

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lamzedo 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un flacon conține velmanază alfa\* 10 mg.

După reconstituire, un ml de soluție conține velmanază alfa 2 mg (10 mg/5 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

\*Velmanaza alfa este produsă în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC), utilizând tehnologia ADN-ului recombinant.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată. Vezi pct. 4.4 și 5.1.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituție enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Lamzedo trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, care poate aborda TSE și urgențele medicale.

#### Doze

Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg de greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată.

Trebuie evaluate periodic efectele tratamentului cu velmanază alfa și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului în cazurile în care nu se observă beneficii clare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu sunt disponibile date și nu prezintă utilizare relevantă la pacienți vârstnici.

### *Insuficiență renală sau hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

### *Copii și adolescenți*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți.

### Mod de administrare

Numai pentru administrare prin perfuzie intravenoasă.

### Instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede. Soluția nu trebuie utilizată dacă se observă particule opace sau modificări de culoare (vezi pct. 6.6).

Soluția de Lamzede reconstituită trebuie administrată utilizând un set de perfuzie echipat cu o pompă și un filtru de 0,22 μm montat în linie, cu legare redusă de proteine. Durata perfuziei trebuie calculată individual, luând în considerare viteza maximă de perfuzare de 25 ml/oră, pentru a se ține sub control încărcarea cu proteine. Durata perfuziei trebuie să fie de minim 50 minute. Poate fi recomandată o viteză de perfuzare mai redusă atunci când este adecvat din punct de vedere clinic, conform opiniei medicului, de exemplu la începutul tratamentului sau în cazul unor reacții anterioare asociate perfuziei (RAP).

Pentru calcularea vitezei de perfuzare și a duratei perfuziei în funcție de greutatea corporală, vezi tabelul de la pct. 6.6.

Pacientul trebuie ținut sub observație pentru depistarea RAP timp de cel puțin o oră după administrarea perfuziei, în funcție de afecțiunile clinice și de opinia medicului. Pentru instrucțiuni suplimentare, vezi pct. 4.4.

### Perfuzie la domiciliu

Perfuzia cu Lamzede la domiciliu poate fi avută în vedere la pacienții care tolerează bine perfuziile. Decizia de a trece pacientul la perfuzie la domiciliu trebuie luată după evaluarea efectuată de către medicul curant și la recomandarea acestuia. Pacienții care manifestă în timpul perfuziei la domiciliu reacții asociate perfuziei, inclusiv reacții de hipersensibilitate sau reacții anafilactice, trebuie să **reducă imediat viteza de perfuzare sau să oprească procesul de administrare a perfuziei**, ținând cont de severitatea reacției și să solicite sfatul unui profesionist din domeniul sănătății. Doza și viteza de perfuzare la domiciliu trebuie să rămână aceleași ca cele utilizate în spital; acestea pot fi modificate numai sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății și a medicului curant.

Înainte de începerea perfuziei la domiciliu, medicul curant și/sau asistenta medicală trebuie să ofere pacientului și/sau persoanei care are grijă de pacient o instruire adecvată.

## **4.3 Contraindicații**

Reacție alergică severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

## Aspecte generale privind tratamentul

Având în vedere că acumularea leziunilor la nivelul organelor țintă progresează în timp, este mai dificil ca tratamentul să contribuie la remiterea leziunilor sau să ducă la ameliorări. Similar altor terapii de substituție enzimatică, velmanaza alfa nu traversează bariera hematoencefalică. Medicul curant trebuie să ia în considerare faptul că administrarea de velmanază alfa nu are efecte asupra complicațiilor ireversibile (adică deformările scheletice, disostoza multiplă, manifestările neurologice și afectarea funcției cognitive).

## Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate la pacienții din studiile clinice. Trebuie să fie disponibilă rapid asistență medicală adecvată atunci când se administrează velmanază alfa. Dacă apar reacții alergice severe sau de tip anafilactic, se recomandă întreruperea imediată a administrării de velmanază alfa și trebuie urmate standardele medicale recomandate și actuale pentru tratamentul de urgență.

## Reacție asociată perfuziei

Administrarea de velmanază alfa poate duce la RAP, incluzând reacție anafilactoidă (vezi pct. 4.8). RAP observate în studiile clinice efectuate cu velmanază alfa au fost caracterizate prin debutul rapid al simptomelor și au fost de severitate ușoară până la moderată.

Abordarea terapeutică a RAP trebuie să se bazeze pe severitatea reacției și include încetinirea vitezei de perfuzare, tratament cu medicamente cum sunt antihistaminicele, antipireticele și/sau corticosteroizii și/sau oprirea și reluarea tratamentului cu o durată crescută a perfuziei. Pretratamentul cu antihistaminice și/sau corticosteroizi poate preveni reacțiile ulterioare la persoanele la care a fost necesar tratament simptomatic. Majorității pacienților nu li s-a administrat premedicație de rutină înainte de administrarea perfuziei cu velmanază alfa în timpul studiilor clinice.

În cazul în care apar simptome cum sunt angioedemul (umflare a limbii sau gâtului), obstrucția căilor respiratorii superioare sau hipotensiunea arterială în timpul perfuziei sau imediat după administrarea acesteia, trebuie suspectată anafilaxia sau o reacție anafilactoidă. În acest caz trebuie luat în considerare ca adecvat tratamentul cu un antihistaminic și corticosteroizi. În cazurile cele mai severe trebuie respectate standardele medicale actuale pentru tratamentul de urgență.

Pacientul trebuie ținut sub observație pentru depistarea RAP timp de o oră sau mai mult de la administrarea perfuziei, în funcție de opinia medicului curant.

## Imunogenitate

Anticorpilor pot deține un rol în apariția reacțiilor asociate tratamentului observate la utilizarea de velmanază alfa. În vederea evaluării suplimentare a acestei relații, în cazurile de apariție a RAP severe sau de absență sau pierdere a efectului tratamentului, pacienții trebuie testați pentru depistarea prezenței anticorpilor anti-velmanază alfa. În cazul în care starea pacientului se deteriorează în timpul TSE, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului.

Există un potențial de imunogenitate.

În cadrul studiilor clinice exploratorii și pivot, la orice moment de evaluare sub tratament, la 8 pacienți din 33 (24%) au apărut anticorpi anti-velmanază alfa, din clasa IgG.

