

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cerezyme 200 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Cerezyme 400 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cerezyme 200 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvert hetteglass med Cerezyme inneholder 200 enheter* imiglukerase**.

Etter rekonstitusjon inneholder oppløsningen 40 enheter (ca. 1,0 mg) imiglukerase pr. ml (200 E/5 ml).

Cerezyme 400 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvert hetteglass med Cerezyme inneholder 400 enheter* imiglukerase**.

Etter rekonstitusjon inneholder oppløsningen 40 enheter (ca. 1,0 mg) imiglukerase pr. ml (400 E/10 ml).

*En enzymenhet (E) er definert som mengden enzym som katalyserer hydrolysen av ett mikromol av det syntetiske substratet paranitrofenyl β -D-glukopyranosid (pNP-Glc) per minutt ved 37 °C.

** Imiglukerase er en modifisert form for humant surt β -glukosidase og produseres ved rekombinant DNA-teknologi gjennom å bruke ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO-celler), med mannosomodifikasjon for makrofagretting.

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Cerezyme 200 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Dette legemidlet inneholder natrium og administreres intravenøst i en 0,9 % natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.6). Etter rekonstitusjon inneholder oppløsningen 0,62 mmol natrium (200 E/5 ml).

Pasienter på natriumbegrenset kosthold må ta hensyn til dette.

Cerezyme 400 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Dette legemidlet inneholder natrium og administreres intravenøst i en 0,9 % natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.6). Etter rekonstitusjon inneholder oppløsningen 1,24 mmol natrium (400 E/10 ml).

Pasienter på natriumbegrenset kosthold må ta hensyn til dette.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Cerezyme er et hvitt eller off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cerezyme (imiglukerase) indikeres brukt som langsiktig enzym-erstatningsterapi hos pasienter med en bekreftet diagnose av ikke-nevronopatisk (Type 1) eller kronisk nevronopatisk (Type 3) Gauchersykdrom som viser klinisk signifikante ikke-nevrologiske manifestasjoner av sykdommen.

Ikke-nevrologiske manifestasjoner av Gauchers sykdom omfatter én eller flere av følgende tilstander:

- anemi etter at andre årsaker, som jernmangel, er utelukket

- trombocytopeni
- skjelettsykdommer etter at andre sykdommer, som mangel på D-vitamin, er utelukket
- hepatomegali eller splenomegali

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Sykdomsbehandlingen bør skje under tilsyn av leger som har kjennskap til behandling av Gauchers sykdom.

Dosering

Fordi Gauchers sykdom er heterogen og multisystemisk, bør doseringen tilpasses individuelt for hver pasient basert på en omfattende evaluering av alle kliniske utslag av sykdommen. Når individuell pasientrespons er veletablert, kan dosering og administrasjonshyppighet justeres med sikte på å enten opprettholde allerede nådde optimale parametere for kliniske tegn eller for videre å forbedre de kliniske parametere som ennå ikke er normalisert.

En rekke forskjellige doseringer har vist seg å være effektive i forhold til noen eller alle de ikke-nevrologiske manifestasjonene av sykdommen. Innledende doser på 60 E/kg kroppsvekt én gang annenhver uke har vist forbedringer i hematologiske og viscerale parametere i løpet av 6 måneders behandling, og fortsatt bruk har enten stanset utviklingen av eller forbedret bensykdommen. Administrering av doser så lave som 15 E/kg kroppsvekt én gang annenhver uke har vist seg å forbedre hematologiske parametere og organomegali, men ikke benparametere. Normal infusjonshyppighet er én gang hver 2 uke, dette er den infusjonshyppigheten som det foreligger flest data om.

Pediatrik populasjon

Tilpasning av doseringen er ikke nødvendig for den pediatrike populasjonen.

Effekten av Cerezyme på nevrologiske symptomer hos Gaucher-pasienter med kronisk nevropati er ikke fastslått og det kan ikke anbefales noe særskilt doseregime ved slike manifestasjoner (se pkt. 5.1.).

Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering og fortykning administreres preparatet som intravenøs infusjon. Ved første infusjoner, skal Cerezyme administreres med en hastighet som ikke overskrider 0,5 enhet per kg kroppsvekt per minutt. Ved etterfølgende administrasjoner, kan infusjonshastigheten økes, men må likevel ikke overskride 1 enhet per kg kroppsvekt per minutt. Økning i infusjonshastigheten skal kun skje under overvåkning av helsepersonell.

