

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamzede 10 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 10 mg di velmanase alfa*.

Dopo la ricostituzione, un mL di soluzione contiene 2 mg di velmanase alfa (10 mg/5 mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

*Velmanase alfa è prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese, *Chinese Hamster Ovary*, CHO), con la tecnologia del DNA ricombinante.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento di manifestazioni non neurologiche in pazienti affetti da alfa-mannosidosi da lieve a moderata. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere supervisionata da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da alfa-mannosidosi o nella somministrazione di altre terapie enzimatiche sostitutive (*enzyme replacement therapies*, ERT) nelle malattie da accumulo lisosomiale. Lamzede deve essere somministrato da un operatore sanitario capace di gestire la ERT e le emergenze mediche.

Posologia

Il regime posologico raccomandato è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrato una volta alla settimana tramite infusione endovenosa a velocità controllata.

Gli effetti del trattamento con velmanase alfa vanno periodicamente valutati e va considerata l'interruzione del trattamento nei casi in cui non si osservino benefici evidenti.

Popolazioni speciali

Anziani

Non ci sono dati disponibili e non è descritto un uso specifico nei pazienti anziani.

Compromissione renale o epatica

Nei pazienti con compromissione renale o epatica, non è necessario alcun adattamento della dose.

Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica, non è necessario alcun adattamento della dose.

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso per infusione.

Istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione

La soluzione ricostituita deve essere limpida. Non usare se si osservano particelle opache o in caso di alterazione del colore (vedere paragrafo 6.6).

La soluzione ricostituita di Lamzede deve essere somministrata tramite un set per infusione dotato di una pompa e di un filtro in linea a basso legame proteico da 0,22 µm. La durata dell'infusione deve essere calcolata su base individuale, considerando una velocità massima d'infusione di 25 mL/h per il controllo del carico proteico. La durata minima dell'infusione deve essere di 50 minuti. Una velocità d'infusione più bassa può essere prescritta quando clinicamente appropriato secondo il giudizio del medico, ad es., all'inizio del trattamento o in caso di precedenti reazioni correlate a infusione (*infusion-related reactions*, IRR).

Per il calcolo della velocità d'infusione e del tempo d'infusione, sulla base del peso corporeo, vedere la tabella nel paragrafo 6.6.

Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per le IRR per almeno un'ora dopo l'infusione, a seconda delle condizioni cliniche e del giudizio del medico. Per ulteriori istruzioni, vedere paragrafo 4.4.

Infusione domiciliare

Per i pazienti che tollerano bene le infusioni, è possibile prendere in considerazione la somministrazione delle infusioni di Lamzede a domicilio. La decisione di passare alla somministrazione domiciliare delle infusioni deve essere presa in seguito a valutazione e raccomandazione da parte del medico curante. I pazienti che manifestano reazioni correlate all'infusione, incluse reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattiche, durante l'infusione a domicilio devono immediatamente **ridurre la velocità d'infusione** o **interrompere il processo d'infusione**, in base alla severità della reazione, e rivolgersi a un operatore sanitario. La dose e la velocità d'infusione in caso di somministrazione domiciliare dovranno essere le stesse utilizzate nel contesto ospedaliero e potranno essere modificate solo sotto la supervisione di un operatore sanitario e del medico curante.

Prima di avviare la somministrazione domiciliare delle infusioni, il medico curante e/o l'infermiere dovranno impartire un addestramento adeguato al paziente e/o alla persona che se ne prende cura.

4.3 Controindicazioni

Severa reazione allergica al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Considerazione generale sul trattamento

Poiché l'accumulo e i danni d'organo progrediscono con il tempo, è più difficile riparare i danni con il trattamento o evidenziare miglioramenti. Come con altre terapie enzimatiche sostitutive, velmanase alfa non attraversa la barriera ematoencefalica. Il medico curante deve tenere presente che la somministrazione di velmanase alfa non ha effetti sulle complicanze irreversibili (cioè deformità scheletriche, disostosi multipla, manifestazioni neurologiche e danneggiamento della funzione cognitiva).

Ipersensibilità

Nei pazienti arruolati negli studi clinici sono state osservate reazioni di ipersensibilità. Durante la somministrazione di velmanase alfa deve essere prontamente disponibile un adeguato supporto medico. Qualora si manifestino severe reazioni allergiche o di tipo anafilattico, si raccomanda l'interruzione immediata della somministrazione di velmanase alfa; devono essere inoltre adottate le usuali misure mediche standard per il trattamento d'emergenza.