În cadrul unui studiu clinic pediatric efectuat la pacienți cu vârsta sub 6 ani, 4 pacienți din 5 (80%) au prezentat anticorpi din clasa IgG la velmanaza alfa. În acest studiu, testul de imunogenitate a fost efectuat printr-o metodă diferită, mai sensibilă și, prin urmare, incidența pacienților care dezvoltă anticorpi din clasa IgG la velmanază alfa a fost mai mare, dar nu comparabilă, cu datele din studiile anterioare.

Nu s-a demonstrat nicio corelație clară între titrurile de anticorpi (concentrațiile plasmatice de anticorpi IgG anti-velmanază alfa) și reducerea eficacității sau apariția anafilaxiei sau a altor reacții de hipersensibilitate.

Nu s-a demonstrat că apariția anticorpilor ar afecta eficacitatea sau siguranța clinică.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea velmanazei alfa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Având în vedere că administrarea de velmanază alfa vizează normalizarea valorilor alfa-manozidazei la pacienții cu alfa-manozidoză, Lamzede nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu velmanază alfa.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă velmanaza alfa sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, se consideră că absorbția este minimă în cazul oricărui aport de lapte care conține velmanază alfa la copilul alăptat și, prin urmare, nu se anticipează efecte nedorite. Lamzede poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele velmanazei alfa asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat afectarea fertilității.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Lamzede nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost creșterea în greutate (15%), RAP (13%), diareea (10%), cefaleea (7%), artralgia (7%), creșterea apetitului alimentar (5%) și durerea la nivelul extremităților (5%).

Majoritatea acestor reacții adverse nu au fost grave. RAP includ hipersensibilitate la 3 pacienți și reacție anafilactoidă la 1 pacient. Aceste reacții au fost de intensitate ușoară până la moderată. S-au observat 4 reacții adverse grave în total (pierdere a conștienței la 1 pacient, insuficiență renală acută la 1 pacient, frisoane și hipertermie la 1 pacient). În toate cazurile, pacienții s-au recuperat fără sechele.

## Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse care reflectă expunerea a 38 pacienți, tratați cu velmanază alfa în studiile clinice sunt menționate în tabelul 1 de mai jos. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și de termenul preferat, conform convenției MedDRA privind frecvența. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența este definită ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1: Reacțiile adverse raportate din studiile clinice, studii post-autorizare privind siguranța și raportări spontane la pacienți cu alfa-manozidoză tratați cu velmanază alfa**

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Purtător de infecție bacteriană	Cu frecvență necunoscută
	Endocardită	Cu frecvență necunoscută
	Furuncul	Cu frecvență necunoscută
	Infecție stafilococică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Reacție anafilactoidă <sup>(1)</sup>	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Creștere a apetitului alimentar	Frecvente
	Scădere a apetitului alimentar	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Comportament psihotic	Frecvente
	Insomnie inițială	Frecvente
	Agitație	Cu frecvență necunoscută
	Encoprezis	Cu frecvență necunoscută
	Tulburare psihotică	Cu frecvență necunoscută
	Nervozitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Pierdere a conștienței <sup>(2)</sup>	Frecvente
	Tremur	Frecvente
	Stare de confuzie	Frecvente
	Sincopă	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Ameteală	Frecvente
	Ataxie	Cu frecvență necunoscută
	Tulburare a sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută
Somnolență	Cu frecvență necunoscută	
Tulburări oculare	Edem palpebral	Frecvente
	Iritație oculară	Frecvente
	Hiperemie oculară	Frecvente
	Creștere a secreției lacrimale	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Surditate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Cianoză <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Bradicardie	Frecvente
	Incompetență de valvă aortică	Cu frecvență necunoscută
	Palpitații	Cu frecvență necunoscută
	Tahicardie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
	Fragilitate vasculară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis	Frecvente
	Durere orofaringiană	Cu frecvență necunoscută
	Edem faringian	Cu frecvență necunoscută
	Respirație șuierătoare	Cu frecvență necunoscută

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența</b>
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Vărsături <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Frecvente
	Greață <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
	Gastrită de reflux	Frecvente
	Odinofagie	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Hiperhidroză <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută
	Eritem	Cu frecvență necunoscută
	Erupție cutanată tranzitorie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
	Rigiditate articulară	Frecvente
	Mialgie	Frecvente
	Dorsalgie	Frecvente
	Edem articular	Cu frecvență necunoscută
	Senzație de căldură la nivelul articulațiilor	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală acută <sup>(2)</sup>	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră cu valori mari <sup>(1)</sup>	Foarte frecvente
	Frisoane <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Durere la locul de introducere a cateterului	Frecvente
	Senzație de căldură <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Oboseală	Frecvente
	Stare generală de rău <sup>(1)</sup>	Frecvente
	Astenie	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere în greutate	Foarte frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cefalee asociată procedurii	Frecvente
	Reacție asociată perfuziei	Cu frecvență necunoscută

<sup>(1)</sup> Termenii preferați considerați drept RAP sunt descriși la pct. de mai jos

<sup>(2)</sup> Reacție adversă selectată, descrisă la pct. de mai jos

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Reacție asociată perfuziei*

S-au raportat RAP (incluzând hipersensibilitate, cianoză, greață, vărsături, febră cu valori mari, frisoane, senzație de căldură, stare generală de rău, urticarie, reacție anafilactoidă și hiperhidroză) la 13% dintre pacienți (5 din 38 pacienți) în studiile clinice. Toate au fost ușoare sau moderate ca severitate și 2 au fost raportate ca reacții adverse grave (vezi pct. 5.1). Toate RAP prezentate de pacienți s-au remis.

##### *Insuficiență renală acută*

În cadrul studiilor clinice, un pacient a prezentat insuficiență renală acută, considerată a fi posibil asociată tratamentului de studiu. Insuficiența renală acută a fost de severitate moderată, ducând la întreruperea temporară a tratamentului de studiu și s-a remis complet în decurs de 3 luni. Tratamentul concomitent pe termen lung cu doze mari de ibuprofen a fost reținut pe parcursul apariției evenimentului.