Infusjon av Cerezyme hjemme kan vurderes for pasienter som i flere måneder har tålt infusjonene godt. Beslutningen om å flytte pasienten til hjemmeinfusjon skal tas etter evaluering og anbefaling av behandlerne. Infusjon av Cerezyme foretatt av pasient eller omsorgsperson i hjemmet krever opplæring fra helsepersonell i et klinisk miljø. Pasient eller omsorgsperson vil få instruksjon i infusjonsteknikk og føring av behandlingsjournal. Pasienter som opplever bivirkninger under infusjonen, må umiddelbart **stoppe infusjonen** og ta kontakt med helsepersonell. Det kan være behov for å utføre påfølgende infusjoner i et klinisk miljø. Dose and infusjonshastighet skal være konstant i hjemmet og skal ikke endres uten overvåkning av helsepersonell.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av dette legemiddelet før administrering, se punkt 6.6.

Leger eller helsepersonell oppmuntres til å registrere pasienter med Gauchers sykdom, inkludert de som har kronisk nevrologiske manifestasjoner av sykdommen, i "ICGG Gaucher Registry" (Gaucher-registeret) (se pkt. 5.1.).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet

Foreliggende data hentet fra en ELISA-screening etterfulgt av en bekreftende radioimmunopresipitasjonsanalyse (RIA), antyder at IgG-antistoffer mot imiglukerase dannes i løpet av første års behandling hos omtrent 15 % av de behandlede pasientene. Det ser ut til at pasienter som utvikler IgG-antistoffer mest sannsynlig gjør dette innen 6 måneders behandling, og vil sjelden utvikle antistoffer mot Cerezyme etter 12 måneders behandling. Der det foreligger mistanke om at pasienten har en redusert respons på behandlingen, foreslås det periodevise kontroller av IgG antistoffdannelse til imiglukerase.

Pasienter med antistoffer mot imiglukerase har en høyere risiko for hypersensitivetsreaksjoner (se pkt. 4.8.) Hvis en pasient opplever en reaksjon som tyder på hypersensitivitet, anbefales ytterligere testing med tanke på imiglukeraseantistoffer. Som med alle intravenøse proteinprodukter er det mulig at det oppstår alvorlige overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, selv om disse er sjeldne. Dersom disse reaksjonene oppstår anbefales umiddelbar seponering av Cerezyme-infusjonen, og det må startes relevant medisinsk behandling. Gjeldende medisinske standarder for akutt behandling må overholdes..

Pasienter som har utviklet antistoffer eller symptomer på hypersensitivitet for Ceredase (alglukerase), bør behandles med forsiktighet ved administrering av Cerezyme (imiglukerase).

Natrium

Dette legemidlet inneholder natrium og administreres intravenøst i en 0,9 % natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.6). Pasienter på natriumbegrenset kosthold må ta hensyn til dette.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrenset erfaring fra resultatene av 150 svangerskapsforløp (hovedsakelig basert på spontanrapporter og gjennomgang av litteraturen) er tilgjengelig og antyder at bruk av Cerezyme er gunstig for å holde underliggende Gaucher sykdom i sjakk under svangerskap. Videre antyder disse dataene at Cerezyme ikke medfører noen teratogenisitet for fosteret, dog er det statistiske grunnlaget svakt. Det er sjelden blitt rapportert fosterdød, og det er ikke på det rene hvorvidt det skyldes bruk av Cerezyme eller den underliggende Gaucher sykdom.

Det er ikke blitt foretatt noen dyrestudier for å vurdere hvilken effekt Cerezyme har på svangerskap, embryo-/fosterutvikling, parturitie og postnatal utvikling. Overgang i placenta: Man kjenner ikke til hvorvidt Cerezyme passerer via placenta til fosteret.

Gravide Gaucher pasienter, og de som vil bli gravide, skal gjennomgå en behandlingsvurdering for å se om fordelene oppveier mulig risiko. Pasienter som har Gaucher sykdom og blir gravide, kan oppleve at sykdommen blusser opp i en periode under svangerskapet og puerperium. Dette omfatter en økt risiko for skjelettmanifestasjoner, forverring av cytopenia, hemoragi, samt større behov for transfusjon. Man vet at både svangerskap og amming belaster maternal kalsiumhomøostase og akselererer benfornyning. Dette kan bidra til forekomsten av skjelettsykdom hos pasienter med Gaucher sykdom.

