

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cerezyme 200 U прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 единици* имиглуцераза (*imiglucerase*) **.

След приготвяне, разтворът съдържа 40 единици (приблизително 1,0 mg) имиглуцераза на ml (200 U/5 ml).

*Ензимната единица (U) се определя като количеството ензим, което катализира хидролизата на един микромол от синтетичния субстрат пара-нитрофенил β -D-глюкопиранозид (pNP-Glc) в минута при 37°C.

** Имиглуцераза е модифицирана форма на човешката кисела β -глюкозидаза и се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна култура от яйчник на китайски хамстер (СНО), с модификация на манозата за насочване на макрофагите.

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Този лекарствен продукт съдържа натрий и се прилага в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид (вж. точка 6.6). След приготвяне, разтворът съдържа 0,62 mmol натрий (200 U/5 ml). Да се вземе предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.
Cerezyme е бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cerezyme (имиглуцераза) е показан за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза на неневронопатична (Тип 1) или хронична невронопатична (Тип 3) болест на Гоше, които демонстрират клинично значими неневрологични прояви на болестта.

Неневрологичните прояви на болестта на Гоше включват едно или няколко от следните състояния:

- анемия след изключване на други причини, като например желязен дефицит;
- тромбоцитопения;
- костно заболяване след изключване на други причини, като например дефицит на витамин D;
- хепатомегалия или спленомегалия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението на заболяването трябва да се провежда от лекари с познания в лечението на болестта на Гоше.

Дозировка

Поради разнородния и мултисистемен характер на болестта на Гоше, дозите трябва да се съставят индивидуално за всеки пациент въз основа на изчерпателна оценка на всички клинични прояви на болестта. След като индивидуалният отговор на пациента по отношение на всички значими клинични прояви на болестта е добре установен, дозите и честотата на приложение могат да бъдат адаптирани, с цел или да се запазят вече достигнати оптимални параметри за всички клинични прояви, или допълнително да се подобрят онези клинични параметри, които все още не са нормализирани.

Ред схеми на дозиране са доказали своята ефективност по отношение на някои или всички неневрологични прояви на болестта. Начални дози от 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици показват подобрене на хематологичните и висцералните параметри в рамките на 6 месечно лечение, а продължителната употреба води или до спиране на прогресията, или до подобрене на костното заболяване. Установено е, че приложението на ниски дози от порядъка на 15 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици, подобрява хематологичните параметри и органомегалията, но не и костните параметри. Обичайната честота на инфузия е веднъж на всеки 2 седмици; това е честотата на инфузия, за която има най-много данни.

Педиатрична популация

За педиатричната популация не се налага корекция на дозата

Ефикасността на Cerezyme спрямо неврологичните симптоми при пациенти с хронична невронопатична форма на болест на Гоше не е установена и за тези прояви не се препоръчва специална схема на дозиране (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

След разтваряне и разреждане, препаратът се въвежда като интравенозна инфузия. Като първоначални инфузии Cerezyme трябва да се въвежда със скорост на инфузията, която не превишава 0,5 единици на kg телесно тегло в минута. При следващите приложения, скоростта на инфузията може да бъде увеличена, но не трябва да превишава 1 единица на kg телесно тегло в минута. Увеличенията в скоростта на инфузията трябва да се провеждат под контрола на медицински специалист.

Инфузията на Cerezyme в домашни условия може да се обмисли при пациенти, които понасят добре прилаганите им инфузии в продължение на няколко месеца. Решението за преминаване на инфузия при домашни условия трябва да става след преценка и препоръка на лекуващия лекар. Прилагането на инфузията на Cerezyme от пациента или този, който се грижи за него, в домашни условия изисква обучение от медицински специалист в клинични условия. Пациентът или този, който се грижи за него, трябва да бъдат обучени относно техниката на инфузия и воденето на дневник на лечението. Пациенти, които получат нежелани лекарствени реакции по време на инфузията, трябва незабавно да **спрат прилагането на инфузията** и да потърсят медицинска помощ от специалист. Може да се наложи последващите инфузии да се правят в клинични условия. В домашни условия дозата и скоростта на инфузия трябва да останат постоянни и да не се променят без надзора на медицински специалист.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Препоръчва се медицинските и здравните работници да регистрират пациентите с болест на Гоше, включително тези с хронични невронопатични прояви на болестта, в “ICGG Gaucher Registry” (вж. точка 5.1).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Наличните данни, получени с помощта на скрининг ELISA тест, последван от потвърдителен радиоимунопреципитационен анализ показват, че през първата година от лечението IgG антитела срещу имиглуцераза се образуват при около 15% от лекуваните пациенти. Изглежда, че пациентите, които развиват IgG антитела, обикновено ги развиват през първите 6 месеца от лечението и рядко развиват антитела срещу Cerezyme след 12-ия месец от лечението. Препоръчва се пациентите, суспектни за намален отговор към лечението, да бъдат наблюдавани периодично за образуване на IgG антитела срещу имиглуцераза.

Пациентите с антитела срещу имиглуцераза са изложени на по-висок риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Ако пациент развие реакция, която предполага свръхчувствителност, се препоръчва последващо изследване за антитела срещу имиглуцераза. Възможни са тежки реакции на свръхчувствителност от алергичен тип, както при всички интравенозни белтъчни продукти, но настъпват нечесто. Препоръчва се незабавно прекратяване на инфузията с Cerezyme и трябва да бъде започнато подходящо лечение, ако се появят такива реакции. Трябва да се спазват действащите стандарти за спешно лечение.

Пациентите, които са развили антитела или симптоми на свръхчувствителност към Ceredase (алглуцераза), трябва да се лекуват с повишено внимание, когато се прилага Cerezyme (имиглуцераза).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий и се прилага в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид (вж. точка 6.6). Да се вземе предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Наличен е ограничен опит от резултатите от 150 бременности (базиран главно на спонтанни съобщения и преглед на литературни източници), който показва, че употребата на Cerezyme е от полза при контролиране на основното заболяване - болест на Гоше, по време на бременност. Освен това тези данни не показват свързана с малформации токсичност на Cerezyme за фетуса, независимо че статистическите данни са малко. Смърт на плода се съобщава рядко, но не е ясно дали тя е свързана с употребата на Cerezyme или с основното заболяване.

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на влиянието на Cerezyme върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие. Не е известно дали Cerezyme преминава през плацентата до развиващия се фетус.

При бременни с болест на Гоше и при тези, които планират да забременеят, се изисква оценка на ползата и риска от лечението при всяка бременност. При пациентките, които имат болест на Гоше, и забременеят може да се наблюдава период на повишена активност на заболяването по време на бременността и послеродовия период. Това включва повишен риск от скелетни прояви, влошаване на

цитопенията, кървене и повишена необходимост от трансфузия. Известно е, че както бременността, така и кърменето обременяват калциевата хомеостаза на майката и ускоряват костната обмяна. Това може да допринесе за обременяване със скелетно заболяване при болест на Гоше.

Нелекувани жени трябва да се съветват да имат предвид започване на лечение, преди да заченат, за да се постигне оптимално здравословно състояние. При жени, които приемат Сегезуме, трябва да се обмисли продължаване на лечението по време на бременността. Внимателното проследяване на бременността и клиничните прояви на болестта на Гоше е необходимо за индивидуално определяне на дозата според нуждите на пациента и терапевтичното повлияване.

Не е известно дали това активно вещество се излъчва с кърмата, но съществува вероятност ензимът да се усвоява в стомашно-чревния тракт на детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сегезуме не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органна класификация и честота (чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)) в таблицата по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на нервната система	Нечести: Замаяност, главоболие, парестезии*
Сърдечни нарушения	Нечести: Тахикардия*, цианоза*
Съдови нарушения	Нечести: Зачервяване на лицето*, хипотония*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: Задух*, кашлица*
Стомашно-чревни нарушения	Нечести: Повръщане, гадене, коремни спазми, диария
Нарушения на имунната система	Чести: Реакции на свръхчувствителност Редки: Анафилактоидни реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Уртикария/ангиоедем*, сърбеж*, обрив*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести: Артралгия, болки в гърба*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести: Неприятно усещане на мястото на инфузия, парене на мястото на инфузия, оток на мястото на инфузия, стерил абсцес на мястото на инжектиране, неприятно усещане в гърдите*, треска, тръпки, умора

Симптоми, предполагащи свръхчувствителност (отбелязани със * в таблицата по-горе), са наблюдавани общо при приблизително 3% от пациентите. Тези симптоми се появяват по време на инфузиите или скоро след това. Тези симптоми в повечето случаи се повлияват от лечение с антихистамини и/или кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят инфузията на продукта и да се свържат със своя лекар, ако такива симптоми се проявят.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. При пациенти, веднъж на всеки две седмици са използвани дози до 240 U/kg телесно тегло.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензими - Имиглуцераза (рекомбинантна макрофаг-ориентирана β -глюкоцереброзидаза), АТС-код: A16AB02.