### *Pierdere a conștiinței*

La un pacient s-a raportat un eveniment de pierdere a conștiinței în timpul tratamentului în studiile clinice. Evenimentul a survenit la 8 zile după ultima perfuzie și după 14 luni de tratament. Nu a putut fi exclusă o asociere cu medicamentul testat, în pofida perioadei lungi de la ultima perfuzie până la apariția evenimentului. Pacientul și-a revenit în câteva secunde și a fost transportat la spital, unde i s-a administrat soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și a fost externat după ce a fost ținut sub observație timp de 6 ore.

Pacientul a continuat participarea la studiu fără a i se modifica nivelul dozei.

Nu a fost raportat niciun alt eveniment de pierdere a conștiinței asociat, nici în context clinic, nici după punerea pe piață.

### Copii și adolescenți

#### *Copii cu vârsta sub 6 ani*

În total, s-a administrat velmanază alfa la 5 pacienți cu alfa-manozidoză și vârsta sub 6 ani în cadrul unui studiu clinic. Profilul de siguranță a fost similar celui observat în studiile anterioare, evenimentele adverse având frecvența, tipul și severitatea similare.

#### *Copii din grupa de vârstă cuprinsă în 6 și 17 ani*

Profilul de siguranță al velmanazei alfa în studiile clinice care au inclus copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la pacienți adulți. În mod global, 58% dintre pacienții (19 din 33) cu alfa-manozidoză cărora li s-a administrat velmanază alfa în studiile clinice au avut vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani la începutul studiului.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență privind supradozajul cu velmanază alfa. Doza maximă de velmanază alfa în studiile clinice a fost reprezentată de o administrare unică a 100 unități/kg (ceea ce corespunde cu aproximativ 3,2 mg/kg). În timpul perfuziei cu această doză crescută, la un pacient s-a observat febră de intensitate ușoară și durată scurtă (5 ore). Nu s-a administrat niciun tratament.

Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4 și 4.8.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte produse destinate tractului digestiv și metabolismului, enzime, codul ATC: A16AB15.

#### Mecanism de acțiune

Velmanaza alfa, substanța activă din Lamzede, este o formă recombinantă de alfa-manozidază umană. Secvența de aminoacizi a proteinei monomerice este identică cu cea a enzimei umane endogene, alfa-manozidază.

Velmanaza alfa are scopul de a completa sau înlocui alfa-manozidaza endogenă, o enzimă care catalizează degradarea secvențială a oligozaharidelor hibride și complexe cu conținut crescut de manoză de la nivelul lizozomului, reducând cantitatea de oligozaharide cu conținut crescut de manoză acumulate.



## Eficacitate și siguranță clinică

Un total de 33 pacienți înrolați în studii exploratorii și pivot (20 bărbați și 13 femei, cu vârsta de la 6 până la 35 ani) au fost expuși la velmanază alfa în cinci studii clinice. Pacienții au fost diagnosticați pe baza activității alfa-manozidazei <10% din activitatea normală la nivelul leucocitelor din sânge. Au fost excluși pacienții cu fenotip asociat cu boala cea mai severă, cu evoluție rapidă (cu deteriorare în decurs de un an și implicare a sistemului nervos central). Pe baza acestor criterii, au fost înrolați pacienți cu boală ușoară până la moderată, prezentând severitate eterogenă, cu capacitatea de a efectua teste de duranță, cu variabilitate amplă a manifestărilor clinice și a vârstei de debut.

Efectele globale ale tratamentului au fost evaluate în domeniul farmacodinamicii (reducerea concentrației serice a oligozaharidelor), în domeniul funcțional (testul de urcare a scării cu durata de trei minute (3MSCT), testul de mers cu durata de șase minute (6MWT) și procentul de capacitate vitală forțată (CVF%) previzionată) și în domeniul calității vieții (indicele de dizabilitate (ID) la Chestionarul de evaluare a stării de sănătate în copilărie (CHAQ) și CHAQ-VAS - durere (scala vizuală analogică)).

În cadrul studiului rhLAMAN-05 de fază 3, pivot, multicentric, în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, au fost investigate eficacitatea și siguranța administrărilor repetate de velmanază alfa, în decurs de 52 săptămâni, în doză de 1 mg/kg, administrată o dată pe săptămână sub formă de perfuzie intravenoasă. Au fost înrolați în total 25 de pacienți, incluzând 12 subiecți copii și adolescenți (interval de vârstă: 6 până la 17 ani; media: 10,9 ani) și 13 subiecți adulți (interval de vârstă: 18 până la 35 ani; media: 24,6). Toți pacienții, cu excepția unui singur pacient, nu mai fuseseră tratați cu velmanază alfa. În total, tratamentul activ a fost administrat la 15 pacienți (7 copii și adolescenți și 8 adulți), iar la 10 pacienți s-a administrat placebo (5 copii și adolescenți și 5 adulți). Rezultatele (concentrația serică de oligozaharide, 3MSCT, 6MWT și CVF%) sunt prezentate în tabelul 2. S-a demonstrat un efect farmacodinamic cu o scădere semnificativă statistic a concentrației serice de oligozaharide, în comparație cu placebo. Rezultatele observate la pacienții cu vârsta sub 18 ani au indicat o ameliorare. La pacienții cu vârsta peste 18 ani s-a demonstrat o stabilizare. Ameliorarea din punct de vedere numeric a majorității criteriilor finale de evaluare clinică, în comparație cu placebo (2 până la 8%), observată în anul de ținere sub observație, ar putea sugera capacitatea velmanazei alfa de a încetini evoluția existentă a bolii.

**Tabelul 2: Rezultatele din studiul clinic rhLAMAN-05 controlat cu placebo (date sursă: rhLAMAN-05)**

Pacienți	Tratament cu velmanază alfa timp de 12 luni (n=15)		Administrare de placebo timp de 12 luni (n=10)		Velmanază alfa comparativ cu placebo
	Valoarea efectivă la momentul inițial Media (AS)	Modificarea absolută față de valorile inițiale Media	Valoarea efectivă la momentul inițial Media (AS)	Modificarea absolută față de valorile inițiale Media	Diferența ajustată a mediilor
<b>Concentrația serică de oligozaharide (μmol/l)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[Î 95%] valoarea p		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p<0,001
<b>&lt;18 ani<sup>(2)</sup></b>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
<b>≥18 ani<sup>(2)</sup></b>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	