Kvinner som ikke før har fått behandling, bør rådes til å overveie å begynne behandling før unnfangelse for å oppnå optimal helse. Kvinner som allerede får behandling med Cerezyme bør overveie å fortsette behandlingen under svangerskapet. Det er nødvendig med nøye overvåking av

svangerskapet og kliniske utslag av Gaucher sykdom for å tilpasse dosen individuelt etter pasientens behov og respons på behandlingen.

Amming

Det er ikke kjent om dette virkestoffet skilles ut i morsmelk hos mennesket, men det er sannsynlig at enzymet fordøyes i spedbarnets mage-tarmkanal.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cerezyme har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell.

Bivirkninger er oppført etter organklasse og hyppighet (vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)) i tabellen nedenfor. Innenfor hver hyppighetsgruppe er bivirkningene vist etter avtagende alvorlighet.

MedDRA organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, hodepine, parestesi*	
Hjertesykdommer		Takykardi*, cyanose*	
Karsykdommer		Rødming ("flushing)*, hypotensjon*	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné*, hoste*		
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast, kvalme, abdominale kramper, diaré	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner		Anafylaktoide reaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	Urticaria/angioødem*, pruritus*, utslett*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, ryggmerter*	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ubehag, svie, hevelse og steril abscess på infusjonsstedet, ubehag i brystet*, feber, rigor, fatigue	

Symptomer som antyder hypersensitivitet (merket med * i tabellen ovenfor), er registrert hos omtrent 3 % av pasientene. Disse symptomene har begynt under eller kort tid etter infusjon. Disse symptomene reagerer som regel på behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider. Pasientene bør rådes til å avbryte infusjon av produktet og kontakte lege hvis disse symptomene oppstår.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Pasientdoseringer opp til 240 E/kg kroppsvekt én gang hver andre uke er brukt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Enzymer–Imiglukerase (rekombinant makrofagrettet β -glukocerebrosidase), ATC-kode: A16AB02.

Virkningsmekanisme

Gauchers sykdom er en sjelden, recessivt nedarvet stoffskiftesykdom som forårsakes av en funksjonsdefekt hos det lysosomale sure enzymet β -glukosidase. Dette enzymet bryter ned glukosylceramid, en nøkkelkomponent i lipidstrukturen til cellemembranen, til glukose og ceramid. Hos pasienter med Gauchers sykdom, er nedbrytingen av glukosylceramid utilstrekkelig. Dette fører til en opphopning av store mengder av dette substratet i lysosomene til makrofagene, (kalt ”Gaucher celler”). Dette fører igjen til utbredt, sekundær patologi.

Typiske forekomster av Gaucher-celler er i lever, milt og benmarg, og av og til også i lunge, nyrer og tarm. Klinisk sett er Gauchers sykdom et heterogent fenotypisk spektrum. De hyppigste sykdomstegnene er hepatosplenomegali, trombocytopeni, anemi og skjelettpatologi. Skjelettkomplikasjoner er oftest det mest svekkende og invalidiserende trekket ved Gauchers sykdom. Mulige skjelettkomplikasjoner er benmargsinfiltrasjon, osteonekrose, bensmerter og benkriser, osteopeni og osteoporose, patologiske frakturer og veksthemming. Gauchers sykdom assosieres med økt glukoseproduksjon og økt energiforbruk i hvile (REE), som kan føre til tretthet og kakeksi. Pasienter med Gauchers sykdom kan i tillegg ha en lav inflammatorisk profil. I tillegg forbindes Gauchers sykdom med økt risiko for immunoglobulin-abnormaliteter, slik som hyperimmunoglobulinemi, polyklonal gammopati, monoklonal gammopati av usikker betydning, (MGUS) og multiple myelomer. Historisk sett, viser Gauchers sykdom vanligvis progresjon, med risiko for irreversible komplikasjoner som oppstår i ulike organer over tid. De kliniske utslagene ved Gauchers sykdom kan påvirke livskvaliteten alvorlig til de som rammes. Gauchers sykdom forbindes med økt sykkelighet og tidlig død. Tegn og symptomer som oppstår i tidlig barndom representerer vanligvis en mer alvorlig grad av Gauchers sykdom. Hos barn kan Gauchers sykdom føre til veksthemming og forsinket pubertet.