Reazione correlata a infusione

La somministrazione di velmanase alfa può indurre una IRR, compresa una reazione anafilattoide (vedere paragrafo 4.8). Le IRR osservate negli studi clinici con velmanase alfa erano caratterizzate da un rapido esordio dei sintomi ed erano di severità da lieve a moderata.

Il trattamento delle IRR deve basarsi sulla severità della reazione e comprende la riduzione della velocità d'infusione, il trattamento con medicinali quali antistaminici, antipiretici e/o corticosteroidi e/o l'interruzione e la ripresa del trattamento aumentando il tempo d'infusione. Il pretrattamento con antistaminici e/o corticosteroidi può prevenire ulteriori reazioni nei casi in cui si renda necessario un trattamento sintomatico. Durante gli studi clinici, prima dell'infusione di velmanase alfa, la maggior parte dei pazienti non ha ricevuto alcuna premedicazione di routine.

Qualora si manifestino sintomi quali angioedema (tumefazione di lingua o gola), ostruzione delle vie respiratorie superiori o ipotensione durante o immediatamente dopo l'infusione, deve essere sospettata anafilassi o reazione anafilattoide. In tal caso deve essere considerato appropriato un trattamento con un antistaminico e corticosteroidi. Nei casi più severi vanno adottate le usuali misure mediche standard per il trattamento d'emergenza.

I pazienti vanno tenuti sotto osservazione per le IRR per un'ora o più, dopo l'infusione, secondo il giudizio del medico curante.

Immunogenicità

Gli anticorpi possono svolgere un ruolo nelle reazioni correlate al trattamento osservate con l'uso di velmanase alfa. In caso di comparsa di IRR severe o mancanza o perdita dell'effetto terapeutico, per una ulteriore valutazione della correlazione, i pazienti devono essere sottoposti a test per la presenza di anticorpi anti-velmanase alfa. Se le condizioni del paziente peggiorano durante la ERT, deve essere considerata l'interruzione definitiva del trattamento.

Esiste un rischio di immunogenicità.

Negli studi clinici esplorativi e studi registrativi in qualsiasi momento del trattamento, 8 pazienti su 33 (24%) hanno sviluppato anticorpi della classe IgG diretti contro velmanase alfa.

In uno studio clinico pediatrico condotto in pazienti di età inferiore a 6 anni, 4 pazienti su 5 (80%) hanno sviluppato anticorpi della classe IgG diretti contro velmanase alfa. In questo studio, il test di immunogenicità è stato eseguito con un metodo diverso e più sensibile e, pertanto, l'incidenza di pazienti che hanno sviluppato anticorpi della classe IgG diretti contro velmanase alfa è risultata più alta ma non paragonabile ai dati ricavati dagli studi precedenti.

Non è stata riscontrata alcuna chiara correlazione tra i titoli anticorpali (livello di anticorpi IgG anti-velmanase alfa) e la riduzione dell'efficacia o la comparsa di anafilassi o di altre reazioni di ipersensibilità.

Lo sviluppo di anticorpi non ha mostrato di modificare l'efficacia o la sicurezza clinica.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di velmanase alfa in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Poiché velmanase alfa ha lo scopo di normalizzare l'alfa-mannosidasi nei pazienti affetti da alfa-mannosidosi, Lamzede non è raccomandato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con velmanase alfa.

Allattamento

Non è noto se velmanase alfa o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Tuttavia, è considerato minimo l'assorbimento di velmanase alfa eventualmente ingerita con il latte dal bambino allattato al seno e, pertanto, non si prevedono effetti negativi. Lamzede può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti di velmanase alfa sulla fertilità. Gli studi sugli animali non mostrano evidenze di compromissione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lamzede non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente osservate sono state aumento ponderale (15%), IRR (13%), diarrea (10%), cefalea (7%), artralgia (7%), appetito aumentato (5%) e dolore agli arti (5%).

Queste reazioni avverse sono state per la maggior parte non gravi. Le IRR includono ipersensibilità in 3 pazienti e reazione anafilattoide in 1 paziente. Queste reazioni sono state di intensità da lieve a moderata.