Pacienți	Tratament cu velmanază alfa timp de 12 luni (n=15)		Administrare de placebo timp de 12 luni (n=10)		Velmanază alfa comparativ cu placebo
	Valoarea efectivă la momentul inițial Media (AS)	Modificarea absolută față de valorile inițiale Media	Valoarea efectivă la momentul inițial Media (AS)	Modificarea absolută față de valorile inițiale Media	Diferența ajustată a mediilor
<b>3MSCT (trepte/min)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[Î 95%] valoarea p		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p = 0,406
<b>&lt;18 ani<sup>(2)</sup></b>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
<b>≥18 ani<sup>(2)</sup></b>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
<b>6MWT (metri)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[Î 95%] valoarea p		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p = 0,692
<b>&lt;18 ani<sup>(2)</sup></b>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
<b>≥18 ani<sup>(2)</sup></b>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
<b>CVF (% din valoarea preconizată)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[Î 95%] valoarea p		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p = 0,278
<b>&lt;18 ani<sup>(2)</sup></b>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
<b>≥18 ani<sup>(2)</sup></b>	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

<sup>(1)</sup> Pentru nivelul global: sunt prezentate modificarea ajustată a mediilor și diferența ajustată a mediilor estimate prin modelul ANCOVA

<sup>(2)</sup> După vârstă: sunt prezentate media și AS neajustate.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale velmanazei alfa au fost investigate în studiul clinic rhLAMAN-10 necontrolat, în regim deschis, de fază 3 efectuat la 33 subiecți (19 copii și adolescenți și 14 adulți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 ani la inițierea tratamentului) care participaseră anterior la studii efectuate cu velmanază alfa. A fost creată o bază de date integrată prin gruparea bazelor de date cumulative din toate studiile efectuate cu velmanază alfa. Au fost detectate îmbunătățiri semnificative statistic ale concentrațiilor serice de oligozaharide, 3MSCT, ale funcției pulmonare, ale IgG serice și ale EQ-5D-5L (chestionarul european privind calitatea vieții, cu 5 dimensiuni) în timp, până la ultima observație (tabelul 3). Efectele velmanazei alfa au fost mai evidente la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

**Tabelul 3: Modificarea criteriilor finale clinice de la momentul inițial până la ultima observație în studiul rhLAMAN-10 (date sursă: rhLAMAN-10)**

Parametru	Pacienți n=33	Valoarea efectivă la momentul inițial Media (AS)	Ultima observație Modificarea % față de valorile inițiale (AS)	valoarea p [ÎÎ 95%]
Concentrațiile serice de oligozaharide (μmol/l)	Global	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (trepte/min)	Global	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metri)	Global	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
CVF (% din valoarea preconizată)	Global	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Datele sugerează că efectele benefice ale tratamentului cu velmanază alfa se diminuează pe măsura creșterii încărcării bolii și a infecțiilor respiratorii asociate bolii.

O analiză multiparametrică post-hoc efectuată la subiecții la care s-a obținut un răspuns susține beneficiul tratamentului prelungit cu velmanază alfa la 87,9% dintre subiecții la care s-a obținut un răspuns în cel puțin 2 domenii, la momentul ultimei observări (tabelul 4).

**Tabelul 4: Analiza multiparametrică la subiecții la care s-a obținut un răspuns: procentele subiecților la care s-a obținut un răspuns DMIC<sup>(1)</sup>, în funcție de criteriile finale de evaluare și de domenii (date sursă: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)**

Domeniu	Criteriu	Procente de subiecți la care s-a obținut un răspuns		
		Studiul rhLAMAN-05 n=25		Studiul rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 luni	Lamzede 12 luni	Lamzede Ultima observație
Farmacodinamic	Oligozaharide	20,0%	100%	91,0%
<b>Răspuns în domeniul farmacodinamic</b>	<b>Oligozaharide</b>	<b>20,0%</b>	<b>100%</b>	<b>91,0%</b>
Funcțional	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	CVF (%)	20,0%	33,3%	39,4%
<b>Răspuns în domeniul funcțional</b>	<b>Combinat</b>	<b>30,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>72,7%</b>
Calitatea vieții	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
<b>Domeniul calității vieții</b>	<b>Combinat</b>	<b>40,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>66,7%</b>
<b>Răspuns global</b>	<b>Trei domenii</b>	<b>0</b>	<b>13,3%</b>	<b>45,5%</b>
	<b>Două domenii</b>	<b>30,0%</b>	<b>73,3%</b>	<b>42,4%</b>
	<b>Un domeniu</b>	<b>30,0%</b>	<b>13,3%</b>	<b>9,1%</b>
	<b>Niciun domeniu</b>	<b>40,0%</b>	<b>0</b>	<b>3,0%</b>

<sup>(1)</sup> DMIC: diferența minimă importantă din punct de vedere clinic

## Copii și adolescenți

### Copii cu vârsta sub 6 ani

Utilizarea velmanazei afla la copii cu vârsta sub 6 ani este susținută de dovezile obținute în studiul clinic rhLAMANO8.

În ansamblu, nu au existat probleme de siguranță în urma utilizării velmanazei alfa la pacienții copii cu vârsta sub 6 ani cu alfa-manozidoză. 4 din 5 pacienți au dezvoltat anticorpi anti-velmanază alfa în timpul studiului și 3 pacienți au dezvoltat anticorpi neutralizanți/inhibitori. Doi pacienți (ambii pozitivi pentru anticorpii anti-velmanază alfa) au manifestat un număr total de 12 RAP, toate tratabile, fără niciun eveniment care să ducă la oprirea tratamentului de studiu. Două RAP au fost evaluate drept grave și s-au remis în ziua apariției. S-a utilizat premedicație înaintea perfuziei, acolo unde a fost necesar, drept măsură pentru reducerea suplimentară a riscurilor legate de RAP. Analiza eficacității a demonstrat reducerea concentrațiilor serice de oligozaharide, creșterea nivelurilor IgG și a sugerat îmbunătățirea duranței și a auzului. Lipsa acumulării velmanazei alfa la starea de echilibru și rezultatele privind siguranța/eficacitatea confirmă faptul că doza de 1 mg/kg este adecvată la pacienții pediatrici (cu vârsta sub 6 ani). Studiul sugerează beneficii ale tratamentului timpuriu cu velmanază alfa la copiii cu vârsta sub 6 ani.

### Copii din grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 17 ani

Utilizarea velmanazei afla la grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 17 ani este susținută de dovezi din studiile clinice efectuate la pacienți copii și adolescenți (19 din 33 pacienți înrolați în studii exploratorii și pivot) și adulți.