Болестта на Гоше е рядко метаболитно нарушение, което се унаследява по рецесивен път, в резултат на дефицит на лизозомалния ензим кисела β -глюкозидаза. Този ензим разрушава глюкозилцерамида, ключов компонент на липидната структурата на клетъчните мембрани, до глюкоза и церамид. При хора с болест на Гоше, разграждането на глюкозилцерамида е недостатъчно, което води до натрупване на големи количества от този субстрат в лизозомите на макрофагите (наричани "клетки на Гоше"), а това от своя страна води до често срещана вторична патология.

Клетките на Гоше типично се откриват в черния дроб, далака и костния мозък, а понякога също така и в белия дроб, бъбреците и червата. Клинично, болестта на Гоше е с хетерогенна фенотипна изява. Най-честите прояви на заболяването са хепатоспленомегалия, тромбоцитопения, анемия и скелетна патология. Скелетните нарушения често са най-изтощителната и инвалидизираща проява на болестта на Гоше. Тези скелетни прояви включват инфилтрация на костния мозък, остеонекроза, болки в костите и костни кризи, остеопения и остеопороза, патологични фрактури и нарушение в растежа. Болестта на Гоше е свързана с повишено образуване на глюкоза и повишаване на процента енергиен разход в покой, които могат да допринесат за умора и кахексия. Пациенти с болест на Гоше може също да имат ниска степен на възпалителен профил. В допълнение, болестта на Гоше е свързана с повишен риск от имуноглобулинови аномалии, като например хиперимуноглобулинемия, поликлонална гамопатия, моноклонална гамопатия с неопределено значение (MGUS) и множествен миелом. Естественото развитие на болестта на Гоше обикновено показва прогресия, с риск от необратими усложнения, възникнали в различни органи, във времето. Клиничните прояви на болестта на Гоше могат да повлият неблагоприятно на качеството на живот. Болестта на Гоше е свързана с повишена заболяемост и ранна смъртност. Присъстващите в детството признаци и симптоми обикновено означават по-тежка болест на Гоше. При деца, болестта на Гоше може да доведе до забавен растеж и закъснял пубертет.

Белодробната хипертония е известно усложнение на болестта на Гоше. Пациенти, които са били подложени на спленектомия са изложени на повишен риск от белодробна хипертония. Терапията с Cerezyme в повечето случаи намалява нуждата от спленектомия, а ранното лечение с Cerezyme се свързва с намален риск от белодробна хипертония. Препоръчва се рутинна оценка за откриване наличие на белодробна хипертония след диагностицирането на болестта на Гоше и с течение на времето. Пациенти с диагноза белодробна хипертония, по-специално, трябва да получават адекватни

доза Cerezyme, за да се гарантира контрол на скрита болест на Гоше, както и да се оцени необходимостта от допълнителни специфични лечения на белодробната хипертония.

Имиглуцераза (рекомбинантна макрофаг-ориентирана кисела β -глюкозидаза) замества недостатъчната ензимна активност, хидролизирайки глицозилцерамида, като по този начин коригира първоначалната патофизиология и предотвратява вторична патология. Cerezyme намалява размера на слезката и черния дроб, подобрява или нормализира тромбоцитопенията и анемията, подобрява или нормализира костната минерална плътност и костно-мозъчната обремененост, и намалява или премахва болките в костите и костните кризи. Cerezyme намалява процента енергийни разходи в покой. Доказано е, че Cerezyme подобрява, както психическите, така и физическите аспекти на качеството на живот при болестта на Гоше. Cerezyme намалява хитотриозидазата, биомаркер за кумулирането на глицозилцерамид в макрофагите и за отговора към лечението. При деца, доказано е, че Cerezyme дава възможност за нормално развитие в пубертета, както и предизвиква наваксване в растежа, което води до нормална височина и костната минерална плътност в зряла възраст.

Скоростта и степента на отговор към лечението с Cerezyme са дозозависими. Като цяло, подобрения в органните системи с по-бърза степен на промяна, като хематологичната, могат да се наблюдават много по-бързо, отколкото при тези с по-бавна степен на промяна, като костната.

В Регистъра ICGG на болестта на Гоше анализът на голяма кохорта от пациенти (бр. = 528) с болест на Гоше тип 1, време- и дозозависим ефект за Cerezyme е наблюдаван за хематологичните и висцерални параметри (тромбоцитен брой, концентрация на хемоглобина, обем на слезката и черния дроб) в рамките на дозовия диапазон от 15, 30 и 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици. Пациенти, лекувани с 60 U/kg телесно тегло на всеки 2 седмици показват по-бързо подобрение и по-голям максимален ефект от лечението, в сравнение с пациентите, които получават по-ниски дози.

По същия начин, в Регистъра ICGG на болестта на Гоше анализът на костната минерална плътност с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) при 342 пациенти, след 8 годишно лечение, нормалната костна минерална плътност се постига с Cerezyme в доза от 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици, но не и с по-ниски дози от 15 и 30 U/kg телесно тегло, веднъж на всеки 2 седмици (Wenstrup и съавт., 2007).

В проучване изследващо 2 кохорти от пациенти, лекувани с медиана на дозата 80 U/kg телесно тегло на всеки 4 седмици и с медиана на дозата 30 U/kg телесно тегло на всеки 4 седмици, сред пациентите със скор за костно-мозъчна обремененост ≥ 6 , повече пациенти в кохортата с по-висока доза (33 %; бр. = 22) постигат намаление в резултата от 2 точки след 24 месечно лечение с Cerezyme, в сравнение с пациентите в кохортата с по-ниска доза (10 %; бр. = 13) (de Fost и съавт., 2006).

Лечението с Cerezyme в доза 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици показва подобрение по отношение на болките в костите още след 3 месеца, намаляване на костните кризи в рамките на 12 месеца, както и подобряване на костната минерална плътност след 24 месеца на лечение (Sims и съавт., 2008).

Обичайната честота на инфузия е веднъж на всеки 2 седмици (вж. точка 4.2). Поддържащото лечение на всеки 4 седмици (Q4), при същата кумулативна доза, както двуседмичната доза (Q2) е проучено при възрастни пациенти със стабилна резидуална болест на Гоше тип 1. Промени спрямо изходните стойности за хемоглобин, тромбоцити, обем на черен дроб и далак, костни кризи и костни заболявания представляват предварително определена съставна крайна точка; постигането или поддържането на терапевтичните цели по отношение на хематологични и висцерални параметри при проявена болест на Гоше представлява допълнителна крайна точка. Шестдесет и три процента от Q4- и 81% от Q2-лекуваните пациенти постигат съставната крайна точка на 24 месец; разликата не е статистически значима според 95% CI (-0,357, 0,058). Осемдесет и девет процента от Q4- и 100% от Q2-лекуваните пациенти постигат крайната точка на база терапевтични цели; разликата няма

статистическаа значимост според 95% CI (-0,231, 0,060). Q4 инфузионната схема може да бъде терапевтична възможност при някои възрастни пациенти със стабилна резидуална болест на Гоше тип 1, но клиничните данни са ограничени.

Не са провеждани контролирани клинични проучвания на ефикасността на Cerezyme спрямо неврологични прояви на болестта. Затова не могат да се правят изводи за ефекта от ензимозаместващата терапия върху неврологичните прояви на болестта.

