

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL

**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR O FOLLETO PARA EL PROFESIONAL

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamzede liofilizado para solución para perfusión 10 mg/ 5 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 10 mg de velmanasa alfa*.

Tras la reconstitución, 1 mL de la solución contiene 2 mg de velmanasa alfa (10 mg/5 mL).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

*Velmanasa alfa se produce en células de mamífero de ovario de hámster chino (OHC) mediante tecnología de DNA recombinante.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución para perfusión

Liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL****4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe supervisarlo un médico con experiencia en el seguimiento de los pacientes con alfa-manosidosis o en la administración de otros tratamientos enzimáticos sustitutivos (TES) para los trastornos por depósito lisosomal. La administración de Lamzede debe realizarla un profesional sanitario capacitado para manejar el TES y las emergencias médicas.

Posología

La pauta posológica recomendada es 1 mg/kg de peso corporal administrado una vez a la semana mediante perfusión intravenosa a una velocidad controlada.

Se debe realizar una evaluación periódica de los efectos del tratamiento con velmanasa alfa y considerar la interrupción del tratamiento en los casos en que no se observen beneficios claros.

Poblaciones especiales*Pacientes de edad avanzada*

No se dispone de datos ni hay descrito un uso relevante en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis en la población pediátrica.

Forma de administración

Solo para perfusión por vía intravenosa.

Instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración

La solución reconstituida debe ser transparente y no se debe utilizar si se observan partículas opacas o si ha cambiado de color (ver sección 6.6).

La solución reconstituida de Lamzede se debe administrar utilizando un equipo de perfusión dotado de una bomba y de un filtro integrado de baja unión a proteínas de 0,22 µm. La duración de la perfusión se debe calcular individualmente teniendo en cuenta una velocidad de perfusión máxima de 25 mL/hora para controlar la carga proteica. La duración de la perfusión debe ser de un mínimo de 50 minutos. Se puede prescribir una velocidad de perfusión más lenta cuando resulte clínicamente apropiado de acuerdo con el criterio del médico, por ejemplo, al inicio del tratamiento o en caso de reacciones previas relacionadas con la perfusión (RRP).

Para el cálculo de la velocidad de perfusión y del tiempo de perfusión en función del peso corporal, ver la tabla de la sección 6.6.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

Se debe observar al paciente para descartar RRP durante al menos una hora después de la perfusión, de acuerdo con la situación clínica y el criterio del médico. Para más instrucciones, ver sección 4.4.

Perfusión domiciliaria

Se puede considerar la perfusión domiciliaria de Lamzede en aquellos pacientes que estén tolerando bien las perfusiones. La decisión de que un paciente reciba la perfusión en su domicilio se debe tomar tras la evaluación y recomendación del médico a cargo. Los pacientes que presenten reacciones asociadas a la perfusión, incluidas las reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, durante la perfusión domiciliaria, deben **reducir la velocidad de perfusión o detener el proceso de perfusión** inmediatamente teniendo en cuenta la gravedad de la reacción y buscar atención médica. La dosis y la velocidad de perfusión en el domicilio deben ser las mismas que las utilizadas en el entorno hospitalario; únicamente se podrían modificar bajo la supervisión de un profesional sanitario y el médico a cargo.

El paciente o cuidador deberán recibir la formación adecuada por parte del médico a cargo o enfermero antes de iniciar la perfusión domiciliaria.

4.3 Contraindicaciones

Reacción alérgica grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleoTrazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Consideraciones generales sobre el tratamiento

A medida que el cúmulo de daños en los órganos diana avanza con el tiempo, es más difícil que el tratamiento los revierta o produzca mejorías. Al igual que otros tratamientos enzimáticos sustitutivos, la velmanasa alfa no atraviesa la barrera hematoencefálica. El médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que la administración de velmanasa alfa no afecta a las complicaciones irreversibles (es decir, deformidades esqueléticas, disostosis múltiple, manifestaciones neurológicas y deterioro de la función cognitiva).