È stato osservato un totale di 4 reazioni avverse gravi (perdita di coscienza in 1 paziente, insufficienza renale acuta in 1 paziente, brividi e ipertermia in 1 paziente). In tutti i casi i pazienti si sono ripresi senza conseguenze.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse relative all'esposizione, negli studi clinici, di 38 pazienti trattati con velmanase alfa, sono elencate in basso nella tabella 1. Le reazioni avverse sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi e al termine preferito secondo la convenzione MedDRA relativa alla frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate in studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzativi e segnalazioni spontanee in pazienti con alfa-mannosidosi trattati con velmanase alfa

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Portatore di malattia batterica	Non nota
	Endocardite	Non nota
	Foruncolo	Non nota
	Infezione da stafilococco	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ⁽¹⁾	Comune
	Reazione anafilattoide ⁽¹⁾	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito aumentato	Comune
	Appetito ridotto	Non nota
Disturbi psichiatrici	Comportamento psicotico	Comune
	Insonnia iniziale	Comune
	Agitazione	Non nota
	Encopresi	Non nota
	Disturbo psicotico	Non nota
	Nervosismo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Perdita di coscienza ⁽²⁾	Comune
	Tremore	Comune
	Stato confusionale	Comune
	Sincope	Comune
	Cefalea	Comune
	Capogiro	Comune
	Atassia	Non nota
	Patologia del sistema nervoso	Non nota
	Sonnolenza	Non nota
Patologie dell'occhio	Edema delle palpebre	Comune
	Irritazione oculare	Comune
	Iperemia oculare	Comune
	Lacrimazione aumentata	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Sordità	Non nota
Patologie cardiache	Cianosi ⁽¹⁾	Comune
	Bradicardia	Comune
	Incompetenza della valvola aortica	Non nota
	Palpitazioni	Non nota
	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non nota
	Fragilità vascolare	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Comune
	Dolore orofaringeo	Non nota
	Edema della faringe	Non nota
	Respiro sibilante	Non nota

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito ⁽¹⁾	Comune
	Dolore addominale superiore	Comune
	Nausea ⁽¹⁾	Comune
	Dolore addominale	Comune
	Gastrite da reflusso	Comune
	Odinofagia	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria ⁽¹⁾	Comune
	Iperidrosi ⁽¹⁾	Comune
	Angioedema	Non nota
	Eritema	Non nota
	Eruzione cutanea	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Comune
	Dolore a un arto	Comune
	Rigidità articolare	Comune
	Mialgia	Comune
	Dolore dorsale	Comune
	Tumefazione articolare	Non nota
	Calore articolare	Non nota
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta ⁽²⁾	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia ⁽¹⁾	Molto comune
	Brividi ⁽¹⁾	Comune
	Dolore in sede di catetere	Comune
	Sensazione di caldo ⁽¹⁾	Comune
	Stanchezza	Comune
	Malessere ⁽¹⁾	Comune
	Astenia	Non nota
Esami diagnostici	Aumento ponderale	Molto comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Cefalea procedurale	Comune
	Reazione correlata a infusione	Non nota

⁽¹⁾ Termini preferiti considerate IRR, come descritto nel paragrafo in basso

⁽²⁾ Reazione avversa selezionata, come descritto nel paragrafo in basso

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazione correlata a infusione

Negli studi clinici, IRR (comprendenti ipersensibilità, cianosi, nausea, vomito, piressia, brividi, sensazione di calore, malessere, orticaria, reazione anafilattoide e iperidrosi), sono state osservate nel 13% dei pazienti (5 pazienti su 38). Tutte erano di severità lieve o moderata e 2 sono state segnalate come reazione avversa grave (vedere paragrafo 5.1). Tutti i pazienti che hanno manifestato IRR non hanno presentato conseguenze.

Insufficienza renale acuta

Negli studi clinici, un paziente ha manifestato una insufficienza renale acuta probabilmente correlata al trattamento dello studio. L'insufficienza renale acuta era di severità moderata, ha reso necessaria un'interruzione temporanea del trattamento in studio e si è risolta completamente entro 3 mesi. È stato osservato un trattamento concomitante a lungo termine con dosi elevate di ibuprofene durante la comparsa dell'evento.