Препоръчва се медицинските и здравните работници да регистрират пациентите с болест на Гоше, включително тези с хронични невронопатични прояви на болестта, в “ICGG Gaucher Registry” (Регистър на ICGG - International Collaborative Gaucher Group – Международна група за сътрудничество в областта на болестта на Гоше). В този регистър данните за пациентите се събират анонимно. Целите на “ICGG Gaucher Registry” са да се подобри разбирането за болестта на Гоше и да се оценява ефективността от ензимозаместващата терапия, което в крайна сметка води до подобряване на безопасното и ефикасно използване на Cerezyme.

5.2 Фармакокинетични свойства

При едночасови интравенозни инфузии на 4 дози (7,5, 15, 30, 60 U/kg) имиглуцераза, стационарна ензимна активност се постига за 30 минути. След инфузията, плазмената ензимна активност бързо намалява с време на полуживот, вариращо от 3,6 до 10,4 минути. Плазменият клирънс варира от 9,8 до 20,3 ml/min/kg (средно \pm S.D, $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Обемът на разпределение, коригиран спрямо теглото, варира от 0,09 до 0,15 l/kg (средно \pm S.D $0,12 \pm 0,02$ l/kg). Тези променливи изглежда не се влияят от дозата или продължителността на инфузията, но само един или двама пациенти са изследвани за всяко ниво на дозиране и скорост на инфузията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол, Натриев цитрат (за корекция на рН), Лимонена киселина монохидрат (за корекция на рН),Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони:

2 години.

Разреден разтвор:

От гледна точка на микробиологичната безопасност продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, съхранението на разтворения продукт и условията преди употреба са

отговорност на потребителя, като периодът на съхранение не бива да е повече от 24 часа при 2°C - 8°C, на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение на разреждания лекарствен продукт вижте точка 6.3

6.5 Данни за опаковката

Cerezume се предлага в 20 ml флакони от боросиликатно стъкло тип I (прозрачно). Затворени са със силиконизирана бутилова запушалка и защитена от самоотваряне, дърпаща се капачка.

За да се осигури достатъчно обем, който да позволи точно дозиране, всеки флакон има предвиден допълнителен обем от 0,3 ml.

Съдържание на опаковката: 1 или 25 флакона в картонена кутия.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон Cerezume е за еднократна употреба.

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтвори с вода за инжекции, да се разреди с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид и след това да бъде въведен чрез интравенозна инфузия.

Определете броя на флаконите, които ще се разтварят, въз основа на индивидуалния дозов режим на пациента и извадете флаконите от хладилника.

Понякога могат да се правят малки корекции в дозите, за да се избегне изхвърлянето на частично използвани флакони. Дозите могат да се закръгляват до най-близкия пълен флакон, доколкото приложената месечна доза остава без значителна промяна.

Използвайте асептична техника

Разтваряне

Разтворете всеки флакон с 5,1 ml вода за инжекции; избягвайте пускането на силна струя вода за инжекции върху праха и, чрез леко смесване, избягвайте образуването на пяна в разтвора. Обемът на разтвора е 5,3 ml. pH на разтвора е приблизително 6,1.

След разтваряне той представлява бистра, безцветна течност без чужди частици. Готовият разтвор трябва да се разреди допълнително. Преди да продължите с разреждането, огледайте разтвора във всеки флакон за наличието на чужди частици или промяна в цвета. Не използвайте флакони, в които се забелязват чужди частици или промяна в цвета. След разтваряне, веднага разрежете флаконите и не ги съхранявайте за по-нататъшна употреба.

Разреждане

Готовият разтвор съдържа 40 единици имиглуцераза в ml. Обемът на разтвора позволява прецизно изтегляне на 5,0 ml (равни на 200 единици) от всеки флакон. Изтеглете 5,0 ml разтвор от всеки флакон и съберете изтеглените обеми. След това разрежете събраните обеми с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид до общ обем от 100 до 200 ml. Размесете леко инфузионния разтвор.

С цел отстраняване на протеинови частици, се препоръчва разреденият разтвор да бъде въведен през 0,2 µm инлайн филтър, свързващ протеини в ниска степен . Това няма да доведе до загуба на активност на имиглуцеразата. Препоръчва се разреденият разтвор да бъде въведен в рамките на 3 часа. Разреденият в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид продукт запазва химическата си стабилност до 24 часа при температура от 2 до 8 °С, защитен от светлина, но микробиологичната безопасност зависи от това дали разтварянето и разреждането са извършени асептично.

Serezyme не съдържа консерванти. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Холандия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/053/001

EU/1/97/053/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 17 ноември 1997 г.

Дата на последното подновяване: 17 септември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cerezyme 400 U прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 400 единици* имиглуцераза (*imiglucerase*) **.

След приготвяне, разтворът съдържа 40 единици (приблизително 1,0 mg) имиглуцераза на ml (400 U/10 ml).

*Ензимната единица (U) се определя като количеството ензим, което катализира хидролизата на един микромола от синтетичния субстрат пара-нитрофенил β -D-глюкопиранозид (pNP-Glc) в минута при 37°C.

** Имиглуцераза е модифицирана форма на човешката кисела β -глюкозидаза и се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна култура от яйчник на китайски хамстер (СНО), с модификация на манозата за насочване на макрофагите.

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Този лекарствен продукт съдържа натрий и се прилага в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид (вж. точка 6.6). След приготвяне, разтворът съдържа 1,24 mmol натрий (400 U/10 mL). Да се вземе предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.
Cerezyme е бял до почтибял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cerezyme (имиглуцераза) е показан за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза на неневронопатична (Тип 1) или хронична невронопатична (Тип 3) болест на Гоше, които демонстрират клинично значими неневрологични прояви на болестта.

Неневрологичните прояви на болестта на Гоше включват едно или няколко от следните състояния:

- анемия след изключване на други причини, като например желязен дефицит;
- тромбоцитопения;
- костно заболяване след изключване на други причини, като например дефицит на витамин D;
- хепатомегалия или спленомегалия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението на заболяването трябва да се провежда от лекари с познания в лечението на болестта на Гоше.

Дозировка

Поради разнородния и мултисистемен характер на болестта на Гоше, дозите трябва да се съставят индивидуално за всеки пациент въз основа на изчерпателна оценка на всички клиничните прояви на болестта. След като индивидуалният отговор на пациента по отношение на всички подлежащи на оценка клинични прояви на болестта е добре установен, дозите и честотата на приложение могат да бъдат адаптирани, с цел или да се запазят вече достигнати оптимални параметри за всички клинични прояви, или допълнително да се подобрят онези клинични параметри, които все още не са нормализирани.

Ред схеми на дозиране са доказали своята ефективност по отношение на някои или всички неневрологични прояви на болестта. Начални дози от 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици показват подобрене на хематологичните и висцералните параметри в рамките на 6 месечно лечение, а продължителната употреба води или до спиране на прогресията, или до подобрене на костното заболяване. Установено е, че приложението на ниски дози от порядъка на 15 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици, подобрява хематологичните параметри и органомегалията, но не и костните параметри. Обичайната честота на инфузия е веднъж на всеки 2 седмици; това е честотата на инфузия, за която има най-много данни.

Педиатрична популция

За педиатричната популция не се налага корекция на дозата

Ефикасността на Cerezyme спрямо неврологичните симптоми при пациенти с хронична невронопатична форма на болест на Гоше не е установена и за тези прояви не се препоръчва специална схема на дозиране (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

След разтваряне и разреждане, препаратът се въвежда като интравенозна инфузия. Като първоначални инфузии Cerezyme трябва да се въвежда със скорост на инфузията, която не превишава 0,5 единици на kg телесно тегло в минута. При следващите приложения, скоростта на инфузията може да бъде увеличена, но не трябва да превишава 1 единица на kg телесно тегло в минута. Увеличенията в скоростта на инфузията трябва да се провеждат под контрола на медицински специалист.