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes de los estudios clínicos. Cuando se administre velmanasa alfa, se debe disponer del equipo médico apropiado de soporte inmediato. Si se producen reacciones alérgicas graves o de tipo anafiláctico, se recomienda la interrupción inmediata del tratamiento con velmanasa alfa y proceder conforme a los estándares médicos vigentes de tratamiento de urgencia.

Reacción relacionada con la perfusión

La administración de velmanasa alfa puede causar una RRP, incluida una reacción anafilactoide (ver sección 4.8). Las RRP observadas en los estudios clínicos con velmanasa alfa se caracterizaron por un rápido inicio de los síntomas y fueron de grado leve a moderado.

El manejo de las RRP debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la reducción de la velocidad de perfusión, el tratamiento con medicamentos como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides y/o la interrupción y reanudación del tratamiento con un tiempo de perfusión aumentado. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones subsiguientes en aquellos casos que precisaron tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos, no se premedicó sistemáticamente a la mayoría de los pacientes antes de la perfusión de velmanasa alfa.

Si se producen síntomas tales como angioedema (tumefacción de la lengua o la garganta), obstrucción de las vías respiratorias altas o hipotensión durante o inmediatamente después de la perfusión, se debe sospechar anafilaxia o una reacción anafilactoide. En este caso, se debe considerar apropiado el tratamiento con un antihistamínico y con corticosteroides. En los casos más graves, se debe proceder conforme a los estándares médicos vigentes de tratamiento de emergencia.

Se debe mantener al paciente bajo observación para descartar la aparición de RRP durante una hora o más tiempo después de la perfusión, de acuerdo con el criterio del médico responsable del tratamiento.

Inmunogenicidad

Es posible que los anticuerpos intervengan en las reacciones relacionadas con el tratamiento observadas con el uso de velmanasa alfa. Para evaluar esta relación en mayor profundidad, en los casos de aparición de RRP graves o ausencia o pérdida del efecto terapéutico, se debe analizar la presencia de anticuerpos contra velmanasa alfa en estos pacientes. Si el estado del paciente se deteriora durante el TES, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

Existe la posibilidad de inmunogenicidad.

En los estudios clínicos exploratorios y pivotaes, en cualquier momento durante el tratamiento, 8 de 33 pacientes (24 %) desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

En un estudio clínico pediátrico en pacientes menores de 6 años, 4 de 5 pacientes (80 %) desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa. En este estudio, la prueba de inmunogenicidad se realizó con un método diferente y más sensible y, por consiguiente, la incidencia de pacientes que desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa fue superior pero no comparable con los datos de los estudios previos.

No se encontró una correlación clara entre los títulos de los anticuerpos (niveles de los anticuerpos IgG contra velmanasa alfa) y la reducción de la eficacia o la aparición de anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad.

El desarrollo de anticuerpos no ha demostrado afectar a la eficacia clínica ni a la seguridad.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

No hay datos relativos al uso de velmanasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo fetoembrionario, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5. 3). Dado que la finalidad de velmanasa alfa es normalizar la alfa-manosidasa en los pacientes con alfa-manosidosis, no se recomienda el uso de Lamzede durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con velmanasa alfa.

Lactancia

Se desconoce si velmanasa alfa o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No obstante, se considera que la absorción de velmanasa alfa ingerida con la leche materna por parte del lactante es mínima, por lo que no se prevén efectos adversos. Lamzede se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos relativos a los efectos de velmanasa alfa sobre la fertilidad. Los estudios en animales no muestran datos indicativos de deterioro de la fertilidad.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL****4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Lamzede sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron aumento de peso (15 %), RRP (13 %), diarrea (10 %), cefalea (7 %), artralgia (7 %), aumento del apetito (5 %) y dolor en las extremidades (5 %).

