

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lamzede 10 mg pó para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Um frasco para injetáveis contém 10 mg de velmanase alfa\*.

Após reconstituição, um ml de solução contém 2 mg de velmanase alfa (10 mg/5 ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

\*A velmanase alfa é produzida em células mamíferas de ovário de hamster chinês (CHO) utilizando a tecnologia do ADN recombinante.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para solução para perfusão

Pó branco a esbranquiçado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Terapêutica de substituição enzimática para o tratamento de manifestações não neurológicas em doentes com alfa-manosidose ligeira a moderada. Ver secções 4.4 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com alfa-manosidose ou na administração de outras terapêuticas de substituição enzimática (TSE) em doenças lisossomais de sobrecarga. A administração de Lamzede deve ser realizada por um profissional de saúde com a capacidade de gerir TSE e emergências médicas.

#### Posologia

O regime posológico recomendado é de 1 mg/kg de peso corporal administrado uma vez por semana, por perfusão intravenosa, numa velocidade controlada.

Os efeitos do tratamento com velmanase alfa devem ser periodicamente avaliados e a descontinuação do tratamento deve ser considerada nos casos em que não se puderam observar benefícios evidentes.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não existem dados disponíveis nem se encontra descrita utilização relevante em doentes idosos.

##### *Compromisso renal ou hepático*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ou hepático.

### *População pediátrica*

Não são necessários ajustes posológicos na população pediátrica.

### Modo de administração

Apenas para perfusão por via intravenosa.

### Instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração

A solução reconstituída deve estar límpida. Não utilizar se se observarem partículas opacas ou se a solução estiver descolorida (ver secção 6.6).

A solução reconstituída de Lamzede deve ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com uma bomba e um filtro em linha de 0,22 µm, com baixa ligação às proteínas. A duração da perfusão deve ser calculada individualmente, tendo em consideração uma taxa de perfusão máxima de 25 ml/hora para controlo da carga proteica. A duração da perfusão deve ser no mínimo de 50 minutos. Pode ser prescrita uma taxa de perfusão mais lenta quando clinicamente apropriado, de acordo com o critério do médico, por exemplo no início do tratamento ou no caso de reações relacionadas com a perfusão (RRP) anteriores.

Para o cálculo da taxa de perfusão e do tempo de perfusão com base no peso corporal, ver a tabela na secção 6.6.

O doente deve ser observado para deteção de RRP durante pelo menos uma hora após a perfusão, de acordo com o estado clínico e o critério do médico. Ver secção 4.4 para mais instruções.

### Perfusão em casa

Pode considerar-se a perfusão de Lamzede em casa em doentes que estão a tolerar bem as perfusões. A decisão de passar um doente para perfusão em casa deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico assistente. Os doentes que manifestem reações relacionadas com a perfusão, incluindo reações de hipersensibilidade ou reações anafiláticas, durante a perfusão em casa têm de **reduzir a taxa de perfusão** ou **parar o processo de perfusão** imediatamente, tendo em conta a gravidade da reação e procurar assistência junto de um profissional de saúde. A dose e a taxa de perfusão em casa devem permanecer iguais às utilizadas no hospital; podem ser alteradas apenas sob a supervisão de um profissional de saúde e do médico assistente.

O médico assistente e/ou enfermeiro devem ministrar a devida formação ao doente e/ou prestador de cuidados antes de se iniciarem as perfusões em casa.

## **4.3 Contraindicações**

Reação alérgica grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Considerações gerais sobre o tratamento

À medida que a acumulação dos danos do órgão alvo progride ao longo do tempo, torna-se mais difícil para o tratamento reverter os danos ou mostrar melhorias. À semelhança de outras terapêuticas de substituição enzimática, a velmanase alfa não atravessa a barreira hematoencefálica. O médico assistente deve ter em consideração que a administração de velmanase alfa não afeta as complicações

irreversíveis (ou seja, deformações esqueléticas, disostose multiplex, manifestações neurológicas e compromisso da função cognitiva).

### Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes em estudos clínicos. Deve estar prontamente disponível suporte médico adequado quando se administra velmanase alfa. Se ocorrerem reações de tipo anafilático ou alérgicas graves, recomenda-se a descontinuação imediata de velmanase alfa e a implementação das normas médicas em vigor para o tratamento de emergência.

### Reação relacionada com a perfusão

A administração de velmanase alfa pode resultar numa RRP, incluindo uma reação anafilatoide (ver secção 4.8). As RRP observadas em estudos clínicos da velmanase alfa foram caracterizadas por um início rápido de sintomas e a sua gravidade foi ligeira a moderada.

O controlo e tratamento das RRP devem basear-se na gravidade da reação e incluem diminuição da taxa de perfusão, tratamento com medicamentos como anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides, e/ou interrupção e reinício do tratamento com um tempo de perfusão mais longo. O pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides pode prevenir reações subsequentes nos casos em que foi necessário tratamento sintomático. Durante os estudos clínicos, a maior parte dos doentes não foram pré-medicados por rotina antes da perfusão de velmanase alfa.

Se ocorrerem sintomas como angioedema (edema da língua ou garganta), obstrução das vias aéreas superiores ou hipotensão durante ou imediatamente após a perfusão, deve suspeitar-se de anafilaxia ou de uma reação anafilatoide. Neste caso, deve considerar-se como adequado o tratamento com um anti-histamínico e corticosteroides. Nos casos mais graves, têm de ser seguidas as normas médicas em vigor para o tratamento de emergência.

O doente deve ser mantido sob observação para despistar RRP durante uma hora ou mais após a perfusão, de acordo com o critério do médico assistente.

### Imunogenicidade

Os anticorpos podem desempenhar um papel nas reações relacionadas com o tratamento observadas com a utilização de velmanase alfa. Para uma avaliação mais aprofundada da relação, em casos de desenvolvimento de RRP graves ou de ausência ou perda de efeito do tratamento, os doentes devem ser submetidos a testes para deteção da presença de anticorpos anti-velmanase alfa. No caso de deterioração do estado do doente durante a TSE, deve considerar-se a cessação do tratamento.