Инфузията на Cerezyme в домашни условия може да се обмисли при пациенти, които понасят добре прилаганите им инфузии в продължение на няколко месеца. Решението за преминаване на инфузия при домашни условия трябва да става след преценка и препоръка на лекуващия лекар. Прилагането на инфузията на Cerezyme от пациента или този, който се грижи за него, в домашни условия изисква обучение от медицински специалист в клинични условия. Пациентът или този, който се грижи за него, трябва да бъдат обучени относно техниката на инфузия и воденето на дневник на лечението. Пациенти, които получат нежелани лекарствени реакции по време на инфузията, трябва незабавно да **спрат прилагането на инфузията** и да потърсят медицинска помощ от специалист. Може да се наложи последващите инфузии да се правят в клинични условия. В домашни условия дозата и скоростта на инфузия трябва да останат постоянни и да не се променят без надзора на медицински специалист.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Препоръчва се медицинските и здравните работници да регистрират пациентите с болест на Гоше, включително тези с хронични невронопатични прояви на болестта, в “ICGG Gaucher Registry” (вж. точка 5.1).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Наличните данни, с помощта на скрининг ELISA тест, последван от потвърдителен радиоимунопреципитационен анализ показват, че през първата година от лечението IgG антитела срещу имиглуцераза се образуват при около 15% от лекуваните пациенти. Изглежда, че пациентите, които развиват IgG антитела, обикновено ги развиват през първите 6 месеца от лечението и рядко развиват антитела срещу Cerezyme след 12-ия месец от лечението. Препоръчва се пациентите, суспектни за намален отговор към лечението, да бъдат наблюдавани периодично за образуване на IgG антитела срещу имиглуцераза.

Пациентите с антитела срещу имиглуцераза са изложени на по-висок риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Ако пациент развие реакция, която предполага свръхчувствителност, се препоръчва последващо изследване за антитела срещу имиглуцераза. Възможни са тежки реакции на свръхчувствителност от алергичен тип, както при всички интравенозни белтъчни продукти, но настъпват нечесто. Препоръчва се незабавно прекратяване на инфузията с Cerezyme и трябва да бъде започнато подходящо лечение, ако се появят такива реакции. Трябва да се спазват действащите стандарти за спешно лечение.

Пациентите, които са развили антитела или симптоми на свръхчувствителност към Ceredase (алглуцераза), трябва да се лекуват с повишено внимание, когато се прилага Cerezyme (имиглуцераза).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий и се прилага в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид (вж. точка 6.6). Да се вземе предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията..

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Наличен е ограничен опит от резултатите от 150 бременности (базиран главно на спонтанни съобщения и преглед на литературни източници), който показва, че употребата на Cerezyme е от полза при контролиране на основното заболяване - болест на Гоше, по време на бременност. Освен това тези данни не показват свързана с малформации токсичност на Cerezyme за фетуса, независимо че статистическите данни са малко. Смърт на плода се съобщава рядко, но не е ясно дали тя е свързана с употребата на Cerezyme или с основното заболяване.

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на влиянието на Cerezyme върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие. Не е известно дали Cerezyme преминава през плацентата до развиващия се фетус.

При бременни с болест на Гоше и при тези, които планират да забременеят, се изисква оценка на ползата и риска от лечението при всяка бременност. При пациентките, които имат болест на Гоше, и забременеят може да се наблюдава период на повишена активност на заболяването по време на бременността и послеродовия период. Това включва повишен риск от скелетни прояви, влошаване на

цитопенията, кървене и повишена необходимост от трансфузия. Известно е, че както бременността, така и кърменето обременяват калциевата хомеостаза на майката и ускоряват костната обмяна. Това може да допринесе за обременяване със скелетно заболяване при болест на Гоше.

Нелекувани жени трябва да се съветват да имат предвид започване на лечение, преди да заченат, за да се постигне оптимално здравословно състояние. При жени, които приемат Cerezyme, трябва да се обмисли продължаване на лечението по време на бременността. Внимателното проследяване на бременността и клиничните прояви на болестта на Гоше е необходимо за индивидуално определяне на дозата според нуждите на пациента и терапевтичното повлияване.

Не е известно дали това активно вещество се излъчва с кърмата, но съществува вероятност ензимът да се усвоява в стомашно-чревния тракт на детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cerezyme не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органна класификация и честота (чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)) в таблицата по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на нервната система	Нечести: Замаяност, главоболие, парестезии*
Сърдечни нарушения	Нечести: Тахикардия*, цианоза*
Съдови нарушения	Нечести: Зачервяване на лицето*, хипотония*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: Задух*, кашлица*
Стомашно-чревни нарушения	Нечести: Повръщане, гадене, коремни спазми, диария
Нарушения на имунната система	Чести: Реакции на свръхчувствителност Редки: Анафилактоидни реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Уртикария/ангиоедем*, сърбеж*, обрив*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести: Артралгия*, болки в гърба*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести: Неприятно усещане на мястото на инфузия, парене на мястото на инфузия, оток на мястото на инфузия, стерилен абсцес на мястото на инжектиране, неприятно усещане в гърдите*, треска, тръпки, умора

Симптоми, предполагащи свръхчувствителност (отбелязани със * в таблицата по-горе), са наблюдавани общо при приблизително 3% от пациентите. Тези симптоми се появяват по време на инфузиите или скоро след това. Тези симптоми в повечето случаи се повлияват от лечение с антихистамини и/или кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят инфузията на продукта и да се свържат със своя лекар, ако такива симптоми се проявят.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. При пациенти, веднъж на всеки две седмици са използвани дози до 240 U/kg телесно тегло.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензими - Имиглуцераза (рекомбинантна макрофаг-ориентирана β -глюкоцереброзидаза), АТС-код: A16AB02.

Болестта на Гоше е рядко метаболитно нарушение унаследено по рецесивен път, в резултат на дефицит на лизозомалния ензим кисела β -глюкозидаза. Този ензим разрушава глюкозилцерамида,

ключов компонент на липидната структурата на клетъчните мембрани, до глюкоза и церамид. При хора с болест на Гоше, разграждането на глюкозилцерамида е недостатъчно, което води до натрупване на големи количества от този субстрат в лизозомите на макрофагите (наричани "клетки на Гоше"), а това от своя страна води до често срещана вторична патология.

Клетките на Гоше типично се откриват в черния дроб, далака и костния мозък, а понякога също така и в белия дроб, бъбреците и червата. Клинично, болестта на Гоше е с хетерогенна фенотипна изява. Най-честите прояви на заболяването са хепатоспленомегалия, тромбоцитопения, анемия и скелетна патология. Скелетните нарушения често са най-изтощителната и инвалидизираща проява на болестта на Гоше. Тези скелетни прояви включват инфилтрация на костния мозък, остеонекроза, болки в костите и костни кризи, остеопения и остеопороза, патологични фрактури и нарушение в растежа. Болестта на Гоше е свързана с повишено производство на глюкоза и повишаване на процента енергиен разход в покой, които могат да допринесат за умора и слабост. Пациенти с болест на Гоше може също да имат ниска степен на възпалителен профил. В допълнение, болестта на Гоше е свързана с повишен риск от имуноглобулинови аномалии като например хиперимуноглобулинемия, поликлонална гамопатия, моноклонална гамопатия с неопределено значение (MGUS) и множествен миелом. Естествената история на болестта на Гоше обикновено показва прогресия, с риск от необратими усложнения, възникнали в различни органи, във времето. Клиничните прояви на болестта на Гоше могат да повлияят неблагоприятно на качеството на живот. Болестта на Гоше е свързана с повишена заболеваемост и ранна смъртност. Присъстващите в детството признаци и симптоми типично описват по-тежка болест на Гоше. При деца, болестта на Гоше може да доведе до забавен растеж и закъснял пубертет.

Белодробната хипертония е известно усложнение на болестта на Гоше. Пациенти, които са били подложени на спленектомия имат повишен риск от белодробна хипертония. Терапията с Cerezyme в повечето случаи намалява нуждата от спленектомия, а ранното лечение с Cerezyme се свързва с намален риск от белодробна хипертония. Препоръчва се рутинна оценка за откриване наличие на белодробна хипертония след диагностицирането на болестта на Гоше и с течение на времето. Пациенти с диагноза белодробна хипертония, по-специално, трябва да получават адекватни дози Cerezyme за да се гарантира контрол на скрита болест на Гоше, както и да се оцени необходимостта от допълнителни специфични лечения на белодробната хипертония.