La mayoría de estas reacciones adversas no fueron graves. Entre las RRP se encuentran hipersensibilidad en 3 pacientes y reacción anafilactoide en 1 paciente. Estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Se observó un total de 4 reacciones adversas serias (pérdida de la consciencia en 1 paciente, insuficiencia renal aguda en 1 paciente y escalofríos e hipertermia en 1 paciente). En todos los casos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 incluida a continuación, se muestran las reacciones adversas correspondientes a la exposición de 38 pacientes tratados con velmanasa alfa en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y el término preferente de acuerdo con la convención de frecuencias del sistema MedDRA. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad. Estas se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos, estudios posautorización de seguridad e informes espontáneos en los pacientes con alfa-manosidosis tratados con velmanasa alfa

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Portador de enfermedades bacterianas	Frecuencia no conocida
	Endocarditis	Frecuencia no conocida
	Furúnculo	Frecuencia no conocida
	Infección estafilocócica	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ⁽¹⁾	Frecuente
	Reacción anafilactoide ⁽¹⁾	Frecuente
	Aumento del apetito	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Conducta psicótica	Frecuente
	Insomnio inicial	Frecuente
	Agitación	Frecuencia no conocida
	Encopresis	Frecuencia no conocida
	Trastorno psicótico	Frecuencia no conocida
	Nerviosismo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Pérdida de la consciencia ⁽²⁾	Frecuente
	Temblor	Frecuente
	Estado confusional	Frecuente
	Síncope	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
	Mareo	Frecuente
	Ataxia	Frecuencia no conocida
	Trastorno del sistema nervioso	Frecuencia no conocida
	Somnolencia	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Edema palpebral	Frecuente
	Irritación ocular	Frecuente
	Hiperemia ocular	Frecuente
	Aumento de la secreción lagrimal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	Cianosis ⁽¹⁾	Frecuente
	Bradicardia	Frecuente
	Incompetencia de la válvula aórtica	Frecuencia no conocida
	Palpitaciones	Frecuencia no conocida
	Taquicardia	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuencia no conocida
	Fragilidad vascular	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Frecuente
	Dolor orofaríngeo	Frecuencia no conocida
	Edema faríngeo	Frecuencia no conocida
	Sibilancias	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos ⁽¹⁾	Frecuente
	Dolor abdominal superior	Frecuente
	Náuseas ⁽¹⁾	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Gastritis por reflujo	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	Odinofagia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria ⁽¹⁾	Frecuente
	Hiperhidrosis ⁽¹⁾	Frecuente
	Angioedema	Frecuencia no conocida
	Eritema	Frecuencia no conocida
	Exantema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
	Rigidez articular	Frecuente
	Mialgia	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Hinchazón articular	Frecuencia no conocida
	Calor articular	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda ⁽²⁾	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ⁽¹⁾	Muy frecuente
	Escalofríos ⁽¹⁾	Frecuente
	Dolor en el lugar de inserción del catéter	Frecuente
	Sensación de calor ⁽¹⁾	Frecuente
	Fatiga	Frecuente
	Malestar general ⁽¹⁾	Frecuente
	Astenia	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Cefalea secundaria al procedimiento	Frecuente
	Reacción relacionada con la perfusión	Frecuencia no conocida

⁽¹⁾ Términos preferidos considerados RRP tal como se describe en la siguiente sección

⁽²⁾ Reacción adversa seleccionada tal como se describe en la siguiente sección

Descripción de reacciones adversas seleccionadas*Reacción relacionada con la perfusión*

Se notificaron RRP (incluidas hipersensibilidad, cianosis, náuseas, vómitos, pirexia, escalofríos, sensación de calor, malestar general, urticaria, reacción anafilactoide e hiperhidrosis) en el 13 % de los pacientes (5 de 38 pacientes) de los estudios clínicos. Todas fueron de grado leve o moderado y 2 se notificaron como reacciones adversas graves (ver sección 5.1). Todos los pacientes que presentaron RRP se recuperaron.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL***Insuficiencia renal aguda*

En los estudios clínicos, un paciente presentó insuficiencia renal aguda que se consideró posiblemente relacionada con el tratamiento del estudio. La insuficiencia renal aguda fue de grado moderado, por lo que llevó a la interrupción temporal del tratamiento del estudio, y se resolvió por completo en un plazo de 3 meses. El tratamiento concomitante prolongado con dosis altas de ibuprofeno se constató durante la aparición del acontecimiento.