Perdita di coscienza

In un paziente è stato segnalato un episodio di perdita di coscienza durante il trattamento nel corso degli studi clinici. L'evento si è verificato 8 giorni dopo l'ultima infusione, dopo 14 mesi di trattamento. Nonostante il lungo intervallo di tempo trascorso tra l'ultima infusione e l'insorgenza dell'evento, non è stato possibile escludere una correlazione con il farmaco in studio. Il paziente si è ristabilito dopo pochi secondi ed è stato trasportato in ospedale, dove gli è stata somministrata una

soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) ed è stato dimesso dopo un periodo di osservazione di 6 ore. Il paziente ha proseguito lo studio senza modifiche del livello di dose. Non sono stati segnalati altri episodi di perdita di coscienza correlati, né in ambito clinico, né in ambito commerciale.

Popolazione pediatrica

Bambini di età inferiore a 6 anni

Un totale di 5 pazienti di età inferiore a 6 anni con alfa-mannosidosi ha ricevuto velmanase alfa in uno studio clinico. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli studi precedenti e paragonabile per frequenza, tipo e severità degli eventi avversi.

Bambini nella fascia d'età compresa tra 6 e 17 anni

Il profilo di sicurezza di velmanase alfa negli studi clinici che hanno coinvolto bambini e adolescenti è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti. Complessivamente, negli studi clinici, il 58% dei pazienti (19 su 33) con alfa-mannosidosi che hanno ricevuto velmanase alfa, aveva, all'inizio dello studio, un'età compresa tra 6 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcuna esperienza relativa al sovradosaggio di velmanase alfa. Negli studi clinici, la dose massima di velmanase alfa è stata di una somministrazione singola di 100 unità/kg (corrispondente a circa 3,2 mg/kg). Durante l'infusione di questa dose più elevata, in un paziente è stata osservata febbre di intensità lieve e di breve durata (5 ore). Non è stato effettuato alcun trattamento.

Per il trattamento delle reazioni avverse, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per il tratto alimentare e il metabolismo, enzimi.
Codice ATC: A16AB15.

Meccanismo d'azione

Velmanase alfa, il principio attivo di Lamzede, è una forma ricombinante dell'alfa-mannosidasi umana. La sequenza aminoacidica della proteina monomerica è identica a quella dell'enzima umano naturale alfa-mannosidasi.

L'uso di Velmanase alfa deve essere inteso come integrazione o sostituzione dell'alfa-mannosidasi naturale, un enzima che catalizza la degradazione sequenziale degli oligosaccaridi ibridi e complessi, ad alto contenuto di mannosio nel lisosoma, riducendo così l'accumulo di oligosaccaridi ricchi di mannosio.

Efficacia e sicurezza clinica

In cinque studi clinici, un totale di 33 pazienti arruolati negli studi esplorativi e registrativi (20 maschi e 13 femmine, di età compresa tra 6 e 35 anni), è stato esposto a velmanase alfa. I pazienti sono stati diagnosticati sulla base dell'attività dell'alfa-mannosidasi < 10% della normale attività nei leucociti del sangue. Sono stati esclusi i pazienti con il fenotipo più severo a rapida progressione (con peggioramento entro un anno e coinvolgimento del sistema nervoso centrale). Sulla base di questo criterio, sono stati arruolati pazienti con severità della malattia da lieve a moderata, che presentavano un eterogeneo livello di difficoltà relativamente alla capacità di effettuare prove di resistenza e un'ampia variabilità in termini di manifestazioni cliniche ed età di esordio della malattia.

Gli effetti complessivi del trattamento sono stati valutati prendendo in considerazione valori di farmacodinamica (riduzione degli oligosaccaridi nel siero), funzionali (test di salita delle scale di tre minuti (*Three-Minute Stair Climbing Test*, 3MSCT), test del cammino di sei minuti (*Six-Minute Walking Test*, 6MWT) e capacità vitale forzata (*Forced Vital Capacity*, FVC) come % del valore previsto) e di qualità della vita (indice di disabilità (*Disability Index*, DI) nella valutazione del questionario sulla salute infantile (*Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) e scala analogica visiva (*Visual Analogue Scale* CHAQ-VAS) del dolore).