Имиглуцераза (рекомбинантна макрофаг-ориентирана кисела β -глюкозидаза) замества недостатъчната ензимна активност, хидролизирайки глюкозилцерамида, като по този начин поправя първоначалната патофизиология и предотвратява вторична патология. Cerezyme намалява размера на слезката и черния дроб, подобрява или нормализира тромбоцитопенията и анемията, подобрява или нормализира костната минерална плътност и костно-мозъчния товар, и намалява или премахва болките в костите и костните кризи. Cerezyme намалява процента енергийни разходи в покой. Доказано е, че Cerezyme подобрява, както психическите, така и физическите аспекти на качеството на живот при болестта на Гоше. Cerezyme намалява хитотриозидазата, биомаркер за натрупването на гликозилцерамид в макрофагите и за отговора на лечението. При деца, доказано е, че Cerezyme дава възможност за нормално развитие в пубертета, както и предизвиква догонване на растежа, което води до нормална височина и костната минерална плътност в зряла възраст.

Скоростта и степента на отговор към лечението с Cerezyme е дозо-зависима. Като цяло, подобрения в органните системи с по-бърза степен на промяна, като хематологичната, могат да се наблюдават много по-бързо, отколкото при тези с по-бавна степен на промяна, като костната.

В Регистъра ICGG на болестта на Гоше анализът на голяма група от пациенти (бр. = 528) с болест на Гоше тип 1, време- и дозо-зависим ефект за Cerezyme е наблюдаван за хематологичните и висцерални параметри (тромбоцитен брой, концентрация на хемоглобина, обем на слезката и черния дроб) в рамките на дозовия обхват от 15, 30 и 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици. Пациенти,

лекувани с 60 U/kg телесно тегло на всеки 2 седмици показват по-бързо подобрене и по-голям максимален ефект от лечението, в сравнение с пациентите, които получават по-ниски дози.

По същия начин, в Регистъра ICGG на болестта на Гоше анализът на костната минерална плътност с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) при 342 пациенти, след 8 годишно лечение, нормалната костна минерална плътност се постига с Cerezyme в доза от 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици, но не и с по-ниски дози от 15 и 30 U/kg телесно тегло, веднъж на всеки 2 седмици (Wenstrup и съавт., 2007).

В проучване изследващо 2 кохорти от пациенти, лекувани със средна доза от 80 U/kg телесно тегло на всеки 4 седмици и със средна доза от 30 U/kg телесно тегло на всеки 4 седмици, сред пациентите с резултат за костно-мозъчен товар ≥ 6 , повечето пациенти в кохортата с по-висока доза (33 %; бр. = 22) постигат намаление в резултата от 2 точки след 24 месечно лечение с Cerezyme, в сравнение с пациентите в кохортата с по-ниска доза (10 %; бр. = 13) (de Fost и съавт., 2006).

Лечението с Cerezyme в доза от 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици показва подобрене по отношение на болките в костите още след 3 месеца, намаляване на костните кризи в рамките на 12 месеца, както и подобряване на костната минерална плътност след 24 месеца на лечение (Sims и съавт., 2008).

Обичайната честота на инфузия е веднъж на всеки 2 седмици (вж. точка 4.2). Поддържащото лечение на всеки 4 седмици (Q4), при същата кумулативна доза, както двуседмичната доза (Q2) е проучено при възрастни пациенти със стабилна резидуална болест на Гоше тип 1. Промени спрямо изходните стойности за хемоглобин, тромбоцити, обем на черен дроб и далак, костни кризи и костни заболявания представляват предварително определена съставна крайна точка; постигането или поддържането на терапевтичните цели по отношение на хематологични и висцерални параметри при проявена болест на Гоше представлява допълнителна крайна точка. Шестдесет и три процента от Q4- и 81% от Q2-лекуваните пациенти постигат съставната крайна точка на 24 месец; разликата не е статистически значима според 95% CI (-0,357, 0,058). Осемдесет и девет процента от Q4- и 100% от Q2-лекуваните пациенти постигат крайната точка на база терапевтични цели; разликата няма статистическа значимост според 95% CI (-0,231, 0,060). Q4 инфузионната схема може да бъде терапевтична възможност при някои възрастни пациенти със стабилна резидуална болест на Гоше тип 1, но клиничните данни са ограничени.

Не са провеждани контролирани клинични проучвания на ефикасността на Cerezyme спрямо неврологични прояви на болестта. Затова не могат да се правят изводи за ефекта от ензимозаместващата терапия върху неврологичните прояви на болестта.

Препоръчва се медицинските и здравните работници да регистрират пациентите с болест на Гоше, включително тези с хронични невропатични прояви на болестта, в “ICGG Gaucher Registry” (Регистър на ICGG - International Collaborative Gaucher Group – Международна група за сътрудничество в областта на болестта на Гоше). В този регистър данните за пациентите се събират анонимно. Целите на “ICGG Gaucher Registry” са да се подобри разбирането за болестта на Гоше и да се оценява ефективността от ензимозаместващата терапия, което в крайна сметка води до подобряване на безопасното и ефикасно използване на Cerezyme.

5.2 Фармакокинетични свойства

При еднокласови интравенозни инфузии на 4 дози (7,5, 15, 30, 60 U/kg) имиглуцераза, стационарна ензимна активност се постига за 30 минути. След инфузията, плазмената ензимна активност бързо намалява с време на полуживот, вариращо от 3,6 до 10,4 минути. Плазменият клирънс варира от 9,8 до 20,3 ml/min/kg (средно \pm S.D, $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Обемът на разпределение, коригиран спрямо

теглото, варира от 0,09 до 0,15 l/kg (средно \pm S.D 0,12 \pm 0,02 l/kg). Тези променливи изглежда не се влияят от дозата или продължителността на инфузията, но само един или двама пациенти са изследвани за всяко ниво на дозиране и скорост на инфузията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол, Натриев цитрат (за корекция на рН), Лимонена киселина монохидрат (за корекция на рН), Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони:

2 години.

Разреден разтвор:

От гледна точка на микробиологичната безопасност продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, съхранението на разтворения продукт и условията преди употреба са отговорност на потребителя, като периодът на съхранение не бива да е повече от 24 часа при 2°C - 8°C, на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

За условията на съхранение на разреждания лекарствен продукт вижте точка 6.3

6.5 Данни за опаковката

Сегезуме се предлага в 20 ml флакони от боросиликатно стъкло тип I (прозрачно). Затворени са със силиконизирана бутилова запушалка и защитена от самоотваряне, дърпаща се капачка.

За да се осигури достатъчно обем, който да позволи точно дозиране, всеки флакон има предвиден допълнителен обем от 0,6 ml.

Съдържание на опаковката: 1, 5 или 25 флакона в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон Cerezyme е за еднократна употреба.

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтвори с вода за инжекции, да се разрежи с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид и след това да бъде въведен чрез интравенозна инфузия.

Определете броя на флаконите, които ще се разтварят, въз основа на индивидуалния дозов режим на пациента и извадете флаконите от хладилника.

Понякога могат да се правят малки корекции в дозите, за да се избегне изхвърлянето на частично използвани флакони. Дозите могат да се закръгляват до най-близкия пълен флакон, доколкото приложената месечна доза остава без значителна промяна.

Използвайте асептична техника

Разтваряне

Разтворете всеки флакон с 10,2 ml вода за инжекции; избягвайте пускането на силна струя вода за инжекции върху праха и, чрез леко смесване, избягвайте образуването на пяна в разтвора. Обемът на разтвора е 10,6 ml. рН на разтвора е приблизително 6,1.

След разтваряне той представлява бистра, безцветна течност без чужди частици. Готовият разтвор трябва да се разрежи допълнително. Преди да продължите с разреждането, огледайте разтвора във всеки флакон за наличието на чужди частици или промяна в цвета. Не използвайте флакони, в които се забелязват чужди частици или промяна в цвета. След разтваряне, веднага разрежете флаконите и не ги съхранявайте за по-нататъшна употреба.

Разреждане

Готовият разтвор съдържа 40 единици имиглуцераза в ml. Обемът на разтвора позволява прецизно изтегляне на 10,0 ml (равни на 400 единици) от всеки флакон. Изтеглете 10,0 ml разтвор от всеки флакон и съберете изтеглените обеми. След това разрежете събраните обеми с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид до общ обем от 100 до 200 ml. Размесете леко инфузионния разтвор.