## Autorizare în condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu au existat diferențe de farmacocinetică aparente în funcție de sex la pacienții cu boala alfa-manozidoză.

### Absorbție

Lamzedo se administrează prin perfuzie intravenoasă. La starea de echilibru, după administrarea o dată pe săptămână a perfuziei cu doza de velmanază alfa 1 mg/kg, concentrația plasmatică maximă medie a fost de aproximativ 8 μg/ml și a fost atinsă la 1,8 ore de la începerea administrării, corespunzător cu durata medie a perfuziei.

### Distribuție

După cum este de așteptat pentru o proteină de această dimensiune, volumul de distribuție la starea de echilibru a fost scăzut (0,27 l/kg), indicând o distribuție limitată la nivel plasmatic. Eliminarea velmanazei alfa din plasmă (media 6,7 ml/oră și kg) este în concordanță cu absorbția celulară rapidă a velmanazei alfa prin intermediul receptorilor de manoză.

### Metabolizare

Se preconizează similaritatea căii metabolice a velmanazei alfa cu cea a altor proteine endogene, care se descompun în peptide mici și în final în aminoacizi.

## Eliminare

La sfârșitul perfuziei, concentrațiile plasmatice de velmanază alfa au scăzut în manieră bifazică, cu un timp mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 ore.

## Liniaritate/Non-liniaritate

Velmanaza alfa a demonstrat un profil farmacocinetic liniar (și anume de primă secvență), iar  $C_{max}$  și ASC au crescut proporțional cu doza, dozele variind de la 0,8 la 3,2 mg/kg (ceea ce corespunde cu 25 și 100 unități/kg).

## Grupe speciale de pacienți

### Insuficiență renală sau hepatică

Velmanaza alfa este o proteină și se preconizează că este descompusă metabolic în aminoacizi. Proteinele mai mari de 50 000 Da, cum este velmanaza alfa, nu se elimină pe cale renală. În consecință, nu se preconizează că insuficiența hepatică și renală ar afecta farmacocinetica velmanazei alfa.

### Vârstnici (cu vârsta $\geq 65$ ani)

Având în vedere că nu au fost identificați pacienți cu vârsta peste 41 ani în Europa, nu se preconizează o utilizare relevantă la pacienții vârstnici.

### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice provenite de la pacienți copii și adolescenți sunt similare datelor provenite de la pacienții adulți. În particular, lipsa acumulării velmanazei alfa la starea de echilibru, precum și datele de siguranță/eficacitate, confirmă că doza de 1 mg/kg este adecvată și la pacienții cu vârsta sub 6 ani.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea juvenilă și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fosfat disodic dihidra  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Manitol (E 421)  
Glicină

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

#### Soluția perfuzabilă reconstituită

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore la 2°C - 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 10 ml (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc bromobutilic, sigiliu din aluminiu și un capac fără filet, detașabil, din polipropilenă.

Fiecare flacon conține velmanază alfa 10 mg.

Mărimi de ambalaj de 1, 5 sau 10 flacoane per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Lamzede necesită reconstituire și este destinat numai administrării prin perfuzie intravenoasă.

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

#### Instrucțiuni pentru reconstituire și administrare

Lamzede trebuie reconstituit și administrat de un profesionist din domeniul sănătății.

În timpul preparării este necesară utilizarea unei tehnici aseptice. În timpul preparării nu trebuie utilizate ace cu filtru.

- a) Numărul de flacoane care trebuie utilizate trebuie calculat în funcție de greutatea fiecărui pacient. Doza recomandată de 1 mg/kg este determinată prin utilizarea următoarei formule de calcul:
- Greutatea pacientului (kg) × doza (mg/kg) = Doza pacientului (în mg).
  - Doza pacientului (în mg) împărțită la 10 mg/flacon (conținutul unui flacon) = numărul de flacoane care trebuie reconstituite. Dacă numărul calculat de flacoane include o fracție, acesta trebuie rotunjit la următorul număr întreg.
  - Numărul necesar de flacoane trebuie scos din frigider cu aproximativ 30 minute înainte de reconstituire. Flacoanele trebuie să ajungă la temperatura ambiantă (între 15°C și 25°C) înainte de reconstituire.

Fiecare flacon este reconstituit prin injectarea lentă a 5 ml de apă pentru preparate injectabile pe peretele interior al fiecărui flacon. Fiecare ml de soluție reconstituită conține 2 mg de velmanază alfa. Trebuie administrat numai volumul corespunzător dozei recomandate.

Exemplu:

- Greutatea pacientului (44 kg) × doza (1 mg/kg) = Doza pacientului (44 mg).
- 44 mg împărțit la 10 mg/flacon = 4,4 flacoane, prin urmare trebuie reconstituite 5 flacoane.
- Din volumul total reconstituit, trebuie administrați numai 22 ml (ceea ce corespunde cu 44 mg).

- b) Pulberea trebuie reconstituită în flacon prin adăugarea lentă, la nivel de picătură, a apei pentru preparate injectabile în interiorul flaconului, jetul fiind îndreptat în jos, nu direct pe pulberea liofilizată. Adăugarea cu presiune a apei pentru preparate injectabile din seringă pe pulbere trebuie evitată, în vederea reducerii la minim a formării de spumă. Flacoanele reconstituite trebuie să fie lăsate pe masă timp de aproximativ 5-10 minute. Ulterior fiecare flacon trebuie înclinat și rotit ușor timp de 15-20 secunde pentru a se accentua procesul de dizolvare. Flaconul nu trebuie răsturnat, mișcat circular sau agitat.
- c) Imediat după reconstituire soluția trebuie examinată vizual pentru depistarea eventualelor particule sau modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și **nu trebuie utilizată dacă se observă particule opace sau modificări de culoare**. Din cauza naturii medicamentului, soluția reconstituită poate conține uneori anumite particule de natură proteică sub forma unor firisoare albe subțiri sau a unor fibre translucide, care vor fi eliminate de filtrul montat în linie în timpul perfuziei (vezi pct. e).
- d) Soluția reconstituită urmează să fie extrasă lent din fiecare flacon, cu precauție, pentru a evita formarea de spumă în seringă. Dacă volumul soluției depășește capacitatea unei seringi, trebuie pregătit numărul necesar de seringi, pentru a înlocui rapid seringă în timpul perfuziei.
- e) Soluția reconstituită trebuie administrată utilizând un set de perfuzie echipat cu o pompă și un filtru de 0,22 μm montat în linie, cu legare redusă de proteine. Volumul total al perfuziei este determinat în funcție de greutatea pacientului și trebuie administrat pe o perioadă de minim 50 minute. Se recomandă să se utilizeze întotdeauna aceeași diluție (2 mg/ml). Pentru pacienții cu greutatea sub 18 kg, cărora li se administrează mai puțin de 9 ml de soluție reconstituită, viteza de perfuzare trebuie calculată astfel încât durata perfuziei să fie ≥50 minute. Viteza maximă de perfuzare este de 25 ml/oră (vezi pct. 4.2). Durata perfuziei poate fi calculată din tabelul următor:

Greutatea pacientului (kg)	Doza (ml)	Viteza maximă de perfuzare (ml/oră)	Durata minimă a perfuziei (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

Greutatea pacientului (kg)	Doza (ml)	Viteza maximă de perfuzare (ml/oră)	Durata minimă a perfuziei (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

Greutatea pacientului (kg)	Doza (ml)	Viteza maximă de perfuzare (ml/oră)	Durata minimă a perfuziei (min)
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Greutatea pacientului (kg)	Doza (ml)	Viteza maximă de perfuzare (ml/oră)	Durata minimă a perfuziei (min)
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- f) Atunci când se golește ultima seringă, seringă de administrare se înlocuiește cu o seringă de cu capacitatea de 20 ml, umplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Trebuie administrat un volum de 10 ml de soluție de clorură de sodiu prin sistemul de perfuzie, pentru a se perfuza pacientului fracțiunea de Lamzedă rămasă pe linie.

#### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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



**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 martie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

## **A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de a utiliza Lamzedo în fiecare stat membru, în contextul administrării la domiciliu, DAPP trebuie să convină împreună cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Lamzede este pus pe piață, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) care se anticipează să prescrie Lamzede li se furnizează următorul pachet educațional care include „Un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacienți cu alfa-manozidoză (Ghidul PDS)”.

#### **Materiale educaționale pentru PDS:**

Materialele educaționale pentru PDS includ următoarele elemente:

- Ghidul PDS
- Rezumatul caracteristicilor produsului

#### **Ghidul PDS:**

Pentru a reduce la minimum riscul de reacții de hipersensibilitate și erori de medicație în contextul administrării perfuziei la domiciliu, Ghidul PDS conține următoarele informații cheie de siguranță pentru a sprijini PDS (care prescriu și/sau administrează Lamzede) în abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează Lamzede la domiciliu:

#### **Informații pentru PDS care prescriu LAMZEDE:**

- Informații despre riscul de erori de medicație potențial legate de utilizarea Lamzede la domiciliu,
- Criterii pentru a stabili eligibilitatea pentru perfuzia la domiciliu,
- Informații cu privire la necesitatea de a furniza materiale pentru pacienți tuturor pacienților cărora li se administrează la domiciliu perfuzii cu Lamzede.

#### **Informații pentru PDS care administrează LAMZEDE:**

- Informații privind riscul de erori de medicație potențial legate de utilizarea Lamzede la domiciliu, cu accent pe acțiunile necesare pentru a preveni erorile de medicație care pot apărea la domiciliu,
- Informații privind riscul de reacții de hipersensibilitate, inclusiv semnele și simptomele de hipersensibilitate și acțiunile recomandate atunci când apar simptome,
- Informații privind prepararea și administrarea perfuziei cu Lamzede,
- Informații privind necesitatea de a furniza materiale pentru pacienți tuturor pacienților cărora li se administrează la domiciliu perfuzii cu Lamzede.

### **E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
Pentru a obține date pe termen lung privind eficacitatea și siguranța tratamentului cu Lamzede și pentru a caracteriza întreaga populație cu alfa-manozidoză, incluzând variabilitatea manifestărilor clinice, progresia și evoluția naturală, DAPP trebuie să depună rezultatele unui studiu bazat pe o sursă adecvată de date provenite dintr-un registru al pacienților cu alfa-manozidoză.	Rapoarte anuale care vor fi depuse ca parte a reevaluării anuale

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lamzede 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă  
velmanază alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon conține velmanază alfa 10 mg.  
După reconstituire, un ml de soluție conține velmanază alfa 2 mg (10 mg / 5 ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Fosfat disodic dihidrat  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Manitol  
Glicină  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon  
5 flacoane  
10 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra și transporta la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu se utilizează imediat, soluția reconstituită trebuie păstrată la frigider pentru cel mult 24 ore.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Lamzedo 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă  
velmanază alfa  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

10 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Lamzede 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă velmanază alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Lamzede și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lamzede
3. Cum să utilizați Lamzede
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lamzede
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Lamzede și pentru ce se utilizează**

Lamzede conține substanța activă velmanază alfa, care aparține unei grupe de medicamente cunoscute drept terapii de substituție enzimatică. Se utilizează pentru a trata pacienții cu boala alfa-manozidoză ușoară până la moderată. Se administrează pentru tratamentul simptomelor non-neurologice ale bolii.

Boala alfa-manozidoză este o tulburare genetică rară, provocată de lipsa unei enzime numite alfa-manozidază, care este necesară pentru descompunerea anumitor compuși de zahăr (numiți „oligozaharide cu conținut crescut de manoză”) în organism. Atunci când această enzimă lipsește sau nu acționează corespunzător, în celulele organismului se acumulează acești compuși de zahăr, care provoacă semnele și simptomele bolii. Manifestările uzuale ale bolii includ caracteristici faciale distinctive, întârziere mintală, dificultăți de control al mișcărilor, dificultăți de auz și vorbire, infecții frecvente, probleme scheletice, durere și slăbiciune musculară.