Existe um potencial para imunogenicidade. Nos estudos clínicos exploratórios e de referência em qualquer altura durante o tratamento, 8 doentes de um total de 33 (24%) desenvolveram anticorpos da classe IgG contra a velmanase alfa.

Num estudo clínico pediátrico em doentes com menos de 6 anos de idade, 4 de um total de 5 (80%) doentes desenvolveram anticorpos da classe IgG contra a velmanase alfa. Neste estudo, o teste de imunogenicidade foi efetuado utilizando um método diferente e mais sensível e, por conseguinte, a incidência de doentes que desenvolveram anticorpos da classe IgG contra a velmanase alfa foi superior mas não foi comparável aos dados dos estudos anteriores.

Não se observou uma correlação clara entre os títulos de anticorpos (nível de anticorpos IgG anti-velmanase alfa) e a diminuição da eficácia, ocorrência de anafilaxia ou outras reações de hipersensibilidade.

Não se demonstrou que o desenvolvimento de anticorpos afetasse a eficácia ou a segurança clínicas.

### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de velmanase alfa em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como o objetivo da velmanase alfa é a normalização da alfa-manosidase nos doentes com alfa-manosidose, Lamzede não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com velmanase alfa.

##### Amamentação

Desconhece-se se velmanase alfa ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Contudo, a absorção de qualquer leite ingerido que contenha velmanase alfa pela criança amamentada é considerada mínima, não se prevendo, por conseguinte, quaisquer efeitos nocivos. Lamzede pode ser utilizado durante a amamentação.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da velmanase alfa na fertilidade. Os estudos em animais não revelam evidência de alteração da fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Lamzede sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes observadas foram aumento de peso (15%), RRP (13%), diarreia (10%), cefaleias (7%), artralgia (7%), aumento do apetite (5%) e dor nas extremidades (5%).

A maioria destas reações adversas não foi grave. As RRP incluem hipersensibilidade em 3 doentes e reação anafilatoide em 1 doente. Estas reações foram de intensidade ligeira a moderada.

Observou-se um total de 4 reações adversas graves (perda de consciência num doente, insuficiência renal aguda num doente, arrepios e hipertermia num doente). Em todos os casos, os doentes recuperaram sem sequelas.

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas que refletem a exposição de 38 doentes tratados com velmanase alfa em estudos clínicos, estão indicadas abaixo na tabela 1. As reações adversas são classificadas por classe de sistemas de órgãos e pelo termo preferido, de acordo com a convenção de frequências do MedDRA. As reações adversas são apresentadas dentro de cada grupo de frequência por ordem decrescente de gravidade. A frequência é definida como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas notificadas provenientes de estudos clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas em doentes com alfa-manosidose tratados com velmanase alfa**

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
Infeções e infestações	Portador de doença bacteriana	Desconhecido
	Endocardite	Desconhecido
	Furúnculo	Desconhecido
	Infeção estafilocócica	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Reação anafilatoide <sup>(1)</sup>	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento do apetite	Frequentes
	Diminuição do apetite	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico	Comportamento psicótico	Frequentes
	Insónia inicial	Frequentes
	Agitação	Desconhecido
	Encoprese	Desconhecido
	Perturbação psicótica	Desconhecido
	Nervosismo	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Perda de consciência <sup>(2)</sup>	Frequentes
	Tremores	Frequentes
	Estado confusional	Frequentes
	Síncope	Frequentes
	Cefaleia	Frequentes
	Tonturas	Frequentes
	Ataxia	Desconhecido
	Doença do sistema nervoso	Desconhecido
	Sonolência	Desconhecido
Afeções oculares	Edema palpebral	Frequentes
	Irritação ocular	Frequentes
	Hiperemia ocular	Frequentes
	Hipersecreção lacrimal	Desconhecido
Afeções do ouvido e do labirinto	Surdez	Desconhecido
Cardiopatias	Cianose <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Bradycardia	Frequentes
	Insuficiência da válvula aórtica	Desconhecido
	Palpitações	Desconhecido
	Taquicardia	Desconhecido
Vasculopatias	Hipotensão	Desconhecido
	Fragilidade vascular	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe	Frequentes
	Dor orofaríngea	Desconhecido
	Edema faríngeo	Desconhecido
	Sibilos	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Vómitos <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Dor na região superior do abdómen	Frequentes
	Náuseas <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Dor abdominal	Frequentes
	Gastrite de refluxo	Frequentes
	Odinofagia	Desconhecido

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Hiperidrose <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Angioedema	Desconhecido
	Eritema	Desconhecido
	Erupção cutânea	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Frequentes
	Dor nas extremidades	Frequentes
	Rigidez articular	Frequentes
	Mialgia	Frequentes
	Lombalgia	Frequentes
	Tumefação articular	Desconhecido
	Calor nas articulações	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal aguda <sup>(2)</sup>	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia <sup>(1)</sup>	Muito frequentes
	Arrepios <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Dor no local do cateter	Frequentes
	Sensação de calor <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Fadiga	Frequentes
	Mal-estar <sup>(1)</sup>	Frequentes
	Astenia	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	Muito frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Cefaleia resultante do procedimento	Frequentes
	Reação relacionada com a perfusão	Desconhecido

<sup>(1)</sup> Termos preferidos considerados como RRP, de acordo com o descrito na secção seguinte.

<sup>(2)</sup> Reação adversa seleccionada, de acordo com o descrito na secção seguinte.

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

##### *Reação relacionada com a perfusão*

Foram notificadas RRP (incluindo hipersensibilidade, cianose, náuseas, vômitos, pirexia, arrepios, sensação de calor, mal-estar, urticária, reação anafilatoide e hiperidrose) em 13% dos doentes (5 de um total de 38 doentes) em estudos clínicos. A gravidade de todas as reações foi ligeira ou moderada e 2 foram notificadas como reação adversa grave (ver secção 5.1). Todos os doentes que tiveram uma RRP recuperaram.

##### *Insuficiência renal aguda*

Nos estudos clínicos, um doente teve insuficiência renal aguda que foi considerada como estando possivelmente relacionada com o tratamento do estudo. A insuficiência renal aguda foi de gravidade moderada levando a uma descontinuação temporária do tratamento do estudo e resolveu-se completamente num período de 3 meses. O tratamento concomitante prolongado com doses elevadas de ibuprofeno foi referido durante a ocorrência do acontecimento.