Pérdida de la consciencia

En un paciente, se notificó un acontecimiento de pérdida de la consciencia durante el tratamiento en los ensayos clínicos. El acontecimiento tuvo lugar 8 días después de la última perfusión y después de 14 meses de tratamiento. No se pudo descartar una relación con el fármaco en investigación a pesar del prolongado periodo de tiempo transcurrido entre la última perfusión y el acontecimiento. El paciente se recuperó al cabo de pocos segundos y fue llevado al hospital, donde recibió una solución para perfusión de cloruro de sodio con 9 mg/mL (0,9 %) y fue dado de alta a continuación tras un periodo de observación de 6 horas. El paciente continuó en el estudio sin cambios en el nivel de dosis. No se ha notificado ningún otro acontecimiento relacionado de pérdida de la consciencia en el ámbito clínico ni en el ámbito comercial.

Población pediátrica*Niños menores de 6 años de edad*

Un total de 5 pacientes con alfa-manosidosis menores de 6 años recibieron velmanasa alfa en un estudio clínico. El perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios previos, con acontecimientos adversos similares en cuanto a frecuencia, tipo e intensidad.

Niños de entre 6 y 17 años de edad

El perfil de seguridad de velmanasa alfa en los estudios clínicos en los que participaron niños y adolescentes fue similar al observado en los pacientes adultos. El 58 % de los pacientes (19 de 33) con alfa-manosidosis tratados con velmanasa alfa en el conjunto de los estudios clínicos tenían de 6 a 17 años al inicio del estudio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: farmacovigilancia@biopasgroup.com, número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL****4.9 Sobredosis**

No hay experiencia con la sobredosis de velmanasa alfa. La dosis máxima de velmanasa alfa en los estudios clínicos fue una administración única de 100 unidades/kg (correspondientes a aproximadamente 3,2 mg/kg). Durante la perfusión con esta dosis más alta, se observó fiebre de grado leve y corta duración (5 horas) en un paciente. No se administró tratamiento.

Para el control de las reacciones adversas, ver las secciones 4.4 y 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, enzimas.
Código ATC: A16AB15.

Mecanismo de acción

Velmanasa alfa, el principio activo de Lamzede, es una forma recombinante de la alfa-manosidasa humana. La secuencia de aminoácidos de la proteína monomérica es idéntica a la enzima humana natural, la alfa-manosidasa.

Con velmanasa alfa se pretende complementar o sustituir a la alfa-manosidasa natural, una enzima que cataliza la degradación secuencial de los oligosacáridos híbridos y complejos con alto contenido de manosa en los lisosomas, reduciendo la cantidad de oligosacáridos ricos en manosa acumulados.

Eficacia clínica y seguridad

Se expuso a velmanasa alfa a un total de 33 pacientes incluidos en los estudios exploratorios y pivotaes (20 hombres y 13 mujeres, de edades comprendidas entre 6 y 35 años) en cinco estudios clínicos. Los pacientes se diagnosticaron por presentar una actividad de la alfa-manosidasa <10 % de la actividad normal en los leucocitos sanguíneos. Se excluyeron los pacientes con el fenotipo rápidamente progresivo de mayor gravedad (con deterioro en el plazo de un año y afectación del sistema nervioso central). De acuerdo con este criterio, se incluyeron los pacientes con formas leves a moderadas de la enfermedad que presentaban una gravedad heterogénea con capacidad para realizar pruebas de resistencia y una amplia variabilidad en cuanto a manifestaciones clínicas y edad de inicio.

Los efectos globales del tratamiento se evaluaron en los dominios farmacodinámico (reducción de los oligosacáridos séricos), funcional (prueba de subida de escaleras de tres minutos (PSE3M), prueba de marcha de seis minutos (PM6M) y % de la capacidad vital forzada (CVF) predicha) y de calidad de vida (índice de discapacidad (ID) del CHAQ (*childhood health assessment questionnaire* [cuestionario de evaluación de la salud infantil]) y dolor según la escala visual analógica (EVA) del CHAQ).