Velmanaza alfa are scopul de a înlocui enzima deficitară la pacienții cu boala alfa-manozidoză.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lamzede**

##### **Nu utilizați Lamzede**

- dacă sunteți alergic la velmanază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte de a vi se administra Lamzede, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Pot surveni reacții de hipersensibilitate în cazul administrării Lamzede. De regulă, aceste reacții apar în timpul perfuziei sau la scurt timp după aceasta și se pot manifesta prin mai multe simptome, de exemplu reacții localizate sau difuze la nivelul pielii, simptome gastrointestinale sau umflare a gâtului pe interior, a feței, a buzelor sau a limbii (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Dacă reacția de

hipersensibilitate este severă, se recomandă oprirea imediată a administrării Lamzede și trebuie urmate standardele medicale actuale privind tratamentul de urgență. Reacțiile de hipersensibilitate mai puțin severe pot fi abordate prin întreruperea temporară a perfuziei sau prin încetinirea vitezei de perfuzare; medicul poate avea în vedere administrarea de medicamente utilizate pentru tratarea alergiei.

Dacă sunteți tratat cu Lamzede, puteți manifesta o reacție adversă în timpul perfuziei (picurare în venă) utilizate pentru administrarea medicamentului sau imediat după administrarea acesteia (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Aceasta se numește **reacție asociată perfuziei** și poate fi severă uneori.

- Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație timp de o oră sau mai mult după administrarea perfuziei pentru a identifica posibilele reacții asociate perfuziei.
- Reacțiile asociate perfuziei includ amețeală, durere de cap, greață, tensiune arterială mică, oboseală și febră. Dacă manifestați o reacție asociată perfuziei, **trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- Dacă manifestați o reacție asociată perfuziei, vi se pot administra medicamente suplimentare pentru tratarea sau prevenirea reacțiilor viitoare. Aceste medicamente pot include medicamente utilizate pentru tratarea alergiilor (antihistaminice), medicamente utilizate pentru tratarea febrei (antipiretice) și medicamente pentru controlul inflamației (corticosteroidi).
- Dacă reacția asociată perfuziei este severă, medicul dumneavoastră va opri imediat perfuzia și va începe să vă administreze tratament medical adecvat.
- Dacă reacțiile asociate perfuziei sunt severe și/sau medicamentul își pierde efectul, medicul dumneavoastră vă va efectua o analiză de sânge pentru a depista prezența unor anticorpi care pot afecta rezultatul tratamentului.
- De cele mai multe ori vi se poate administra în continuare Lamzede, chiar dacă manifestați o reacție asociată perfuziei.

Anticorpii pot juca un rol în legătură cu reacțiile de hipersensibilitate și asociate perfuziei observate în cazul utilizării Lamzede. Cu toate că 24% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi împotriva Lamzede pe parcursul dezvoltării clinice, nu s-a identificat o corelație clară între titrurile de anticorpi și reducerea eficacității sau apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

### **Lamzede împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a se utiliza acest medicament.

Nu trebuie să luați **acest medicament** în timpul sarcinii **decât dacă** medicul dumneavoastră spune că este absolut necesar. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre acest lucru.

Nu se cunoaște dacă velmanaza alfa trece în laptele matern. Lamzede poate fi utilizat în timpul alăptării, întrucât velmanaza alfa nu va fi absorbită de copilul alăptat.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Lamzede nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Lamzede conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### 3. Cum să utilizați Lamzede

Acest medicament se va utiliza numai sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul alfa-manozidozei sau al altor boli similare și trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Lamzede se utilizează numai sub supravegherea unui medic care are cunoștințe solide în tratamentul alfa-manozidozei. Medicul dumneavoastră vă poate spune că puteți fi tratat la domiciliu, cu condiția să îndepliniți anumite criterii. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă doriți să fiți tratat la domiciliu.

#### Doze

Doza recomandată de Lamzede este de 1 mg/kg de greutate corporală, administrată o dată pe săptămână.

#### Utilizarea la copii și adolescenți

Lamzede poate fi administrat la copii și adolescenți în aceeași doză și cu aceeași frecvență ca la adulți.

#### Administrare

Lamzede este furnizat într-un flacon sub formă de pulbere pentru perfuzie, care va fi reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, înainte de administrare.

După preparare, medicamentul vă va fi administrat printr-o pompă de perfuzie, în venă (picurare în venă), cu o durată de cel puțin 50 minute, sub supravegherea medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cele mai multe reacții adverse apar în timpul perfuziei sau la scurt timp după aceasta („reacție asociată perfuziei”, vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

În timpul tratamentului cu Lamzede puteți manifesta unele dintre următoarele reacții:

#### Reacții adverse grave

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- pierdere a conștienței (leșin, care poate fi precedat de senzație de amețală, dezechilibru sau confuzie)
- insuficiență renală acută (probleme la rinichi, care pot fi recunoscute prin retenție de lichide, umflare la nivelul picioarelor, gleznelor sau labelor picioarelor, moleșeală, dificultăți de respirație sau oboseală)
- reacție de hipersensibilitate și reacție alergică gravă (simptomele includ mâncărime localizată sau difuză pe piele, amețeli, dificultăți la respirație, durere în piept, frisoane, febră, simptome gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile, diareea sau durerea intestinală, umflare a gâtului, feței, buzelor sau limbii)

**Dacă manifestați vreo astfel de reacție adversă, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

#### Alte reacții adverse

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- creștere în greutate
- febră/creștere a temperaturii corpului

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- bătăi lente ale inimii (bradicardie)
- colorație albastră a pielii și a buzelor (cianoză)
- comportament psihotic (boală mintală însoțită de halucinații, dificultăți de a gândi clar și de a înțelege realitatea, anxietate), dificultăți de somn la începutul tratamentului
- stare de confuzie, leșin, tremur, amețeală, durere de cap
- durere intestinală (abdominală), iritație a stomacului provocată de acizii digestivi (gastrită de reflux), greață, vărsături
- durere la locul de administrare a perfuziei, frisoane, senzație de căldură, stare generală de rău, oboseală (fatigabilitate)
- erupții trecătoare pe piele (urticarie), transpirație în exces (hiperhidroză)
- sângerări nazale
- durere articulară, durere de spate, rigiditate articulară, durere musculară, durere la nivelul extremităților (mâini, picioare)
- iritație oculară, umflare a pleoapelor (edem palpebral), înroșire a ochilor
- creșterea a poftei de mâncare

Reacții adverse – **cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- infecție la nivelul peretelui interior al sacului din jurul inimii (endocardită)
- furuncul
- infecție cauzată de o bacterie numită stafilococ
- scădere a poftei de mâncare
- agitație, defecare accidentală, nervozitate
- incapacitate de coordonare a mișcărilor mușchilor
- somnolență
- lacrimație crescută
- surditate
- incompetență de valvă aortică (o afecțiune în care valva aortică nu se închide etanș)
- bătăi rapide ale inimii
- tensiune arterială scăzută
- fragilitate vasculară
- durere orofaringiană
- respirație șuierătoare
- durere la înghițire
- înroșire a pielii
- umflare a articulațiilor, senzație de căldură la nivelul articulațiilor
- slăbiciune

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Lamzede**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu se utilizează imediat, soluția reconstituită poate fi păstrată timp de până la 24 ore la temperaturi de 2°C - 8°C.