С цел отстраняване на протеинови частици, се препоръчва разределеният разтвор да бъде въведен през 0,2 µm инлайн филтър, свързващ протеини в ниска степен. Това няма да доведе до загуба на активност на имиглуцеразата. Препоръчва се разределеният разтвор да бъде въведен в рамките на 3 часа. Разределеният в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид продукт запазва химическата си стабилност до 24 часа при температура от 2 до 8 °C, защитен от светлина, но микробиологичната безопасност зависи от това дали разтварянето и разреждането са извършени асептично.

Cerezyme не съдържа консерванти. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Холандия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 17 ноември 1997 г.

Дата на последното подновяване: 17 септември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И
ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН
ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Genzyme Corporation
500 Soldiers Field Road – Allston, MA 02134 – САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Genzyme Ltd. (Джензайм Лимитед) 37 Hollands Road – Haverhill, Suffolk CB9 8PU – Великобритания
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия 3 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ш
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cerezyme 200 U Прах за концентрат за инфузионен разтвор
imiglucerase

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 200 единици имиглуцераза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат и полисорбат 80.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор.
25 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърля.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба:

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden-Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/053/001

EU/1/97/053/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cerezyme 200 U

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ/ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Cerezyme 200 U Прах за концентрат за инфузионен разтвор
imiglucerase

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За интравенозна инфузия.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Всеки флакон съдържа 200 единици имиглуцераза..

6. ДРУГО

Genzyme Europe B.V.- Холандия

Да се съхранява в хладилник

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cerezyme 400 U Прах за концентрат за инфузионен разтвор
imiglucerase

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 400 единици имиглуцераза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Манитол, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат и полисорбат 80.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор.
5 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор.
25 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За интравенозна инфузия.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърля.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden-Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/053/003
EU/1/97/053/004
EU/1/97/053/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cerezyme 400 U

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ/ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Cerezyme 400 U Прах за концентрат за инфузионен разтвор
imiglucerase

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За интравенозна инфузия.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Всеки флакон съдържа 400 единици имиглуцераза

6. ДРУГО

Genzyme Europe B.V.-Холандия

Да се съхранява в хладилник

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Cerezyme 200 U прах за концентрат за инфузионен разтвор Imiglucerase (Имиглуцераза)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Cerezyme и за какво се използва.
2. Преди да използвате Cerezyme.
3. Как да използвате Cerezyme.
4. Възможни нежелани реакции.
5. Как да съхранявате Cerezyme.
6. Допълнителна информация.

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА CERZYME И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Cerezyme се използва за лечение на пациенти с потвърдена диагноза на болест на Гоше Тип 1 или Тип 3, които показват признаци на болестта като: анемия (понижен брой червени кръвни клетки), склонност към лесно кървене (поради понижен брой на тромбоцитите – вид кръвни клетки), увеличение на черния дроб или далака или костно заболяване.

Пациентите с болестта на Гоше имат ниски нива на ензим, наречен кисела β -глюкозидаза. Този ензим помага на организма да контролира нивата на глюкозилцерамид. Глюкозилцерамид е естествено срещано вещество и е изградено от захар и мазнини. При болестта на Гоше нивата на глюкозилцерамид може да се повишат твърде много.

Cerezyme представлява изкуствен ензим, наречен имиглуцераза – той може да замести естествения ензим кисела β -глюкозидаза, който липсва или не е достатъчно активен при пациенти с болестта на Гоше.

Информацията в тази листовка се отнася до всички групи пациенти, включително деца, юноши, възрастни и пациенти в старческа възраст.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ CERZYME

Не използвайте Cerezyme

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към имиглуцераза, или
- ако сте алергични към някоя от останалите съставки на Cerezyme.

Обърнете специално внимание при лечението с Cerezyme:

- Ако сте на лечение с Cerezyme, може да получите алергична реакция по време на прилагане на лекарството или скоро след това. Трябва **незабавно да уведомите Вашия лекар**, ако получите

такава реакция. Вашият лекар може да извърши изследване дали имате алергична реакция към имиглуцераза.

- При някои пациенти с болестта на Гоше се наблюдава високо кръвно налягане в белите дробове (белодробна хипертония). Причината за белодробната хипертония може да не е известна или тя може да се дължи на сърдечни, белодробни или чернодробни проблеми. Тя може да се появи, независимо дали пациентът е лекуван с Cerezyme или не. Така че, ако страдате от **задух**, трябва да уведомите Вашия лекар.

Употреба на други лекарства:

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Cerezyme не трябва да се прилага в комбинация с други лекарствени продукти в една и съща инфузия (вливане).

Бременност и кърмене

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате това лекарство, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна. Препоръчва се използване на Cerezyme с повишено внимание по време на бременност и кърмене.

Важна информация относно някои от съставките на Cerezyme

Този лекарствен продукт съдържа натрий и се прилага в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид. Да се вземе предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ CERZYME

Указания за правилна употреба

Cerezyme се прилага чрез вливане във вена (интравенозна инфузия).

Предлага се като прах, който се смесва със стерилна вода преди прилагане

Cerezyme трябва да се използва само под наблюдение от лекар, който е запознат с лечението на болестта на Гоше. Вашият лекар може да Ви каже, че можете да се лекувате у дома, при условие че отговаряте на определени критерии. Моля, уведомете Вашия лекар, ако желаете да се лекуване в домашни условия.

Дозата ще бъде специално определена за Вас. Вашият лекар ще определи тази доза на базата на тежестта на симптомите при Вас и на други фактори. Препоръчаната доза Cerezyme е 60 единици/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици.

Вашият лекар ще проследява внимателно повлияването Ви от лечението и може да коригира дозата (да я увеличи или намали), докато не установи най-подходящата доза за лечение на симптомите при Вас.

След установяване на тази доза, Вашият лекар ще продължи да проследява как се повлиявате от лечението, докато не се увери, че използвате правилната доза. Може да се очаква това да става на всеки 6 до 12 месеца.

Няма информация относно ефектите на Cerezyme върху симптомите от страна на мозъка при пациенти с хронична невронопатична форма на болестта на Гоше. Затова не може да се препоръча специална схема на дозиране.

Регистър на международната група за сътрудничество в областта на болестта на Гоше (ICGG Gaucher Registry)

Можете да помолите Вашия лекар да регистрира Вашите пациентски данни в “ICGG Gaucher Registry” (Регистър на ICGG - International Collaborative Gaucher Group – международна група за сътрудничество в областта на болестта на Гоше). Целите на този регистър са да се подобри разбирането на болестта на Гоше и да се оценяват резултатите от ензимозаместващото лечение, като това с Cerezyme. Това трябва да доведе до подобряване на безопасността и ефикасността при използване на Cerezyme. Вашите пациентски данни ще бъдат регистрирани анонимно – никой няма да знае, че това е информация за Вас.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Cerezyme

Няма съобщения за случаи на предозиране на Cerezyme.

Ако сте пропуснали да използвате Cerezyme

Ако сте пропуснали поредна инфузия, ако обичате свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Cerezyme може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите сериозна нежелана реакция, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, **незабавно уведомете Вашия лекар.**

Честите нежелани реакции (появяващи се при повече от 1 на 100 пациенти) са:

- задух
- кашлица
- уртикария/локализиран оток на кожата или лигавицата на устата или гърлото
- сърбеж
- обрив

Нечестите нежелани реакции (появяващи се при повече от 1 на 1 000 пациента) са:

- замаяност
- главоболие
- усещане за щипене, боцкане, парене или изтръпване на кожата
- учестен пулс
- посиняване на кожата
- зачервяване на лицето
- спадане на кръвното налягане
- повръщане
- гадене
- коремни спазми
- диария
- болка в ставите
- неприятно усещане на мястото на вливането
- парене на мястото на вливането
- оток на мястото на вливането

- стерилен абсцес на мястото на пробиване на вената
- неприятно чувство в областта на гърдния кош
- повишена температура
- тръпки
- умора
- болки в гърба

Някои нежелани реакции са били наблюдавани главно по време на прилагане на лекарството или скоро след това. Те включват сърбеж, зачервяване на лицето, уртикария/локализиран оток на кожата или лигавицата на устата или гърлото, неприятно чувство в областта на гърдния кош, учестен пулс, посиняване на кожата, задух, усещане за щипене, боцкане, парене или изтръпване на кожата, спадане на кръвното налягане и болки в гърба. Ако изпитате някой от тези симптомите, моля, **незабавно уведомете Вашия лекар**. Може да е необходимо да Ви бъдат приложени допълнителни лекарства за предотвратяване на алергична реакция (напр. антихистамини и/или кортикостероиди).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ CEREZUME