Nello studio fondamentale rhLAMAN-05 di fase 3, multicentrico, condotto in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, sono state studiate l'efficacia e la sicurezza della somministrazione ripetuta di velmanase alfa per 52 settimane a una dose di 1 mg/kg, somministrata settimanalmente per infusione endovenosa. In totale sono stati arruolati 25 pazienti, di cui 12 soggetti pediatrici (intervallo d'età: da 6 a 17 anni; media: 10,9 anni) e 13 soggetti adulti (intervallo d'età: da 18 a 35 anni; media: 24,6). Ad eccezione di uno, tutti i pazienti erano naïve al trattamento con velmanase alfa. In totale, 15 pazienti (7 pediatrici e 8 adulti) hanno ricevuto il trattamento attivo e 10 pazienti hanno ricevuto il placebo (5 pediatrici e 5 adulti). I risultati (concentrazione sierica di oligosaccaridi, 3MSCT, 6MWT e % di FVC) sono riportati nella tabella 2. È stato dimostrato un effetto farmacodinamico con una riduzione, statisticamente significativa, degli oligosaccaridi sierici in confronto al placebo. Nei pazienti di età inferiore a 18 anni, i risultati osservati hanno mostrato un miglioramento. Nei pazienti di età superiore a 18 anni è stata dimostrata una stabilizzazione. Il miglioramento numerico della maggior parte degli *endpoint* clinici in confronto al placebo (dal 2 all'8%), rilevato nell'anno di osservazione, potrebbe essere indicativo della capacità di velmanase alfa di rallentare la progressione della malattia.

Tabella 2: Risultati dello studio clinico rhLAMAN-05 controllato verso placebo (dati di origine: rhLAMAN-05)

Pazienti	Trattamento con velmanase alfa per 12 mesi (n=15)		Trattamento con placebo per 12 mesi (n=10)		Velmanase alfa vs. placebo
	Media del valore basale effettivo (DS)	Media della variazione assoluta rispetto al valore basale	Media del valore basale effettivo (DS)	Media della variazione assoluta rispetto al valore basale	Differenza media aggiustata
Concentrazione sierica di oligosaccaridi (µmol/l)					
Totale⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[IC 95%] valore p		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p< 0,001
< 18 anni⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 anni⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-

Pazienti	Trattamento con velmanase alfa per 12 mesi (n=15)		Trattamento con placebo per 12 mesi (n=10)		Velmanase alfa vs. placebo
	Media del valore basale effettivo (DS)	Media della variazione assoluta rispetto al valore basale	Media del valore basale effettivo (DS)	Media della variazione assoluta rispetto al valore basale	Differenza media aggiustata
3MSCT (passi/min)					
Totale⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[IC 95%] valore p		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p=0,406
< 18 anni⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥ 18 anni⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
6MWT (metri)					
Totale⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[IC 95%] valore p		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p=0,692
< 18 anni⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥ 18 anni⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-
FVC (% del previsto)					
Totale⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[IC 95%] valore p		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p=0,278
< 18 anni⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥ 18 anni⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	-

⁽¹⁾ Per il valore totale: sono riportate la variazione media aggiustata e la differenza media aggiustata, stimate per mezzo del modello ANCOVA

⁽²⁾ Per l'età: sono riportate la media non aggiustata e la DS.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di velmanase alfa sono state indagate nello studio clinico di fase 3, rhLAMAN-10, non controllato, condotto in aperto, su 33 soggetti (19 pediatriche e 14 adulti, di età compresa tra 6 e 35 anni all'inizio del trattamento), che avevano precedentemente partecipato agli studi su velmanase alfa. È stata creata una banca dati integrata mettendo insieme i dati ottenuti da tutte le banche dati riguardanti tutti gli studi effettuati con velmanase alfa. Miglioramenti statisticamente significativi sono stati rilevati nel tempo, fino all'ultima osservazione, nei livelli sierici di oligosaccaridi, nel 3MSCT, nella funzione polmonare, nelle IgG sieriche e nell'EQ-5D-5L (*Euro Quality of Life-5 Dimensions*) (tabella 3). Gli effetti di velmanase alfa sono stati più evidenti nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

Tabella 3: Variazione degli endpoint clinici dal valore basale all'ultima osservazione, nello studio rhLAMAN-10 (dati di origine: rhLAMAN-10)

Parametro	Pazienti n=33	Media del valore basale effettivo (DS)	Variazione % dal valore basale all'ultima osservazione (DS)	Valore p [IC 95%]
Concentrazione sierica di oligosaccaridi (µmol/L)	Totale	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (passi/min)	Totale	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metri)	Totale	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% del previsto)	Totale	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

I dati suggeriscono che gli effetti benefici del trattamento con velmanase alfa diminuiscono con l'aumentare della severità della malattia e delle infezioni respiratorie ad essa correlate.

Un'analisi a posteriori, per parametri multipli, dei "responder", supporta il beneficio di un trattamento prolungato con velmanase alfa nell'87,9% dei responder, in almeno 2 domini, all'ultima osservazione (tabella 4).