Acest medicament nu trebuie utilizat dacă soluția reconstituită conține **particule opace sau prezintă modificări de culoare**.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Lamzede**

- Substanța activă este velmanază alfa.  
Un flacon conține velmanază alfa 10 mg.  
După reconstituire, un ml de soluție conține velmanază alfa 2 mg (10 mg / 5 ml).
- Celelalte componente sunt: fosfat disodic dihidrat, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (vezi pct. 2 „Lamzede conține sodiu”), manitol (E 421) și glicină.

### **Cum arată Lamzede și conținutul ambalajului**

Lamzede este o pulbere pentru soluție perfuzabilă de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon din sticlă.

Fiecare cutie conține 1, 5 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

### **Fabricantul**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

#### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.



## Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

---

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

Lamzede necesită reconstituire și este destinat numai administrării prin perfuzie intravenoasă. Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

### Instrucțiuni pentru reconstituire și administrare

Lamzede trebuie reconstituit și administrat de un profesionist din domeniul sănătății.

În timpul preparării este necesară utilizarea unei tehnici aseptice. În timpul preparării nu trebuie utilizate ace cu filtru.

- a) Numărul de flacoane care trebuie utilizate trebuie calculat în funcție de greutatea fiecărui pacient. Doza recomandată de 1 mg/kg este determinată prin utilizarea următoarei formule de calcul:
- Greutatea pacientului (kg) × doza (mg/kg) = Doza pacientului (în mg).
  - Doza pacientului (în mg) împărțită la 10 mg/flacon (conținutul unui flacon) = numărul de flacoane care trebuie reconstituite. Dacă numărul calculat de flacoane include o fracție, acesta trebuie rotunjit la următorul număr întreg.
  - Numărul necesar de flacoane trebuie scos din frigider cu aproximativ 30 minute înainte de reconstituire. Flacoanele trebuie să ajungă la temperatura ambiantă (între 15°C și 25°C) înainte de reconstituire.

Fiecare flacon este reconstituit prin injectarea lentă a 5 ml de apă pentru preparate injectabile pe peretele interior al fiecărui flacon. Fiecare ml de soluție reconstituită conține 2 mg de velmanază alfa. Trebuie administrat numai volumul corespunzător dozei recomandate.

Exemplu:

- Greutatea pacientului (44 kg) × doza (1 mg/kg) = Doza pacientului (44 mg).
  - 44 mg împărțit la 10 mg/flacon = 4,4 flacoane, prin urmare trebuie reconstituite 5 flacoane.
  - Din volumul total reconstituit, trebuie administrați numai 22 ml (ceea ce corespunde cu 44 mg).
- b) Pulberea trebuie reconstituită în flacon prin adăugarea lentă, la nivel de picătură, a apei pentru preparate injectabile în interiorul flaconului, jetul fiind îndreptat în jos, nu direct pe pulberea liofilizată. Adăugarea cu presiune a apei pentru preparate injectabile din seringă pe pulbere trebuie evitată în vederea reducerii la minim a formării de spumă. Flacoanele reconstituite trebuie să fie lăsate pe masă timp de aproximativ 5-10 minute. Ulterior fiecare flacon trebuie înclinat și rotit ușor timp de 15-20 secunde pentru a se accentua procesul de dizolvare. Flaconul nu trebuie răsturnat, mișcat circular sau agitat.
- c) Imediat după reconstituire soluția trebuie examinată vizual pentru depistarea eventualelor particule sau modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și **nu trebuie utilizată dacă se observă particule opace sau modificări de culoare**. Din cauza naturii medicamentului, soluția reconstituită poate conține uneori anumite particule de natură proteică sub forma unor firioare albe subțiri sau a unor fibre translucide, care vor fi eliminate de filtrul montat în linie în timpul perfuziei (vezi pct. e).
- d) Soluția reconstituită urmează să fie extrasă lent din fiecare flacon, cu precauție, pentru a evita formarea de spumă în seringă. Dacă volumul soluției depășește capacitatea unei seringi, trebuie pregătit numărul necesar de seringi pentru a înlocui rapid seringă în timpul perfuziei.

- e) Soluția reconstituită trebuie administrată utilizând un set de perfuzie echipat cu o pompă și un filtru de 0,22 μm montat în linie, cu legare redusă de proteine.
- Volumul total al perfuziei este determinat în funcție de greutatea pacientului și trebuie administrat pe o perioadă de minim 50 minute. Se recomandă să se utilizeze întotdeauna aceeași diluție (2 mg/ml). Pentru pacienții cu greutatea sub 18 kg, cărora li se administrează mai puțin de 9 ml de soluție reconstituită, viteza de perfuzare trebuie calculată astfel încât durata perfuziei să fie  $\geq 50$  minute. Viteza maximă de perfuzare este de 25 ml/oră. Durata perfuziei poate fi calculată din tabelul următor:

Greutatea pacientului (kg)	Doza (ml)	Viteza maximă de perfuzare (ml/oră)	Durata minimă a perfuziei (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

Greutatea pacientului (kg)	Doza (ml)	Viteza maximă de perfuzare (ml/oră)	Durata minimă a perfuziei (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

Greutatea pacientului (kg)	Doza (ml)	Viteza maximă de perfuzare (ml/oră)	Durata minimă a perfuziei (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

Greutatea pacientului (kg)	Doza (ml)	Viteza maximă de perfuzare (ml/oră)	Durata minimă a perfuziei (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) Atunci când se golește ultima seringă, seringă de administrare se înlocuiește cu o seringă cu capacitatea de 20 ml, umplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Trebuie administrat un volum de 10 ml de soluție de clorură de sodiu prin sistemul de perfuzie, pentru a se perfuza pacientului fracțiunea de Lamzedă rămasă pe linie.

#### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.