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте Cerezume след срока на годност, отбелязан върху етикета след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Разреден разтвор:

Препоръчва се Cerezume да се използва веднага след смесването му със стерилна вода. Смесеният разтвор във флакона не подлежи на съхранение и трябва да се разреди веднага в инфузионен сак. Само разреденият разтвор може да се запази до 24 часа, ако се съхранява на хладно (2°C – 8°C) и тъмно място.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Cerezume

- Активното вещество е имиглуцераза. Имиглуцераза е модифицирана форма на човешкия ензим кисела β-глюкозидаза, произведена по рекомбинантна ДНК технология. Един флакон съдържа 200 единици имиглуцераза. След разтваряне съдържанието на един флакон според указанията, разтворът съдържа 40 единици имиглуцераза на ml.
- Останалите съставки са:
 - Манитол, натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80

Как изглежда Cerezyme и какво съдържа опаковката

Cerezyme 200 U се предлага като прах за концентрат за инфузионен разтвор (в опаковка с 1 или 25 флакона). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Cerezyme се предлага като бял до почти бял прах. След разтваряне той представлява бистра, безцветна течност без примеси. След приготвяне във флакона според указанията, разтворът трябва да се разрежи допълнително.

Притежател на разрешението за употреба и производител**Притежател на разрешението за употреба**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD, Naarden, Холандия

Производител

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Великобритания

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien/ Luxemburg/Luxembourg Genzyme Belgium N.V., Tél/Tel: +32 2 714 17 11	Magyarország Genzyme Europe B.V. Képviselet Tel: +36 1 310 7440
България Джензайм ЕООД Тел. +359 2 971 1001	Nederland Genzyme Europe B.V., Tel: +31 35 6991200
Česká Republika/Slovenská Republika Slovenija Genzyme Czech s.r.o., Tel: +420 221 722 511	Österreich Genzyme Austria GmbH, Tel: +43 1 774 65 38
Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk), Tlf/Puh./Sími: +45 32712600	Polska/Eesti/Latvija/Lietuva Genzyme Polska Sp. z o. o. (Poola/Polija/Lenkija), Tel: + 48 22 24 60 900
Deutschland Genzyme GmbH, Tel: +49 610236740	Portugal Genzyme Portugal, S.A., Tel: +351 21 422 0100
Ελλάδα/Κύπρος Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα) Τηλ: +30 210 99 49 270	România Genzyme Biopharma SRL Tel: +40 21 243 42 28
España Genzyme, S.L.U., Tel: +34 91 6591670	United Kingdom/Ireland Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom), Tel: +44 1865 405200
France Genzyme S.A.S, Tél: + 33 (0) 825 825 863	
Italia/Malta Genzyme Srl (Italia/Italja), Tel: +39 059 349811	

Дата на последно одобрение на листовката:

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уеб сайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

<-----

Представената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба – разтваряне, разреждане и прилагане

Всеки флакон Cerezyme е само за еднократна употреба. След разтваряне, всеки флакон Cerezyme съдържа 200 единици имиглуцераза в 5,0 ml (40 единици в ml).

Определете броя на флаконите, които ще се разтварят, въз основа на индивидуалния дозов режим на пациента и извадете флаконите от хладилника.

Използвайте асептична техника

Разтваряне

Разтворете всеки флакон с 5,1 ml вода за инжекции; избягвайте пускането на силна струя вода за инжекции върху праха и, чрез леко смесване, избягвайте образуването на пяна в разтвора. Обемът на разтвора е 5,3 ml. рН на разтвора е приблизително 6,1.

След разтваряне той представлява бистра, безцветна течност без чужди частици. Готовият разтвор трябва да се разрежи допълнително. Преди да продължите с разреждането, огледайте разтвора във всеки флакон за наличието на чужди частици или промяна в цвета. Не използвайте флакони, в които се забелязват чужди частици или промяна в цвета. След разтваряне, веднага разрежете флаконите и не ги съхранявайте за по-нататъшна употреба.

Разреждане

Готовият разтвор съдържа 40 единици имиглуцераза в ml. Обемът на разтвора позволява прецизно изтегляне на 5,0 ml (равни на 200 единици) от всеки флакон. Изтеглете 5,0 ml разтвор от всеки флакон и съберете изтеглените обеми. След това разрежете събраните обеми с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид до общ обем от 100 до 200 ml. Размесете леко инфузионния разтвор.

Приложение

С цел отстраняване на протеинови частици, се препоръчва разреденият разтвор да бъде въведен през 0,2 µm инлайн филтър, свързващ в ниска степен протеини. Това няма да доведе до загуба на активност на имиглуцеразата. Препоръчва се разреденият разтвор да бъде въведен в рамките на 3 часа. Разреденият в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид продукт запазва химическата си стабилност до 24 часа при температура от 2 до 8 °C, на защитено от светлина място, но микробиологичната безопасност зависи от това дали разтварянето и разреждането са извършени асептично.

Cerezyme не съдържа консерванти. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Cerezyme 400 U прах за концентрат за инфузионен разтвор Imiglucerase (Имиглуцераза)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Cerezyme и за какво се използва.
2. Преди да използвате Cerezyme.
3. Как да използвате Cerezyme.
4. Възможни нежелани реакции.
5. Как да съхранявате Cerezyme.
6. Допълнителна информация.

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА CERZYME И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Cerezyme се използва за лечение на пациенти с потвърдена диагноза на болест на Гоше Тип 1 или Тип 3, които показват признаци на болестта като: анемия (понижен брой червени кръвни клетки), склонност към лесно кървене (поради понижен брой на тромбоцитите – вид кръвни клетки), увеличение на черния дроб или далака или костно заболяване.

Пациентите с болестта на Гоше имат ниски нива на ензим, наречен кисела β -глюкозидаза. Този ензим помага на организма да контролира нивата на глюкозилцерамид. Глюкозилцерамид е естествено срещано вещество и е изграден от захар и мазнини. При болестта на Гоше нивата на глюкозилцерамид може да се повишат твърде много..

Cerezyme представлява изкуствен ензим, наречен имиглуцераза – той може да замести естествения ензим кисела β -глюкозидаза, който липсва или не е достатъчно активен при пациенти с болестта на Гоше.

Информацията в тази листовка се отнася до всички групи пациенти, включително деца, юноши, възрастни и пациенти в старческа възраст.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ CERZYME

Не използвайте Cerezyme

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към имиглуцераза, или
- ако сте алергични към някоя от останалите съставки на Cerezyme.

Обърнете специално внимание при лечението с Cerezyme:

- Ако сте на лечение с Cerezyme, може да получите алергична реакция по време на прилагане на лекарството или скоро след това. Трябва **незабавно да уведомите Вашия лекар**, ако получите такава реакция. Вашият лекар може да извърши изследване дали имате алергична реакция към имиглуцераза.
- При някои пациенти с болестта на Гоше се наблюдава високо кръвно налягане в белите дробове (белодробна хипертония). Причината за белодробната хипертония може да не е известна или тя може да се дължи на сърдечни, белодробни или чернодробни проблеми. Тя може да се появи, независимо дали пациентът е лекуван с Cerezyme или не. Така че, ако страдате от **задух**, трябва да уведомите Вашия лекар.

Употреба на други лекарства:

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Cerezyme не трябва да се прилага в комбинация с други лекарствени продукти в една и съща инфузия (вливане).

Бременност и кърмене

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате това лекарство, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна. Препоръчва се използване на Cerezyme с повишено внимание по време на бременност и кърмене.

Важна информация относно някои от съставките на Cerezyme

Този лекарствен продукт съдържа натрий и се прилага в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид. Да се вземе предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ CERAZYME

Указания за правилна употреба

Cerezyme се прилага чрез вливане във вена (интравенозна инфузия).

Предлага се като прах, който се смесва със стерилна вода преди прилагане.

Cerezyme трябва да се използва само под наблюдение от лекар, който е запознат с лечението на болестта на Гоше

Дозата ще бъде специално определена за Вас. Вашият лекар ще определи тази доза на базата на тежестта на симптомите при Вас и на други фактори. Препоръчаната доза Cerezyme е 60 единици/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици.