Tabella 4: Analisi dei responder per parametri multipli: percentuali di responder MCID⁽¹⁾ per endpoint e domini (dati di origine: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Dominio	Criterio	Percentuali di responder		
		studio rhLAMAN-05 n=25		studio rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 mesi	Lamzede 12 mesi	Lamzede Ultima osservazione
Farmacodinamica	Oligosaccaridi	20,0%	100%	91,0%
Risposta per il dominio farmacodinamica	Oligosaccaridi	20,0%	100%	91,0%
Funzionale	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Risposta per il dominio funzionale	Combinato	30,0%	60,0%	72,7%
Qualità di vita	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
Dominio qualità di vita	Combinato	40,0%	40,0%	66,7%
Risposta complessiva	Tre domini	0	13,3%	45,5%
	Due domini	30,0%	73,3%	42,4%
	Un dominio	30,0%	13,3%	9,1%
	Nessun dominio	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ MCID: differenza minima clinicamente importante (*minimal clinically important difference*)

Popolazione pediatrica

Bambini di età inferiore a 6 anni

L'uso di velmanase alfa nei bambini di età inferiore a 6 anni è supportato dall'evidenza derivata dallo studio clinico rhLAMANO8.

Complessivamente, non ci sono stati problemi di sicurezza in relazione all'uso di velmanase alfa in pazienti pediatrici di età inferiore a 6 anni con alfa-mannosidosi. Quattro pazienti su 5 hanno sviluppato anticorpi anti-velmanase alfa nel corso dello studio e 3 pazienti hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti/inibitori. Due pazienti (entrambi positivi agli anticorpi anti-velmanase alfa) hanno manifestato un totale di 12 IRR, tutte gestibili, nessuna delle quali ha portato all'interruzione del trattamento in studio. Due IRR sono state valutate come gravi e si sono risolte il giorno stesso in cui si sono verificate. Il ricorso alla premedicazione prima dell'infusione, laddove necessario, è stato utilizzato come misura per ridurre ulteriormente i rischi correlati alle IRR. L'analisi di efficacia ha dimostrato una riduzione delle concentrazioni degli oligosaccaridi sierici, un aumento dei livelli di IgG e ha suggerito un miglioramento della resistenza e dell'udito. L'assenza di accumulo di velmanase alfa allo stato-stazionario e i risultati di sicurezza/efficacia confermano che la dose di 1 mg/kg è adatta nei pazienti pediatrici (di età inferiore a 6 anni). Lo studio suggerisce il beneficio del trattamento precoce con velmanase alfa nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Bambini nella fascia d'età compresa tra 6 e 17 anni

L'uso di velmanase alfa nella fascia d'età compresa tra 6 e 17 anni è supportato dall'evidenza derivata dagli studi clinici in pazienti pediatrici (19 pazienti su 33 arruolati negli studi esplorativi e registrativi) e adulti.

Autorizzazione rilasciata in circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti affetti da alfa-mannosidosi, non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche evidenti legate al sesso.

Assorbimento

Lamzedè è somministrato per infusione endovenosa. Dopo infusione settimanale di 1 mg/kg di velmanase alfa, allo stato stazionario, la massima concentrazione plasmatica media era di circa 8 µg/mL ed è stata raggiunta 1,8 ore dopo l'inizio della somministrazione, corrispondente alla durata media d'infusione.

Distribuzione

Come previsto per una proteina di queste dimensioni, il volume di distribuzione allo stato stazionario è basso (0,27 L/kg), il che indica che la distribuzione è confinata al plasma. La *clearance* di velmanase alfa dal plasma (media 6,7 mL/h/kg) è coerente con una rapida captazione cellulare di velmanase alfa tramite i recettori del mannosio.

Biotrasformazione

Per velmanase alfa, la via metabolica prevista è simile a quella di altre proteine naturali che vengono degradate in piccoli peptidi e infine in aminoacidi.

Eliminazione

Dopo la fine dell'infusione, le concentrazioni plasmatiche di velmanase alfa sono diminuite in maniera bifasica, con un'emivita di eliminazione terminale media di circa 30 ore.

Linearità/Non linearità

Velmanase alfa mostra un profilo farmacocinetico lineare (cioè di primo ordine) e C_{max} e AUC aumentano in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi compreso tra 0,8 e 3,2 mg/kg (corrispondenti a 25 e 100 unità/kg).