##### *Perda de consciência*

Num doente, foi notificado um acontecimento de perda de consciência durante o tratamento nos ensaios clínicos. O acontecimento ocorreu 8 dias após a última perfusão e após 14 meses de tratamento. Não foi possível excluir uma ligação com o medicamento do estudo, apesar do longo período de tempo entre a última perfusão e a ocorrência do acontecimento. O doente recuperou em alguns segundos e foi transportado para o hospital, onde recebeu cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução para perfusão, tendo tido alta após 6 horas de observação. O doente continuou no estudo sem alteração do nível de dose.

Não foram notificados outros acontecimentos relacionados de perda de consciência, quer no contexto clínico quer no contexto comercial.

## População pediátrica

### *Crianças com menos de 6 anos de idade*

Um total de 5 doentes com alfa-manosidose, com menos de 6 anos de idade, receberam velmanase alfa num estudo clínico. O perfil de segurança foi semelhante ao que foi observado nos estudos anteriores, com uma frequência, tipo e gravidade de acontecimentos adversos semelhantes.

### *Crianças no grupo etário dos 6 aos 17 anos de idade*

O perfil de segurança da velmanase alfa em estudos clínicos que incluíram crianças e adolescentes foi semelhante ao que foi observado em doentes adultos. No global, 58% dos doentes (19 de um total de 33) com alfa-manosidose tratados com velmanase alfa, em estudos clínicos, tinham 6 a 17 anos de idade no início do estudo.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não existe experiência com sobredosagem de velmanase alfa. A dose máxima de velmanase alfa em estudos clínicos consistiu numa administração única de 100 unidades/kg (o que corresponde a aproximadamente 3,2 mg/kg). Durante a perfusão com esta dose mais elevada, observou-se febre de intensidade ligeira e de curta duração (5 horas) num doente. Não foi administrado tratamento.

Para o controlo e tratamento de reações adversas, ver secções 4.4 e 4.8.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o trato digestivo e metabolismo, enzimas.  
Código ATC: A16AB15.

### Mecanismo de ação

A velmanase alfa, a substância ativa de Lamzede, é uma forma recombinante da alfa-manosidase humana. A sequência de aminoácidos da proteína monomérica é idêntica à enzima humana de ocorrência natural, a alfa-manosidase.

A velmanase alfa destina-se a suplementar ou a substituir a alfa-manosidase natural, uma enzima que catalisa a degradação sequencial de oligossacáridos ricos em manose, complexos e híbridos, no lisossoma, reduzindo a quantidade de oligossacáridos ricos em manose acumulados.

### Eficácia e segurança clínicas

Um total de 33 doentes incluídos nos estudos exploratórios e de referência (20 homens e 13 mulheres com idades entre os 6 e os 35 anos) foram expostos à velmanase alfa em 5 estudos clínicos. Os doentes foram diagnosticados com base numa atividade da alfa-manosidase <10% da atividade normal nos leucócitos sanguíneos. Os doentes com um fenótipo de progressão rápida mais grave (com uma deterioração no período de um ano e envolvimento do sistema nervoso central) foram excluídos. Com base neste critério, foram incluídos os doentes com formas ligeiras a moderadas da doença, que apresentavam uma gravidade heterogénea com a capacidade de efetuar provas de resistência, uma vasta variabilidade de manifestações clínicas e idade de manifestação da doença.



Os efeitos globais do tratamento foram avaliados nos domínios da farmacodinâmica (redução sérica de oligossacáridos), funcional (prova de subir escadas de três minutos [3MSCT], prova de marcha de seis minutos [6MWT] e capacidade vital forçada (FVC) % prevista) e qualidade de vida (índice de incapacidade pelo questionário de avaliação da saúde em crianças (*childhood health assessment questionnaire* - CHAQ) e dor pelo CHAQ-VAS (escala analógica visual)).

No estudo de referência rhLAMAN-05 de fase 3, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, em grupos paralelos, foram avaliadas a eficácia e segurança de administrações repetidas de velmanase alfa durante 52 semanas, numa dose de 1 mg/kg, administrada semanalmente, por perfusão intravenosa. Foi incluído um total de 25 doentes, incluindo 12 indivíduos pediátricos (intervalo de idades: 6 a 17 anos; média: 10,9 anos) e 13 indivíduos adultos (intervalo de idades: 18 a 35 anos; média: 24,6). Todos os doentes, com exceção de um, não tinham sido tratados previamente com velmanase alfa. No total, 15 doentes (7 crianças e 8 adultos) receberam o tratamento ativo e 10 doentes receberam placebo (5 crianças e 5 adultos). Os resultados (concentração sérica de oligossacáridos, 3MSCT, 6MWT e FVC%) estão apresentados na tabela 2. Demonstrou-se um efeito farmacodinâmico com uma diminuição estatisticamente significativa dos oligossacáridos séricos em comparação com o placebo. Os resultados observados em doentes com menos de 18 anos de idade indicaram uma melhoria. Em doentes com mais de 18 anos de idade foi demonstrada uma estabilização. A melhoria numérica da maioria dos critérios de avaliação clínicos em relação ao placebo (2 a 8%) observada no ano de observação poderá sugerir que a velmanase alfa tem a capacidade de retardar a progressão da doença existente.