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

En el estudio pivotal multicéntrico fase 3 de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo rhLAMAN-05, se investigó la eficacia y seguridad de las administraciones repetidas de velmanasa alfa a lo largo de 52 semanas con una dosis de 1 mg/kg administrado semanalmente en forma de perfusión intravenosa. Se incluyeron un total de 25 pacientes, de ellos 12 sujetos pediátricos (intervalo de edad: 6 a 17 años; media: 10,9 años) y 13 sujetos adultos (intervalo de edad: 18 a 35 años; media: 24,6). Ninguno de los pacientes, excepto uno, había recibido tratamiento previo con velmanasa alfa. En total, 15 pacientes (7 pediátricos y 8 adultos) recibieron tratamiento activo y 10 pacientes recibieron placebo (5 pediátricos y 5 adultos). Los resultados (concentración de oligosacáridos séricos, PSE3M, PM6M y CVF%) se presentan en la tabla 2. Se demostró un efecto farmacodinámico con una disminución estadísticamente significativa de los oligosacáridos séricos en comparación con placebo. Los resultados observados en los pacientes menores de 18 años mostraron una mejoría. En los pacientes mayores de 18 años, se demostró una estabilización. La mejoría numérica de la mayoría de las variables clínicas respecto al placebo (2 a 8 %) constatada durante el año de observación podría sugerir la capacidad de velmanasa alfa para ralentizar la progresión de la enfermedad existente.

Tabla 2: Resultados del estudio clínico controlado con placebo rhLAMAN-05 (fuente de datos: rhLAMAN-05)

	Tratamiento con velmanasa alfa durante 12 meses (n=15)		Tratamiento con placebo durante 12 meses (n=10)		Velmanasa alfa frente a placebo
Pacientes	Valor basal real Media (DE)	Cambio absoluto con respecto a la situación basal Media	Valor basal real Media (DE)	Cambio absoluto con respecto a la situación basal Media	Diferencia media ajustada
Concentración de oligosacáridos séricos (μmol/l)					
Global ⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[IC del 95 %]		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62]
Valor de p					p<0,001
<18 años ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 años ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
PSE3M (peldaños/minuto)					
Global ⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[IC del 95 %]		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05]
Valor de p					p=0,406
<18 años ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

	Tratamiento con velmanasa alfa durante 12 meses (n=15)		Tratamiento con placebo durante 12 meses (n=10)		Velmanasa alfa frente a placebo
Pacientes	Valor basal real Media (DE)	Cambio absoluto con respecto a la situación basal Media	Valor basal real Media (DE)	Cambio absoluto con respecto a la situación basal Media	Diferencia media ajustada
≥18 años ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
PM6M (metros)					
Global ⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[IC del 95 %]		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46]
Valor de p					p=0,692
<18 años ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥18 años ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
CVF (% de la predicha)					
Global ⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[IC del 95 %]		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60]
Valor de p					p=0,278
<18 años ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥18 años ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ En global: se presentan el cambio medio ajustado y la diferencia media ajustada, ambos estimados mediante un modelo ANCOVA

⁽²⁾ Por edad: se presentan la media sin ajustar y la DE.

La eficacia y seguridad a largo plazo de velmanasa alfa se investigó en el estudio clínico abierto y no controlado fase 3 rhLAMAN-10 en 33 sujetos (19 pediátricos y 14 adultos, de 6 a 35 años al inicio del tratamiento) que habían participado anteriormente en los estudios con velmanasa alfa. Se creó una base de datos integrada combinando las bases de datos acumuladas de todos los estudios con velmanasa alfa. Se detectaron mejorías estadísticamente significativas en los niveles de oligosacáridos séricos, la PSE3M, la función pulmonar, la IgG sérica y el EQ-5D-5L (*euro quality of life* [cuestionario europeo de calidad de vida] de 5 dimensiones) a lo largo del tiempo, hasta la última observación (tabla 3). Los efectos de velmanasa alfa fueron más evidentes en los pacientes menores de 18 años.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL****Tabla 3: Cambios en las variables clínicas desde la situación basal hasta la última observación en el estudio rhLAMAN-10 (fuente de datos: rhLAMAN-10)**

