 mg).
 - 44 mg diviżi b' 10 mg/kunjett = 4.4 kunjetti, għalhekk, għandhom jiġu rikostitwiti 5 kunjetti.
 - Mill-volum totali rikostitwit, għandu jingħata 22 mL biss (li jikkorrispondu għal 44 mg).
- b) It-trab għandu jiġi rikostitwit fil-kunjett b' zieda bil-mod, qatra qatra tal-ilma għall-injezzjonijiet mal-parti ta' ġewwa tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab lajofilizzat. Tfiġh bil-qawwa tal-ilma għall-injezzjonijiet mis-siringa fuq it-trab għandu jiġi evitat biex tiġi minimizzata r-ragħwa. Il-kunjetti rikostitwiti għandhom joqogħdu fuq il-mejda għal madwar 5-10 minuti. Wara dan kull kunjett għandu jitmejjel u jiġi rrumblat bil-mod għal 15-20 sekonda biex jitjieb il-proċess ta' dissoluzzjoni. Il-kunjett m'għandux jinqaleb ta' taħt fuq, jiddawwar jew jithawwad.
- c) Għandha ssir spezzjoni viżiva immedjata tas-soluzzjoni għall-frak u tibdil fil-kulur wara r-rikostituzzjoni. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u **m'għandhiex tintuża jekk ikun osservat frak opak jew jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur**. Minħabba n-natura tal-prodott mediċinali, is-soluzzjoni rikostitwita xi kultant jista' jkun fiha xi frak ta' proteina forma ta' strixxi bojod irraq jew fibri trasluċidi li jitneħħew permezz tal-filtru fil-pajp waqt l-infużjoni (ara punt e)
- d) Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingibed bil-mod minn kull kunjett b' attenzjoni biex tiġi evitata ragħwa fis-siringa. Jekk il-volum tas-soluzzjoni jaqbez il-kapaċità ta' siringa waħda, in-numru ta' siringi meħtieġa għandu jiġi ppreparat sabiex is-siringa tiġi sostitwita malajr waqt l-infużjoni.
- e) Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħata permezz ta' sett tal-infużjoni mghammar b' pompa u filtru fil-pajp ta' 0.22 µm li jintrabat b' mod baxx mal-proteini. Il-volum totali tal-infużjoni huwa determinat mill-piż tal-pazjent u għandu jingħata fuq minimu ta' 50 minuta. Huwa rakkomandat li dejjem tuża l-istess dilwizzjoni (2 mg/mL). Għall-pazjenti li jiżnu inqas minn 18-il kg, u li jirċievu inqas minn 9 mL ta' soluzzjoni rikostitwita, ir-rata tal-

infużjoni għandha tiġi kkalkulata sabiex il-ħin tal-infużjoni jkun ≥ 50 minuta. Ir-rata massima tal-infużjoni hija 25 mL/siegha. Il-ħin tal-infużjoni jista' jiġi kkalkulat mit-tabella li ġejja:

Piż tal-pazjent (kg)	Doża (mL)	Rata massima tal-infużjoni (mL/siegha)	Ħin minimu tal-infużjoni (min)
5	2.5	3	50
6	3	3.6	50
7	3.5	4.2	50
8	4	4.8	50
9	4.5	5.4	50
10	5	6	50
11	5.5	6.6	50
12	6	7.2	50
13	6.5	7.8	50
14	7	8.4	50
15	7.5	9	50
16	8	9.6	50
17	8.5	10.2	50
18	9	10.8	50
19	9.5	11.4	50
20	10	12	50
21	10.5	12.6	50
22	11	13.2	50
23	11.5	13.8	50
24	12	14.4	50
25	12.5	15	50
26	13	15.6	50
27	13.5	16.2	50
28	14	16.8	50
29	14.5	17.4	50
30	15	18	50
31	15.5	18.6	50
32	16	19.2	50
33	16.5	19.8	50
34	17	20.4	50
35	17.5	21	50
36	18	21.6	50
37	18.5	22.2	50
38	19	22.8	50
39	19.5	23.4	50
40	20	24	50
41	20.5	24.6	50
42	21	25	50
43	21.5	25	52
44	22	25	53
45	22.5	25	54
46	23	25	55
47	23.5	25	56
48	24	25	58

Piż tal-pazjent (kg)	Doża (mL)	Rata massima tal-infużjoni (mL/siegha)	Ħin minimu tal-infużjoni (min)
53	26.5	25	64
54	27	25	65
55	27.5	25	67
56	28	25	67
57	28.5	25	68
58	29	25	70
59	29.5	25	71
60	30	25	72
61	30.5	25	73
62	31	25	74
63	31.5	25	76
64	32	25	77
65	32.5	25	78
66	33	25	79
67	33.5	25	80
68	34	25	82
69	34.5	25	83
70	35	25	84
71	35.5	25	85
72	36	25	86
73	36.5	25	88
74	37	25	89
75	37.5	25	90
76	38	25	91
77	38.5	25	92
78	39	25	94
79	39.5	25	95
80	40	25	96
81	40.5	25	97
82	41	25	98
83	41.5	25	100
84	42	25	101
85	42.5	25	102
86	43	25	103
87	43.5	25	104
88	44	25	106
89	44.5	25	107
90	45	25	108
91	45.5	25	109
92	46	25	110
93	46.5	25	112
94	47	25	113
95	47.5	25	114
96	48	25	115

Piż tal-pazjent (kg)	Doża (mL)	Rata massima tal-infużjoni (mL/siegħa)	Hin minimu tal-infużjoni (min)
49	24.5	25	59
50	25	25	60
51	25.5	25	61
52	26	25	62

Piż tal-pazjent (kg)	Doża (mL)	Rata massima tal-infużjoni (mL/siegħa)	Hin minimu tal-infużjoni (min)
97	48.5	25	116
98	49	25	118
99	49.5	25	119

- f) Meta l-aħħar siringa tkun vojta, is-siringa tad-doża tiġi sostitwita b'siringa ta' 20 mL mimlija b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Għandu jiġi mogħti volum ta' 10 mL ta' soluzzjoni ta' sodium chloride permezz tas-sistema ta' infużjoni biex jiġi infuż il-proporzjon ta' Lamzede li jifdal fil-pajp lill-pazjent.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.