**Tabela 2: Resultados do estudo clínico controlado com placebo rhLAMAN-05 (dados originais: rhLAMAN-05)**

Doentes	Tratamento com velmanase alfa durante 12 meses (n=15)		Tratamento com placebo durante 12 meses (n=10)		Velmanase alfa vs. placebo
	Valor real inicial Média (DP)	Alteração absoluta em relação ao valor inicial Média	Valor real inicial Média (DP)	Alteração absoluta em relação ao valor inicial Média	Diferença média ajustada
<b>Concentração sérica de oligossacáridos (µmol/l)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[IC 95%]		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62]
Valor de p					p<0,001
<b>&lt;18 anos<sup>(2)</sup></b>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
<b>≥18 anos<sup>(2)</sup></b>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
<b>3MSCT (degraus/min)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[IC 95%]		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05]
Valor de p					p=0,406
<b>&lt;18 anos<sup>(2)</sup></b>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
<b>≥18 anos<sup>(2)</sup></b>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-

	Tratamento com velmanase alfa durante 12 meses (n=15)		Tratamento com placebo durante 12 meses (n=10)		Velmanase alfa vs. placebo
Doentes	Valor real inicial Média (DP)	Alteração absoluta em relação ao valor inicial Média	Valor real inicial Média (DP)	Alteração absoluta em relação ao valor inicial Média	Diferença média ajustada
<b>6MWT (metros)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[IC 95%]		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46]
Valor de p					p=0,692
<b>&lt;18 anos<sup>(2)</sup></b>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
<b>≥18 anos<sup>(2)</sup></b>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
<b>FVC (% do valor previsto)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[IC 95%]		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60]
Valor de p					p=0,278
<b>&lt;18 anos<sup>(2)</sup></b>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
<b>≥18 anos<sup>(2)</sup></b>	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

<sup>(1)</sup> Para o global: são apresentadas a alteração média ajustada e a diferença média ajustada estimadas pelo modelo ANCOVA.

<sup>(2)</sup> Por idade: são apresentados a média e DP não ajustados.

Investigou-se a eficácia e segurança a longo prazo da velmanase alfa no estudo clínico rhLAMAN-10 de fase 3, não controlado, aberto, em 33 indivíduos (19 crianças e 14 adultos, com 6 a 35 anos no início do tratamento) que participaram anteriormente nos estudos da velmanase alfa. Criou-se uma base de dados integrada através do agrupamento de bases de dados cumulativas de todos os estudos com velmanase alfa. Detetaram-se melhorias estatisticamente significativas nos níveis séricos de oligossacáridos, 3MSCT, função pulmonar, IgG sérica e EQ-5D-5L (dimensões euro da qualidade de vida-5 (*euro quality of life-5 dimensions*)) ao longo do tempo até à última observação (tabela 3). Os efeitos da velmanase alfa foram mais evidentes em doentes com menos de 18 anos de idade.

**Tabela 3: Alteração de critérios de avaliação clínica em relação aos valores iniciais até à última observação no estudo rhLAMAN-10 (dados originais: rhLAMAN-10)**

Parâmetro	Doentes n=33	Valor real inicial Média (DP)	Última observação Alteração em % em relação ao valor inicial (DP)	Valor de p [IC 95%]
<b>Concentração sérica de oligossacáridos (µmol/l)</b>	Global	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
<b>3MSCT (degraus/min)</b>	Global	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
<b>6MWT (metros)</b>	Global	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
<b>FVC (% do valor previsto)</b>	Global	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Os dados sugerem que os efeitos benéficos do tratamento com velmanase alfa diminuem com o aumento da carga da doença e com as infeções respiratórias relacionadas com a doença.

Uma análise da resposta multiparamétrica *post-hoc* dá suporte ao benefício de um tratamento mais longo com a velmanase alfa em 87,9% dos respondedores em, pelo menos, 2 domínios na última observação (tabela 4).

**Tabela 4: Análise da resposta multiparamétrica: Taxas de respondedores com MCID<sup>(1)</sup> em função dos critérios de avaliação e dos domínios (origem dos dados: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)**

Domínio	Critério	Taxas de respondedores		
		Estudo rhLAMAN-05 n=25		Estudo rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 meses	Lamzede 12 meses	Lamzede Última observação
Farmacodinâmica	Oligossacáridos	20,0%	100%	91,0%
<b>Resposta no domínio da farmacodinâmica</b>	<b>Oligossacáridos</b>	<b>20,0%</b>	<b>100%</b>	<b>91,0%</b>
Funcional	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
<b>Resposta no domínio funcional</b>	<b>Combinado</b>	<b>30,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>72,2%</b>
Qualidade de vida	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
<b>Domínio de Qualidade de vida</b>	<b>Combinado</b>	<b>40,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>66,7%</b>
<b>Resposta global</b>	<b>Três domínios</b>	<b>0</b>	<b>13,3%</b>	<b>45,5%</b>
	<b>Dois domínios</b>	<b>30,0%</b>	<b>73,3%</b>	<b>42,4%</b>
	<b>Um domínio</b>	<b>30,0%</b>	<b>13,3%</b>	<b>9,1%</b>
	<b>Nenhum domínio</b>	<b>40,0%</b>	<b>0</b>	<b>3,0%</b>

<sup>(1)</sup> MCID: diferença mínima clinicamente importante

#### População pediátrica

##### Crianças com menos de 6 anos de idade

A utilização de velmanase alfa em crianças com menos de 6 anos de idade é apoiada pela evidência obtida com o estudo clínico rhLAMAN08.

Em termos globais, não houve problemas de segurança com a utilização de velmanase alfa em doentes pediátricos, com menos de 6 anos de idade, com alfa-manosidose. Quatro de 5 doentes desenvolveram anticorpos anti-velmanase alfa durante o estudo e 3 doentes desenvolveram anticorpos neutralizantes/inibidores. Dois doentes (ambos positivos para os anticorpos anti-velmanase alfa) tiveram um total de 12 RRP, todas tratáveis, sem que nenhum acontecimento tivesse levado à descontinuação do tratamento em estudo. Duas RRP foram consideradas graves e resolveram-se no mesmo dia da ocorrência. Quando necessário, utilizou-se pré-medicação antes da perfusão como medida para reduzir ainda mais os riscos relacionados com RRP. A análise da eficácia demonstrou haver uma redução nas concentrações dos oligossacáridos séricos, um aumento dos níveis da IgG e sugeriu uma melhoria da resistência e da audição. A ausência de acumulação de velmanase alfa no estado estacionário e os resultados da segurança/eficácia confirmam que a dose de 1 mg/kg é apropriada em doentes pediátricos (com menos de 6 anos de idade). O estudo sugere haver benefícios com o tratamento precoce com velmanase alfa em crianças com menos de 6 anos de idade.

##### Crianças no grupo etário dos 6 aos 17 anos de idade

A utilização de velmanase alfa no grupo etário dos 6 aos 17 anos é confirmada pela evidência obtida nos estudos clínicos em doentes pediátricos (19 de um total de 33 doentes incluídos nos estudos exploratórios e de referência) e adultos.

## Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não se observaram diferenças farmacocinéticas aparentes relacionadas com o sexo em doentes com a doença alfa-manosidose.

#### Absorção

Lamzede é administrado por perfusão intravenosa. No estado de equilíbrio após a administração semanal de 1 mg/kg de velmanase alfa por perfusão, a concentração plasmática máxima média foi de cerca de 8 µg/ml, tendo a mesma sido atingida ao fim de 1,8 horas após o início da administração, o que corresponde ao tempo de duração médio da perfusão.

#### Distribuição

Como é de prever para uma proteína deste tamanho, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi baixo (0,27 l/kg), indicando uma distribuição limitada ao plasma. A depuração da velmanase alfa do plasma (média de 6,7 ml/h/kg) é consistente com uma captação celular rápida da velmanase alfa através dos recetores da manose.

#### Biotransformação

Prevê-se que a via metabólica da velmanase alfa seja semelhante à de outras proteínas de ocorrência natural que se degradam em pequenos péptidos e, finalmente, em aminoácidos.

#### Eliminação

Após terminar a perfusão, as concentrações plasmáticas de velmanase alfa diminuíram de maneira bifásica com uma semivida de eliminação terminal média de cerca de 30 horas.

#### Linearidade/(não) linearidade

A velmanase alfa exibiu um perfil farmacocinético linear (isto é, de primeira ordem) e a  $C_{max}$  e a AUC aumentaram de forma proporcional à dose com doses que variaram entre 0,8 e 3,2 mg/kg (correspondendo a 25 e 100 unidades/kg).

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal ou hepático*

A velmanase alfa é uma proteína e prevê-se que seja degradada metabolicamente em aminoácidos. As proteínas superiores a 50 000 Da, como a velmanase alfa, não são eliminadas por via renal. Consequentemente, não é de esperar que os compromissos hepático e renal afetem a farmacocinética da velmanase alfa.

##### *Idosos (≥ 65 anos de idade)*

Já que não foram identificados doentes com mais de 41 anos de idade em toda a Europa, não se prevê utilização relevante em doentes idosos.

### População pediátrica

Os dados farmacocinéticos de doentes pediátricos recapitulam os dados da população adulta. Em particular, a ausência de acumulação de velmanase alfa no estado estacionário, bem como os dados da segurança/eficácia, confirmam que a dose de 1 mg/kg também é apropriada em doentes com menos de 6 anos de idade.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade juvenil e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Fosfato dissódico di-hidratado  
Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado  
Manitol (E 421)  
Glicina

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### Solução para perfusão reconstituída

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas a 2 °C - 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não seriam superiores a 24 horas entre 2°C a 8°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar e transportar refrigerado (2°C-8°C). Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis (vidro Tipo I) de 10 ml com uma rolha de borracha bromobutílica, um selo de alumínio e uma cápsula de fecho de destacar de polipropileno.  
Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de velmanase alfa.

Apresentações de 1, 5 ou 10 frascos para injetáveis por caixa.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Lamzede necessita de ser reconstituído e destina-se apenas a perfusão intravenosa. Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

### Instruções de reconstituição e administração

Lamzede deve ser reconstituído e administrado por um profissional de saúde.

Tem de se utilizar uma técnica asséptica durante a preparação. Não se podem utilizar agulhas com filtro durante a preparação.

- a) O número de frascos para injetáveis a ser utilizado deve ser calculado com base no peso de cada doente em particular. A dose recomendada de 1 mg/kg é determinada usando o cálculo seguinte:
- $\text{Peso do doente (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose do doente (em mg)}$ .
  - $\text{Dose do doente (em mg)} \div \text{10 mg/frasco para injetáveis (conteúdo de um frasco para injetáveis)} = \text{número de frascos para injetáveis a reconstituir}$ . Se o número de frascos para injetáveis calculado incluir uma fração, o mesmo deverá ser arredondado para o número inteiro seguinte.
  - Aproximadamente 30 minutos antes da reconstituição, deve retirar-se o número necessário de frascos para injetáveis do frigorífico. Os frascos para injetáveis devem atingir a temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C) antes da reconstituição.

Cada frasco para injetáveis é reconstituído injetando lentamente 5 ml de água para preparações injetáveis ao longo da parede interior de cada frasco para injetáveis. Cada ml de solução reconstituída contém 2 mg de velmanase alfa. Só deve ser administrado o volume que corresponde à dose recomendada.

Exemplo:

- $\text{Peso do doente (44 kg)} \times \text{dose (1 mg/kg)} = \text{dose do doente (44 mg)}$ .
  - $44 \text{ mg} \div \text{10 mg/frasco para injetáveis} = 4,4 \text{ frascos para injetáveis}$ ; por conseguinte, devem ser reconstituídos 5 frascos para injetáveis.
  - Do volume reconstituído total, só devem ser administrados 22 ml (correspondendo a 44 mg).
- b) O pó deve ser reconstituído no frasco para injetáveis por adição lenta gota-a-gota da água para preparações injetáveis ao longo da parede interior do frasco para injetáveis e não diretamente sobre o pó liofilizado. Deve evitar-se a expulsão enérgica da água para preparações injetáveis da seringa sobre o pó a fim de minimizar a formação de espuma. Os frascos para injetáveis reconstituídos devem permanecer na mesa durante cerca de 5-10 minutos. Em seguida, cada frasco para injetáveis deve ser inclinado e rolado suavemente durante 15-20 segundos para melhorar o processo de dissolução. O frasco para injetáveis não deve ser invertido, rodado vigorosamente ou agitado.
- c) Após a reconstituição, deve efetuar-se imediatamente uma inspeção visual da solução para deteção de partículas e descoloração. A solução deve estar límpida e **não deve ser utilizada se se observarem partículas opacas ou se a solução estiver descolorida**. Devido à natureza do medicamento, a solução reconstituída pode conter ocasionalmente algumas partículas proteínáceas na forma de filamentos finos brancos ou de fibras translúcidas que serão removidas pelo filtro em linha durante a perfusão (ver ponto e).
- d) A solução reconstituída é extraída lentamente de cada frasco para injetáveis com cuidado para evitar a formação de espuma na seringa. Se o volume da solução exceder a capacidade de uma seringa, deverá ser preparado o número necessário de seringas para substituir rapidamente a seringa durante a perfusão.