Popolazioni speciali

Compromissione renale o epatica

Velmanase alfa è una proteina e si prevede che venga metabolicamente degradata in aminoacidi. Le proteine con peso maggiore di 50 000 Da, come velmanase alfa, non sono eliminate per via renale. Di conseguenza, non si ritiene che la compromissione epatica e renale modifichino la farmacocinetica di velmanase alfa.

Anziani (≥ 65 anni di età)

Poiché in Europa non sono stati individuati pazienti di età superiore a 41 anni, non si prevede un uso rilevante nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica ottenuti in pazienti pediatrici richiamano quelli emersi nella popolazione adulta. In particolare, l'assenza di accumulo di velmanase alfa allo stato-stazionario e i risultati di sicurezza/efficacia confermano che la dose di 1 mg/kg è adatta anche nei pazienti di età inferiore a 6 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità in età giovanile e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio fosfato monobasico diidrato
Mannitolo (E 421)
Glicina

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Soluzione per infusione ricostituita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2 °C – 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, che normalmente non superano le 24 ore a 2 °C - 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 10 mL (vetro tipo I) con un tappo in gomma bromobutilica, una ghiera in alluminio e tappo "flip off" in polipropilene.

Ogni flaconcino contiene 10 mg di velmanase alfa.

Confezioni da 1, 5 o 10 flaconcini per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lamzede deve essere ricostituito ed è destinato esclusivamente all'infusione endovenosa.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione

Lamzede deve essere ricostituito e somministrato da un operatore sanitario.

Durante la preparazione devono essere adottate tecniche di asepsi. Non devono essere usati aghi filtro durante la preparazione.

a) Calcolare il numero di flaconcini da usare in base al peso del singolo paziente. Determinare la dose raccomandata di 1 mg/kg in base al seguente calcolo:

- $\text{peso del paziente (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose per il paziente (in mg)}$.
- $\text{dose per il paziente (in mg)} \div 10 \text{ mg/flaconcino (contenuto di un flaconcino)} = \text{numero di flaconcini da ricostituire}$. Se il numero calcolato di flaconcini è un numero decimale, deve essere arrotondato per eccesso al numero intero più vicino.
- Approssimativamente 30 minuti prima della ricostituzione, prelevare il numero necessario di flaconcini dal frigorifero. Prima della ricostituzione, i flaconcini devono raggiungere la temperatura ambiente (tra 15 °C e 25 °C).

Ricostituire ogni flaconcino iniettando lentamente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, dirigendo il getto sulla parete interna di ogni flaconcino. Ogni mL di soluzione ricostituita contiene 2 mg di velmanase alfa. Somministrare soltanto il volume corrispondente alla dose raccomandata.

Esempio:

- $\text{peso del paziente (44 kg)} \times \text{dose (1 mg/kg)} = \text{dose per il paziente (44 mg)}$.
- $44 \text{ mg} \div 10 \text{ mg/flaconcino} = 4,4 \text{ flaconcini}$; devono quindi essere ricostituiti 5 flaconcini.
- Dal volume totale ricostituito devono essere somministrati soltanto 22 mL (corrispondenti a 44 mg).

b) Ricostituire la polvere nel flaconcino aggiungendo lentamente, goccia a goccia, l'acqua per preparazioni iniettabili, dirigendo il getto lungo la parete interna del flaconcino e non direttamente sulla polvere liofilizzata. Per ridurre al minimo la formazione di schiuma, evitare di espellere l'acqua per preparazioni iniettabili, con forza, dalla siringa sulla polvere. Lasciar

riposare i flaconcini ricostituiti sul tavolo per circa 5-10 minuti. Successivamente, inclinare e ruotare delicatamente ogni flaconcino per 15-20 secondi per favorire il processo di dissoluzione. Non capovolgere, girare vorticosamente o agitare il flaconcino.