Parámetro	Pacientes n=33	Valor basal real Media (DE)	Última observación % de cambio con respecto a la situación basal (DE)	Valor de p [IC del 95 %]
Concentración de oligosacáridos séricos (μmol/l)	Global	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
PSE3M (peldaños/minuto)	Global	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
PM6M (metros)	Global	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
CVF (% de la predicha)	Global	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Los datos sugieren que los efectos beneficiosos del tratamiento con velmanasa alfa disminuyen con el aumento de la carga de la enfermedad y las infecciones respiratorias relacionadas con la enfermedad.

Un análisis multiparamétrico *a posteriori* de los pacientes respondedores respalda el beneficio de un tratamiento más prolongado con velmanasa alfa en el 87,9 % de los pacientes que respondieron en al menos 2 dominios en la última observación (tabla 4).

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

Tabla 4: Análisis multiparamétrico de los pacientes respondedores: tasas de los pacientes que respondieron con una DMCI ⁽¹⁾ según las variables y los dominios (fuente de datos: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Dominio	Criterio	Tasas de pacientes que respondieron		
		Estudio rhLAMAN-05 n=25		Estudio rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 meses	Lamzede 12 meses	Lamzede Última observación
Farmacodinámico	Oligosacáridos	20,0%	100%	91,0%
Respuesta en el dominio farmacodinámico	Oligosacáridos	20,0%	100%	91,0%
Funcional	PSE3M	10,0%	20,0%	48,5%
	PM6M	10,0%	20,0%	48,5%
	CVF (%)	20,0%	33,3%	39,4%
	Combinado	30,0%	60,0%	72,7%
Calidad de vida	ID CHAQ	20,0%	20,0%	42,2%
	EVA CHAQ	33,3%	40,0%	45,5%
Dominio de calidad de vida	Combinado	40,0%	40,0%	66,7%
Respuesta global	Tres dominios	0	13,3%	45,5%
	Dos dominios	30,0%	73,3%	42,4%
	Un dominio	30,0%	13,3%	9,1%
	Ningún dominio	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ DMCI: diferencia mínima clínicamente importante

Población pediátricaNiños menores de 6 años de edad

El uso de velmanasa alfa en los niños menores de 6 años está respaldado por los datos del estudio clínico rhLAMAN08.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

En general, no hubo problemas de seguridad con el uso de velmanasa alfa en pacientes pediátricos menores de 6 años con alfa-manosidosis. Cuatro de 5 pacientes desarrollaron anticuerpos contra velmanasa alfa durante el estudio, y 3 pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes/inhibidores. Dos pacientes (ambos con un resultado positivo para anticuerpos contra velmanasa alfa) experimentaron un total de 12 RRP, todas ellas controlables, y ningún acontecimiento dio lugar a la interrupción del tratamiento del estudio. Dos RRP se valoraron como graves y se resolvieron el mismo día de su aparición. En caso necesario, se utilizó premedicación antes de la perfusión como medida para reducir aún más los riesgos relacionados con las RRP. El análisis de la eficacia mostró una reducción de las concentraciones de oligosacáridos séricos y un aumento de los niveles de IgG, y sugirió una mejoría de la resistencia y de la audición. La falta de acumulación de velmanasa alfa en estado estacionario y los resultados de seguridad y eficacia confirman que la dosis de 1 mg/kg es adecuada en pacientes pediátricos (menores de 6 años). El estudio sugiere beneficios del tratamiento precoz con velmanasa alfa en niños menores de 6 años.