- e) A solução reconstituída deve ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com uma bomba e um filtro em linha de 0,22  $\mu\text{m}$ , com baixa ligação às proteínas. O volume total de perfusão é determinado pelo peso do doente e deve ser administrado durante um mínimo de 50 minutos. Recomenda-se utilizar sempre a mesma diluição (2 mg/ml). No caso de doentes com um peso inferior a 18 kg, e aos quais serão administrados menos de 9 ml de solução reconstituída, a taxa de perfusão deverá ser calculada de modo a que o tempo de perfusão seja  $\geq 50$  minutos. A taxa de perfusão máxima é de 25 ml/hora (ver secção 4.2). O tempo de perfusão pode ser calculado com base na tabela seguinte:

Peso do doente (kg)	Dose (ml)	Taxa de perfusão máxima (ml/h)	Tempo de perfusão mínimo (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

Peso do doente (kg)	Dose (ml)	Taxa de perfusão máxima (ml/h)	Tempo de perfusão mínimo (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

Peso do doente (kg)	Dose (ml)	Taxa de perfusão máxima (ml/h)	Tempo de perfusão mínimo (min)
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

Peso do doente (kg)	Dose (ml)	Taxa de perfusão máxima (ml/h)	Tempo de perfusão mínimo (min)
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) Quando a última seringa estiver vazia, a seringa da dose é substituída por uma seringa de 20 ml cheia com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). Deve administrar-se um volume de 10 ml de solução de cloreto de sódio através do sistema de perfusão para perfundir a fração restante de Lamzede na linha do doente.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de março de 2018  
Data da última renovação:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização de Lamzede em ambiente domiciliário em cada Estado Membro, o Titular da AIM deve acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro em que Lamzede é comercializado, todos os profissionais de saúde passíveis de prescrever Lamzede recebem o seguinte pacote educacional, que inclui “Um guia para profissionais de saúde que tratam doentes com alfa-manosidose (Guia do profissional de saúde)”.

**Material educacional para profissionais de saúde:**

Os materiais educacionais para profissionais de saúde incluem os seguintes elementos:

- Guia do profissional de saúde
- Resumo das Características do Medicamento

**Guia do profissional de saúde:**

Para minimizar o risco de reações de hipersensibilidade e erros de medicação no caso de perfusão em casa, o Guia do profissional de saúde contém a seguinte informação de segurança fundamental para auxiliar os profissionais de saúde (que prescrevem e/ou administram Lamzede) na gestão dos doentes que recebem Lamzede em ambiente domiciliário:

**Informação para profissionais de saúde que prescrevem LAMZEDE:**

- Informação sobre o risco de erros de medicação potencialmente relacionados com a utilização de Lamzede em ambiente domiciliário.
- Critérios para determinar a elegibilidade para a perfusão em casa.
- Informação sobre a necessidade de fornecer materiais direcionados para o doente a todos os doentes que recebem perfusões de Lamzede em casa.

**Informação para profissionais de saúde que administram LAMZEDE:**

- Informação sobre o risco de erros de medicação potencialmente relacionados com a utilização de Lamzede em ambiente domiciliário, com foco nas medidas necessárias para prevenir os erros de medicação que podem ocorrer em ambiente domiciliário.
- Informação sobre o risco de reações de hipersensibilidade, incluindo os sinais e sintomas de hipersensibilidade e as medidas recomendadas quando estes ocorrem.
- Informação sobre a preparação e administração da perfusão de Lamzede.
- Informação sobre a necessidade de fornecer materiais direcionados para o doente a todos os doentes que recebem perfusões de Lamzede em casa.

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
A fim de obter dados a longo prazo sobre a eficácia e segurança do tratamento com Lamzede e de caracterizar toda a população alfa-manosidose, incluindo a variabilidade da manifestação clínica, progressão e história natural, pede-se ao titular da AIM que apresente os resultados de um estudo baseado numa fonte adequada de dados obtidos de um registo de doentes com alfa-manosidose.	Os relatórios anuais serão apresentados como parte da reavaliação anual.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lamzede 10 mg pó para solução para perfusão  
velmanase alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis contém 10 mg de velmanase alfa.  
Após reconstituição, um ml da solução contém 2 mg de velmanase alfa (10 mg/5 ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado  
Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado  
Manitol  
Glicina  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis  
5 frascos para injetáveis  
10 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar refrigerado.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a solução reconstituída deve ser conservada num frigorífico durante um período máximo de 24 horas.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Lamzede 10 mg pó para solução para perfusão  
velmanase alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 mg

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Lamzede 10 mg pó para solução para perfusão velmanase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Lamzede e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Lamzede
3. Como utilizar Lamzede
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lamzede
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Lamzede e para que é utilizado**

Lamzede contém a substância ativa velmanase alfa, que pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como terapêuticas de substituição enzimática. É utilizado para tratar doentes com doença alfa-manosidose ligeira a moderada. É administrado para o tratamento dos sintomas não neurológicos da doença.

A doença alfa-manosidose é uma doença genética rara causada pela falta de uma enzima designada alfa-manosidase, que é necessária para degradar certos compostos de açúcar (chamados “oligosacáridos ricos em manose”) no corpo. Nos casos em que esta enzima está em falta ou em que a mesma não funciona corretamente, estes compostos de açúcar acumulam no interior das células, causando os sinais e sintomas da doença. As manifestações habituais da doença incluem características faciais distintas, atraso mental, dificuldade em controlar os movimentos, dificuldade em ouvir e falar, infeções frequentes, problemas no esqueleto, dor e fraqueza musculares.