- c) Immediatamente dopo la ricostituzione, ispezionare la soluzione a vista alla ricerca di particelle e alterazioni di colore. La soluzione deve essere limpida e **non deve essere usata se si osservano particelle opache o in caso di alterazione del colore**. A causa della natura del medicinale, la soluzione ricostituita può occasionalmente contenere particelle proteiche in forma di sottili fili bianchi o fibre traslucide, che verranno rimossi dal filtro in linea durante l'infusione (vedere voce e).
- d) Prelevare, lentamente e con attenzione, la soluzione ricostituita da ogni flaconcino, per evitare la formazione di schiuma nella siringa. Se il volume della soluzione supera la capacità di una siringa, preparare il numero necessario di siringhe in modo da poter sostituire rapidamente la siringa durante l'infusione.
- e) La soluzione ricostituita deve essere somministrata mediante l'uso di un set per infusione dotato di una pompa e di un filtro in linea da 0,22 µm, a basso legame proteico. Il volume totale d'infusione è determinato sulla base del peso del paziente e deve essere somministrato nell'arco di almeno 50 minuti. Si raccomanda di usare sempre la stessa diluizione (2 mg/mL). Nei pazienti di peso inferiore a 18 kg e che, quindi, ricevono meno di 9 mL di soluzione ricostituita, la velocità d'infusione deve essere calcolata in modo che il tempo d'infusione sia ≥ 50 minuti. La velocità massima d'infusione è 25 mL/ora (vedere paragrafo 4.2). Il tempo d'infusione può essere calcolato utilizzando la seguente tabella:

Peso del paziente (kg)	Dose (mL)	Velocità massima d'infusione (mL/h)	Tempo minimo d'infusione (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

Peso del paziente (kg)	Dose (mL)	Velocità massima d'infusione (mL/h)	Tempo minimo d'infusione (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

Peso del paziente (kg)	Dose (mL)	Velocità massima d'infusione (mL/h)	Tempo minimo d'infusione (min)
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

Peso del paziente (kg)	Dose (mL)	Velocità massima d'infusione (mL/h)	Tempo minimo d'infusione (min)
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) Quando l'ultima siringa è vuota, sostituire la siringa di dosaggio con una siringa da 20 mL piena di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Somministrare un volume di 10 mL di soluzione di sodio cloruro nel sistema d'infusione per infondere i residui di Lamzede rimasti nella linea infusoriale.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2018

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE
ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso domiciliare di Lamzede in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare, insieme all'autorità nazionale competente, i contenuti e il formato del programma di formazione, ivi compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui è commercializzato Lamzede, tutti gli operatori sanitari che dovranno prescrivere Lamzede abbiano ricevuto il seguente materiale informativo, che comprende una "Guida al trattamento dei pazienti affetti da alfa-mannosidosi per gli operatori sanitari (Guida per gli operatori sanitari)".

Materiale informativo destinato agli operatori sanitari

Il materiale informativo per gli operatori sanitari comprende i seguenti elementi:

- la Guida per gli operatori sanitari
- il Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Guida per gli operatori sanitari

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni di ipersensibilità e di errori terapeutici in caso di infusione domiciliare, la guida per gli operatori sanitari contiene le seguenti informazioni fondamentali di sicurezza a supporto degli operatori sanitari (che prescrivono e/o somministrano Lamzede) che gestiscono pazienti che ricevono Lamzede a domicilio.

Informazioni per gli operatori sanitari che prescrivono LAMZEDE

- Informazioni sul rischio di errori terapeutici potenzialmente legati all'uso domiciliare di Lamzede.
- Criteri per stabilire l'idoneità alle infusioni domiciliari.
- Informazioni sulla necessità di fornire il materiale destinato ai pazienti a tutti i pazienti che ricevono infusioni domiciliari di Lamzede.

Informazioni per gli operatori sanitari che somministrano LAMZEDE

- Informazioni sul rischio di errori terapeutici potenzialmente correlati all'uso domiciliare di Lamzede, con particolare attenzione alle azioni necessarie a prevenire gli errori terapeutici che possono verificarsi in ambiente domiciliare.
- Informazioni sul rischio di reazioni di ipersensibilità, inclusi segni e sintomi di ipersensibilità, e sulle azioni raccomandate in caso di insorgenza dei sintomi.
- Informazioni sulla preparazione e sulla somministrazione dell'infusione di Lamzede.
- Informazioni sulla necessità di fornire il materiale destinato ai pazienti a tutti i pazienti che ricevono infusioni domiciliari di Lamzede.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per ottenere dati a lungo termine sull'efficacia e la sicurezza del trattamento con Lamzede e caratterizzare l'intera popolazione affetta da alfa-mannosidosi, includendo la variabilità della manifestazione clinica, la progressione e la storia naturale, si richiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) di presentare i risultati di uno studio basato su una adeguata fonte di dati derivante da un registro di pazienti affetti da alfa-mannosidosi.	Presentazione di report annuali come parte della valutazione annuale