Niños de entre 6 y 17 años de edad

El uso de velmanasa alfa en el grupo de edad de 6 a 17 años está respaldado por los datos de los estudios clínicos en pacientes pediátricos (19 de 33 pacientes incluidos en los estudios exploratorios y pivotaes) y adultos.

Autorización en circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No hubo diferencias farmacocinéticas manifiestas según el sexo en los pacientes con alfa-manosidosis.

Absorción

Lamzede se administra mediante perfusión intravenosa. En el estado estacionario tras la administración semanal de perfusiones de 1 mg/kg de velmanasa alfa, la concentración plasmática máxima media fue de aproximadamente 8 µg/mL y se alcanzó 1,8 horas después del inicio de la administración, lo que corresponde al tiempo de duración medio de la perfusión.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**Distribución

Tal como era de prever para una proteína de este tamaño, el volumen de distribución en el estado estacionario fue bajo (0,27 l/kg), lo que indica una distribución confinada al plasma. El aclaramiento plasmático de velmanasa alfa (media: 6,7 mL/h/kg) concuerda con una rápida captación celular de velmanasa alfa a través de los receptores de la manosa.

Biotransformación

La ruta metabólica de velmanasa alfa se prevé que sea similar a la de otras proteínas naturales que se degradan a péptidos pequeños y, finalmente, a aminoácidos.

Eliminación

Tras el final de la perfusión, las concentraciones plasmáticas de velmanasa alfa cayeron de forma bifásica con una semivida de eliminación terminal media de aproximadamente 30 horas.

Linealidad/No linealidad

Velmanasa alfa mostró un perfil farmacocinético lineal (es decir, de primer orden) y la C_{max} y el AUC aumentaron de forma proporcional a la dosis con dosis que oscilaron entre 0,8 y 3,2 mg/kg (equivalentes a 25 y 100 unidades/kg).

Poblaciones especiales*Insuficiencia renal o hepática*

Velmanasa alfa es una proteína y se prevé su degradación metabólica a aminoácidos. Las proteínas de tamaño superior a 50 000 Da, como velmanasa alfa, no se eliminan por vía renal. Por consiguiente, no se prevé que la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal afecten a la farmacocinética de velmanasa alfa.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Dado que no se han identificado pacientes mayores de 41 años en Europa, no se prevé un uso relevante en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos recapitulan los datos de la población adulta. En particular, la falta de acumulación de velmanasa alfa en estado estacionario, así como los datos de seguridad y eficacia, confirman que la dosis de 1 mg/kg es adecuada también en pacientes menores de 6 años.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL

**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad juvenil y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato dibásico de sodio dihidrato

Fosfato monobásico de sodio dihidrato

Manitol (E 421)

Glicina

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Solución para perfusión reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso por un periodo de 24 horas a entre 2 °C y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder de 24 horas a entre 2 °C y 8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 10 mL (vidrio de tipo I) con un tapón de goma de bromobutilo, un precinto de aluminio y una cápsula de cierre flip-off de polipropileno.

Cada vial contiene 10 mg de velmanasa alfa.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

Tamaños de envases de X viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Lamzede requiere reconstitución y es solo para perfusión intravenosa.

Cada vial es para un solo uso.

Instrucciones de reconstitución y administración

La reconstitución y la administración de Lamzede debe realizarlas un profesional sanitario.

Se debe utilizar una técnica aséptica durante la preparación. No se deben utilizar agujas con filtro durante la preparación.

- a) El número de viales que es preciso utilizar se debe calcular en función del peso individual del paciente. La dosis recomendada de 1 mg/kg se determina mediante el siguiente cálculo:
- $\text{Peso del paciente (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)} = \text{Dosis del paciente (en mg)}$.
 - $\text{Dosis del paciente (en mg)} \div \text{10 mg/vial (contenido de un vial)} = \text{número de viales que es preciso reconstituir}$. Si el número de viales calculados incluye una fracción, se debe redondear al alza al siguiente número entero.
 - Aproximadamente 30 minutos antes de la reconstitución, se debe extraer de la nevera el número necesario de viales. Los viales deben alcanzar la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) antes de la reconstitución.