A velmanase alfa foi concebida para substituir a falta da enzima em doentes com a doença alfa-manosidose.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Lamzede**

##### **Não utilize Lamzede**

- se tem alergia à velmanase alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de Lamzede ser utilizado.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade com a administração de Lamzede. Habitualmente, estas reações aparecem durante ou pouco tempo depois da perfusão e podem manifestar-se com diversos sintomas, tais como reações na pele localizadas ou difusas, sintomas gastrointestinais ou inchaço da garganta, face, lábios ou língua (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Se a reação de

hipersensibilidade for grave, recomenda-se a descontinuação imediata de Lamzede, devendo ser seguidas as práticas médicas atuais para o tratamento de emergência. As reações de hipersensibilidade menos graves poderão ser controladas através da interrupção temporária da perfusão ou da diminuição da taxa de perfusão. O médico poderá levar em consideração a administração de medicamentos utilizados para tratar alergias.

Se for tratado com Lamzede, pode ter um efeito secundário durante ou imediatamente depois da administração gota-a-gota (perfusão) utilizada para administrar o medicamento (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Este efeito é conhecido por **reação relacionada com a perfusão** e, por vezes, pode ser grave.

- O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação durante uma hora ou mais após a perfusão, quanto a reações relacionadas com a perfusão.
- As reações relacionadas com a perfusão incluem tonturas, dores de cabeça, náuseas, tensão arterial baixa, cansaço e febre. **Tem de informar imediatamente o seu médico** se tiver uma reação relacionada com a perfusão.
- Se tiver uma reação relacionada com a perfusão poderão ser-lhe administrados outros medicamentos para tratar ou ajudar a evitar futuras reações. Estes medicamentos podem incluir medicamentos utilizados para tratar alergias (anti-histamínicos), medicamentos utilizados para tratar a febre (antipiréticos) e medicamentos para controlar a inflamação (corticosteroides).
- Se a reação relacionada com a perfusão for grave, o seu médico interromperá imediatamente a perfusão e começará a administrar-lhe o tratamento médico adequado.
- Se as reações relacionadas com a perfusão forem graves e/ou houver uma perda do efeito deste medicamento, o seu médico efetuará uma análise ao sangue para verificar se existem anticorpos que poderão afetar o resultado do seu tratamento.
- Na maioria das vezes ainda lhe pode ser administrado Lamzede mesmo que tenha uma reação relacionada com a perfusão.

Os anticorpos poderão desempenhar um papel nas reações de hipersensibilidade e nas reações relacionadas com a perfusão observadas com a utilização de Lamzede. Embora 24% dos doentes tenham desenvolvido anticorpos contra Lamzede durante o seu desenvolvimento clínico, não foi encontrada uma correlação clara entre os títulos de anticorpos e a redução da eficácia ou a ocorrência de reações de hipersensibilidade.

### **Outros medicamentos e Lamzede**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Não deve tomar **este medicamento** durante a gravidez, **a menos** que o seu médico lhe diga que é claramente necessário. O seu médico irá conversar consigo sobre este assunto.

Desconhece-se se a velmanase alfa passa para o leite humano. Lamzede pode ser utilizado durante a amamentação, uma vez que a velmanase alfa não vai ser absorvida pela criança amamentada.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Lamzede sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **Lamzede contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 3. Como utilizar Lamzede

Este medicamento só pode ser utilizado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da alfa-manosidose ou de outras doenças semelhantes e só deve ser administrado por um profissional de saúde.

Lamzede é utilizado exclusivamente sob a supervisão de um médico familiarizado com o tratamento da alfa-manosidose. O seu médico pode aconselhar para que seja tratado em casa, desde que cumpra determinados critérios. Se gostaria de ser tratado em casa, consulte o seu médico.

#### **Dose**

A dose recomendada de Lamzede é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez por semana.

#### **Utilização em crianças e adolescentes**

Lamzede pode ser administrado a crianças e adolescentes na mesma dose e frequência dos adultos.

#### **Administração**

Lamzede é fornecido num frasco para injetáveis na forma de um pó para perfusão que será preparado com água para preparações injetáveis antes de ser administrado.

Uma vez preparado, o medicamento será administrado através de uma bomba de perfusão (gota-a-gota) numa veia, durante um período de, pelo menos, 50 minutos, sob a supervisão do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maior parte dos efeitos indesejáveis ocorrem durante a perfusão ou pouco depois desta (“reação relacionada com a perfusão”, ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Enquanto estiver em tratamento com Lamzede, pode ter algumas das seguintes reações:

#### **Efeitos indesejáveis graves**

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- perda de consciência (desmaio, o qual pode ser precedido por uma sensação de tonturas, atordoamento ou confusão)
- insuficiência renal aguda (problemas de rins que podem ser identificados por retenção de líquidos, inchaço das pernas, tornozelos ou pés, sonolência, falta de ar ou cansaço)
- hipersensibilidade e reação alérgica grave (os sintomas incluem comichão localizada ou difusa na pele, tonturas, dificuldade em respirar, dor no peito, arrepios, febre, sintomas gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia ou dor intestinal, inchaço da garganta, face, lábios ou língua).

**Se tiver qualquer efeito indesejável como estes, informe imediatamente o seu médico.**

#### **Outros efeitos indesejáveis**

Efeitos indesejáveis **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- diarreia
- aumento de peso
- febre/temperatura do corpo aumentada

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- batimento lento do coração (bradicardia)
- coloração azulada da pele e dos lábios (cianose)
- comportamento psicótico (doença mental com alucinações, dificuldade em pensar claramente e compreender a realidade, ansiedade), dificuldade em adormecer
- estado de confusão, desmaio, tremores, tonturas, dores de cabeça
- dor intestinal (abdominal), irritação do estômago causada pelos ácidos digestivos (gastrite de refluxo), náuseas, vômitos
- dor no local em que a perfusão é administrada, arrepios, sensação de calor, mal-estar, cansaço (fadiga)
- erupções na pele (urticária), aumento da transpiração (hiperidrose)
- sangramento do nariz
- dor nas articulações, dor de costas, rigidez das articulações, dor nos músculos, dor nas extremidades (mãos, pés)
- irritação dos olhos, inchaço das pálpebras (edema palpebral), vermelhidão dos olhos
- aumento do apetite

Efeitos indesejáveis – **frequência desconhecida** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- infecção da parede interna do saco que rodeia o coração (endocardite)
- furúnculo
- infecção causada por uma bactéria chamada *Staphylococcus*
- diminuição do apetite
- agitação, incontinência das fezes, nervosismo
- incapacidade de coordenar os movimentos dos músculos
- sonolência
- aumento da lacrimação
- surdez
- insuficiência da válvula aórtica (um problema do coração, no qual a válvula aórtica não fecha completamente)
- batimento do coração rápido e/ou acelerado
- tensão arterial baixa
- fragilidade dos vasos sanguíneos
- dor orofaríngea
- pieira
- dor ao engolir
- vermelhidão da pele
- inchaço das articulações, calor nas articulações
- fraqueza muscular

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Lamzede**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após “EXP/VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C-8°C). Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a solução reconstituída pode ser conservada durante um período máximo de 24 horas entre 2°C e 8°C.