Вашият лекар ще проследява внимателно повлияването Ви от лечението и може да коригира дозата (да я увеличи или намали), докато не установи най-подходящата доза за лечение на симптомите при Вас. Вашият лекар може да ви посъветва, че вие може да се лекувате у дома, при условие че отговаряте на определени критерии. Моля, уведомете Вашия лекар, ако желаете да се лекуване в домашни условия.

След установяване на тази доза, Вашият лекар ще продължи да проследява как се повлиявате от лечението, докато не се увери, че използвате правилната доза. Може да се очаква това да става на всеки 6 до 12 месеца.

Няма информация относно ефектите на Cerezyme върху симптомите от страна на мозъка при пациенти с хронична невронопатична форма на болестта на Гоше. Затова не може да се препоръча специална схема на дозиране.

Регистър на международната група за сътрудничество в областта на болестта на Гоше (ICGG Gaucher Registry)

Можете да помолите Вашия лекар да регистрира Вашите пациентски данни в “ICGG Gaucher Registry” (Регистър на ICGG - International Collaborative Gaucher Group – международна група за сътрудничество в областта на болестта на Гоше). Целите на този регистър са да се подобри разбирането на болестта на Гоше и да се оценяват резултатите от ензимозаместващото лечение, като това с Cerezyme. Това трябва да доведе до подобряване на безопасността и ефикасността при използване на Cerezyme. Вашите пациентски данни ще бъдат регистрирани анонимно – никой няма да знае, че това е информация за Вас.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Cerezyme

Няма съобщения за случаи на предозиране на Cerezyme.

Ако сте пропуснали да използвате Cerezyme

Ако сте пропуснали поредна инфузия, ако обичате свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Cerezyme може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите сериозна нежелана реакция, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, **незабавно уведомете Вашия лекар.**

Честите нежелани реакции (появяващи се при повече от 1 на 100 пациенти) са:

- задух
- кашлица
- уртикария/локализиран оток на кожата или лигавицата на устата или гърлото
- сърбеж
- обрив

Нечестите нежелани реакции (появяващи се при повече от 1 на 1 000 пациента) са:

- замаяност
- главоболие
- усещане за щипене, боцкане, парене или изтръпване на кожата
- учестен пулс
- посиняване на кожата
- зачервяване на лицето
- спадане на кръвното налягане
- повръщане
- гадене
- коремни спазми
- диария

- болка в ставите
- неприятно усещане на мястото на вливането
- парене на мястото на вливането
- оток на мястото на вливането
- стерилен абсцес на мястото на пробиване на вената
- неприятно чувство в областта на гръдния кош
- повишена температура
- тръпки
- умора
- болки в гърба

Някои нежелани реакции са били наблюдавани главно по време на прилагане на лекарството или скоро след това. Те включват сърбеж, зачервяване на лицето, уртикария/локализиран оток на кожата или лигавицата на устата или гърлото, неприятно чувство в областта на гръдния кош, учестен пулс, посиняване на кожата, задух, усещане за щипене, боцкане, парене или изтръпване на кожата, спадане на кръвното налягане и болки в гърба. Ако изпитате някой от тези симптомите, моля, **незабавно уведомете Вашия лекар**. Може да е необходимо да Ви бъдат приложени допълнителни лекарства за предотвратяване на алергична реакция (напр. антихистамини и/или кортикостероиди).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ CEREZUME

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте Cerezyme след срока на годност, отбелязан върху етикета след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

Разреден разтвор:

Препоръчва се Cerezyme да се използва веднага след смесването му със стерилна вода. Смесеният разтвор във флакона не подлежи на съхранение и трябва да се разреди веднага в инфузионен сак. Само разреденият разтвор може да се запази до 24 часа, ако се съхранява на хладно (2°C – 8°C) и тъмно място.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Cerezyme

- Активното вещество е имиглуцераза. Имиглуцераза е модифицирана форма на човешкия ензим кисела β-глюкозидаза, произведена по рекомбинантна ДНК технология. Един флакон съдържа 400 единици имиглуцераза. След разтваряне съдържанието на един флакон според указанията, разтворът съдържа 40 единици имиглуцераза на ml.
- Останалите съставки са:

- Манитол, Натриев цитрат, Лимонена киселина монохидрат, Полисорбат 80

Как изглежда Cerezyme и какво съдържа опаковката

Cerezyme 400 U се предлага като прах за концентрат за инфузионен разтвор (в опаковка с 1, 5 или 25 флакона). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Cerezyme се предлага като бял до почти бял прах. След разтваряне той представлява бистра, безцветна течност без примеси. След приготвяне във флакона според указанията, разтворът трябва да се разрежи допълнително.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD, Naarden, Холандия

Производител

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Великобритания

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien/ Luxemburg/Luxembourg Genzyme Belgium N.V., Tél/Tel: +32 2 714 17 11	Magyarország Genzyme Europe B.V. Képviselet Tel: +36 1 310 7440
България Джензайм ЕООД Тел. +359 2 971 1001	Nederland Genzyme Europe B.V., Tel: +31 35 6991200
Česká Republika/Slovenská Republika Slovenija Genzyme Czech s.r.o., Tel: +420 221 722 511	Österreich Genzyme Austria GmbH, Tel: +43 1 774 65 38
Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk), Tlf/Puh./Sími: +45 32712600	Polska/Eesti/Latvija/Lietuva Genzyme Polska Sp. z o. o. (Poola/Polija/Lenkija), Tel: + 48 22 24 60 900
Deutschland Genzyme GmbH, Tel: +49 610236740	Portugal Genzyme Portugal, S.A., Tel: +351 21 422 0100
Ελλάδα/Κύπρος Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα) Τηλ: +30 210 99 49 270	România Genzyme Biopharma SRL Tel: +40 21 243 42 28
España Genzyme, S.L.U., Tel: +34 91 6591670	United Kingdom/Ireland Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom), Tel: +44 1865 405200
France Genzyme S.A.S, Tél: + 33 (0) 825 825 863	
Italia/Malta Genzyme Srl (Italia/Italja), Tel: +39 059 349811	

Дата на последно одобрение на листовката:

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уеб сайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

Представената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба – разтваряне, разреждане и прилагане

Всеки флакон Cerezyme е само за еднократна употреба. След разтваряне, всеки флакон Cerezyme съдържа 400 единици имиглуцераза в 10,0 ml (40 единици в ml).

Определете броя на флаконите, които ще се разтварят, въз основа на индивидуалния дозов режим на пациента и извадете флаконите от хладилника.

Използвайте асептична техника

Разтваряне

Разтворете всеки флакон с 10,2 ml вода за инжекции; избягвайте пускането на силна струя вода за инжекции върху праха и, чрез леко смесване, избягвайте образуването на пяна в разтвора. Обемът на разтвора е 10,6 ml. рН на разтвора е приблизително 6,1.

След разтваряне той представлява бистра, безцветна течност без чужди частици. Готовият разтвор трябва да се разрежи допълнително. Преди да продължите с разреждането, огледайте разтвора във всеки флакон за наличието на чужди частици или промяна в цвета. Не използвайте флакони, в които се забелязват чужди частици или промяна в цвета. След разтваряне, веднага разрежете флаконите и не ги съхранявайте за по-нататъшна употреба.

Разреждане

Готовият разтвор съдържа 40 единици имиглуцераза в ml. Обемът на разтвора позволява прецизно изтегляне на 10,0 ml (равни на 400 единици) от всеки флакон. Изтеглете 10,0 ml разтвор от всеки флакон и съберете изтеглените обеми. След това разрежете събраните обеми с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид до общ обем от 100 до 200 ml. Размесете леко инфузионния разтвор.

Приложение

С цел отстраняване на протеинови частици, се препоръчва разреженият разтвор да бъде въведен през 0,2 µm инлайн филтър, свързващ в ниска степен протеини. Това няма да доведе до загуба на активност на имиглуцеразата. Препоръчва се разреженият разтвор да бъде въведен в рамките на 3 часа. Разреженият в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид продукт запазва химическата си стабилност до 24 часа при температура от 2 до 8 °C, на защитено от светлина място, но микробиологичната безопасност зависи от това дали разтварянето и разреждането са извършени асептично.

Cerezyme не съдържа консерванти. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.