Cada vial se reconstituye inyectando lentamente 5 mL de agua para preparaciones inyectables hacia la pared interna de cada vial. Cada mililitro de solución reconstituida contiene 2 mg de velmanasa alfa. Solo se debe administrar el volumen correspondiente a la dosis recomendada.

Ejemplo:

- $\text{Peso del paciente (44 kg)} \times \text{dosis (1 mg/kg)} = \text{Dosis del paciente (44 mg)}$.
- $44 \text{ mg} \div 10 \text{ mg/vial} = 4,4 \text{ viales}$; por lo tanto, se deben reconstituir 5 viales.
- Del volumen reconstituido total, solo se deben administrar 22 mL (correspondientes a 44 mg).

- b) El **liofilizado** se debe reconstituir dentro del vial mediante la adición lenta gota a gota de agua para preparaciones inyectables hacia la parte interna del vial y no directamente sobre el liofilizado. Se debe evitar la eyección forzada del agua para preparaciones inyectables de la jeringa sobre el **liofilizado** para reducir al mínimo la formación de espuma. Los viales reconstituidos deben reposar en posición vertical sobre la mesa durante unos 5-10 minutos. Después, se debe inclinar cada vial y hacerlo rodar suavemente durante 15-20 segundos para potenciar el proceso de disolución. El vial no se debe invertir, remover ni agitar.

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

- c) Tras la reconstitución, se debe realizar una inspección visual inmediata de la solución en busca de partículas en suspensión o cambios de color. La solución debe ser transparente y **no se debe utilizar si se observan partículas opacas o si ha cambiado de color**. Debido a la naturaleza del medicamento, la solución reconstituida puede contener ocasionalmente algunas partículas proteináceas en forma de finas hebras blancas o fibras translúcidas, que serán eliminadas por el filtro integrado durante la perfusión (ver el punto e).
- d) La solución reconstituida se debe extraer lentamente de cada vial, con precaución para evitar la formación de espuma en la jeringa. Si el volumen de la solución excede la capacidad de una jeringa, se debe preparar el número necesario de jeringas para sustituir rápidamente a la jeringa durante la perfusión.
- e) La solución reconstituida se debe administrar utilizando un equipo de perfusión dotado de una bomba y de un filtro integrado de baja unión a proteínas de 0,22 µm.
El volumen de perfusión total se determina en función del peso del paciente y se debe administrar a lo largo de un mínimo de 50 minutos. Se recomienda usar siempre la misma dilución (2 mg/mL). En los pacientes de peso inferior a 18 kg, a los que se van a administrar menos de 9 mL de solución reconstituida, la velocidad de perfusión se debe calcular de modo que el tiempo de perfusión sea ≥ 50 minutos. La velocidad de perfusión máxima es de 25 mL/hora (ver sección 4.2). El tiempo de perfusión se puede calcular utilizando la siguiente tabla:

Peso del paciente (kg)	Dosis (mL)	Velocidad de perfusión máxima (mL/h)	Tiempo de perfusión mínimo (minutos)
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

Peso del paciente (kg)	Dosis (mL)	Velocidad de perfusión máxima (mL/h)	Tiempo de perfusión mínimo (minutos)
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

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

Peso del paciente (kg)	Dosis (mL)	Velocidad de perfusión máxima (mL/h)	Tiempo de perfusión mínimo (minutos)
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50
24	12	14,4	50
25	12,5	15	50
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Peso del paciente (kg)	Dosis (mL)	Velocidad de perfusión máxima (mL/h)	Tiempo de perfusión mínimo (minutos)
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL

**LAMZEDE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
10 mg/5 mL**

- f) Cuando la última jeringa esté vacía, la jeringa de dosificación se sustituye por una jeringa de 20 mL llena de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9 %). Se debe administrar un volumen de 10 mL de solución de cloruro de sodio a través del sistema de perfusión para perfundir la fracción restante de Lamzede en la vía del paciente.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.