Este medicamento não pode ser utilizado se a solução reconstituída contiver **partículas opacas ou apresentar alteração da cor**.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Lamzede**

- A substância ativa é a velmanase alfa.  
Um frasco para injetáveis contém 10 mg de velmanase alfa.  
Após reconstituição, um ml da solução contém 2 mg de velmanase alfa (10 mg/5 ml).
- Os outros componentes são: fosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado (ver secção 2 “Lamzede contém sódio”), manitol (E 421) e glicina.

### **Qual o aspeto de Lamzede e conteúdo da embalagem**

Lamzede é um pó branco a esbranquiçado para solução para perfusão, fornecido num frasco para injetáveis de vidro.

Cada caixa contém 1, 5 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**



Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Lamzede necessita de ser reconstituído e destina-se apenas a perfusão intravenosa. Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

### Instruções de reconstituição e administração

Lamzede deve ser reconstituído e administrado por um profissional de saúde.

Tem de se utilizar uma técnica asséptica durante a preparação. Não se podem utilizar agulhas com filtro durante a preparação.

a) O número de frascos para injetáveis a ser utilizado deve ser calculado com base no peso de cada doente em particular. A dose recomendada de 1 mg/kg é determinada usando o cálculo seguinte:

- $\text{Peso do doente (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose do doente (em mg)}$ .
- Dose do doente (em mg) dividida por 10 mg/frasco para injetáveis (conteúdo de um frasco para injetáveis) = número de frascos para injetáveis a reconstituir. Se o número de frascos para injetáveis calculado incluir uma fração, o mesmo deverá ser arredondado para o número inteiro seguinte.
- Aproximadamente 30 minutos antes da reconstituição, deve retirar-se o número necessário de frascos para injetáveis do frigorífico. Os frascos para injetáveis devem atingir a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C) antes da reconstituição.

Cada frasco para injetáveis é reconstituído injetando lentamente 5 ml de água para preparações injetáveis ao longo da parede interior de cada frasco para injetáveis. Cada ml de solução reconstituída contém 2 mg de velmanase alfa. Só deve ser administrado o volume que corresponde à dose recomendada.

Exemplo:

- $\text{Peso do doente (44 kg)} \times \text{dose (1 mg/kg)} = \text{dose do doente (44 mg)}$ .
- 44 mg divididos por 10 mg/frasco para injetáveis = 4,4 frascos para injetáveis; por conseguinte, devem ser reconstituídos 5 frascos para injetáveis.
- Do volume reconstituído total, só devem ser administrados 22 ml (correspondendo a 44 mg).

b) O pó deve ser reconstituído no frasco para injetáveis por adição lenta gota-a-gota da água para preparações injetáveis ao longo da parede interior do frasco para injetáveis e não diretamente sobre o pó liofilizado. Deve evitar-se a expulsão enérgica da água para preparações injetáveis da seringa sobre o pó a fim de minimizar a formação de espuma. Os frascos para injetáveis reconstituídos devem permanecer na mesa durante cerca de 5-10 minutos. Em seguida, cada frasco para injetáveis deve ser inclinado e rolado suavemente durante 15-20 segundos para melhorar o processo de dissolução. O frasco para injetáveis não deve ser invertido, rodado vigorosamente ou agitado.

- c) Após a reconstituição, deve efetuar-se imediatamente uma inspeção visual da solução para deteção de partículas e descoloração. A solução deve estar límpida e **não deve ser utilizada se se observarem partículas opacas ou se a solução estiver descolorida**. Devido à natureza do medicamento, a solução reconstituída pode conter ocasionalmente algumas partículas proteináceas na forma de filamentos finos brancos ou de fibras translúcidas que serão removidas pelo filtro em linha durante a perfusão (ver ponto e).
- d) A solução reconstituída é extraída lentamente de cada frasco para injetáveis com cuidado para evitar a formação de espuma na seringa. Se o volume da solução exceder a capacidade de uma seringa, deverá ser preparado o número necessário de seringas para substituir rapidamente a seringa durante a perfusão.
- e) A solução reconstituída deve ser administrada utilizando um conjunto de perfusão equipado com uma bomba e um filtro em linha de 0,22 µm, com baixa ligação às proteínas. O volume total de perfusão é determinado pelo peso do doente e deve ser administrado durante um mínimo de 50 minutos. Recomenda-se utilizar sempre a mesma diluição (2 mg/ml). No caso de doentes com um peso inferior a 18 kg, e aos quais serão administrados menos de 9 ml de solução reconstituída, a taxa de perfusão deverá ser calculada de modo a que o tempo de perfusão seja  $\geq 50$  minutos. A taxa de perfusão máxima é de 25 ml/hora. O tempo de perfusão pode ser calculado com base na tabela seguinte:

Peso do doente (kg)	Dose (ml)	Taxa de perfusão máxima (ml/h)	Tempo de perfusão mínimo (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

Peso do doente (kg)	Dose (ml)	Taxa de perfusão máxima (ml/h)	Tempo de perfusão mínimo (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

Peso do doente (kg)	Dose (ml)	Taxa de perfusão máxima (ml/h)	Tempo de perfusão mínimo (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

Peso do doente (kg)	Dose (ml)	Taxa de perfusão máxima (ml/h)	Tempo de perfusão mínimo (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) Quando a última seringa estiver vazia, a seringa da dose é substituída por uma seringa de 20 ml cheia com uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). Deve administrar-se um volume de 10 ml de solução de cloreto de sódio através do sistema de perfusão para perfundir a fração restante de Lamzede na linha do doente.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.