Pulmonal hypertensjon er en kjent komplikasjon ved Gauchers sykdom. Pasienter som har utført splenektomi har økt risiko for pulmonal hypertensjon. Behandling med Cerezyme reduserer behovet for splenektomi i de fleste tilfeller, og tidlig behandling med Cerezyme forbindes med redusert risiko for pulmonal hypertensjon. Det anbefales å gjennomføre rutineundersøkelser over tid for å avdekke tilstedeværelse av pulmonal hypertensjon etter diagnostisering av Gauchers sykdom. Det er spesielt viktig at pasienter som får diagnosen pulmonal hypertensjon får adekvate doser med Cerezyme for å sikre kontroll av underliggende Gauchers sykdom. I tillegg bør behovet for ytterligere spesifikk behandling vedrørende pulmonal hypertensjon vurderes.

Farmakodynamiske effekter

Imiglukerase (rekombinant makrofagrettet surt β -glukosidase) erstatter den defekte enzymaktiviteten, hydrolyserer glukosylceramidet og korrigerer slik den opprinnelige patofysiologien og forhindrer sekundær patologi. Cerezyme reduserer størrelsen på milt og lever, forbedrer eller normaliserer trombocytopeni og anemi, forbedrer eller normaliserer bentetthet og BMB, (bone marrow burden), og reduserer eller eliminerer bensmerter og benkriser. Cerezyme reduserer energibruk i hvile, og har vist å forbedre både mentale og fysiske aspekter i livskvaliteten til pasienter med Gauchers sykdom. Cerezyme reduserer chitotriosidase, en biomarkør for opphopning av glukosylceramid i makrofager og behandlingsrespons. Hos barn muliggjør Cerezyme normal pubertet og hjelper vekst, slik at normal høyde og bentetthet oppnås i voksen alder.

Klinisk effekt og sikkerhet

Raten og graden av respons på Cerezyme-behandling er doseavhengig. Generelt ser man mye raskere forbedringer i organsystemer med en høyere utskiftningsrate, slik som det hematologiske, enn i organsystemer med en senere utskiftningsrate, slik som i ben.

I en ICGG Gaucher-registeranalyse av en stor kohort av pasienter (n=528) med Gauchers sykdom type 1, ble det observert en tid- og doseavhengig effekt av Cerezyme for hematologiske og viscerale parametere, (blodplateantall, hemoglobinkonsentrasjon, milt- og levervolum) innen doseringer på 15, 30 og 60 E/kg kroppsvekt hver 2 uke. Pasienter som ble behandlet med 60 E/kg kroppsvekt hver 2 uke, viste en raskere forbedring og større maksimal behandlingseffekt sammenlignet med pasienter som fikk lavere doser.

På samme måte, i en ICGG Gaucher-registeranalyse av bentetthet ved bruk av DXA-måling ved bentetthet, (dobbel røntgenabsorpsjonsmetri) hos 342 pasienter, ble normal bentetthet oppnådd etter 8 år med behandling med en dose Cerezyme på 60 E/kg kroppsvekt én gang hver 2 uke, men ikke ved lavere doser som 15 og 30 E/kg kroppsvekt én gang hver 2 uke (Wenstrup et al, 2007).

I en studieundersøkelse med 2 kohorter med pasienter som ble behandlet med en median dose på 80 E/kg kroppsvekt hver 4 uke og en median dose på 30 E/kg kroppsvekt hver 4 uke, blant pasientene med en BMB-skåre på ≥ 6 , oppnådde flere pasienter i den høyere dosekohorten (33 %; n=22) en reduksjon i skåren med 2 poeng etter 24 måneder med Cerezyme-behandling, sammenlignet med pasienter i den lavere dosekohorten (10 %; n=13) (de Fost et al, 2006).

Behandling med Cerezyme ved doser på 60 E/kg kroppsvekt én gang hver 2 uke, viste forbedring i bensmerter så tidlig som etter 3 måneder, en reduksjon i benkriser innen 12 måneder, og økning i bentetthet etter 24 måneder med behandling (Sims et al, 2008).

Vanlig infusjonshyppighet er én gang hver 2 uke (se pkt. 4.2). Vedlikeholdsbehandling hver 4 uke (Q4) med samme, kumulative dose som ved hver 2 uke (Q2), har blitt studert hos voksne pasienter med stabil, residual Gauchers sykdom type 1. Forandringer fra baseline i hemoglobin, blodplater, størrelse av lever og milt, benkriser og bensykdom omfattet et predefinert sammensatt endepunkt. Oppnåelse eller opprettholdelse av etablerte terapeutiske mål for Gaucher sykdom når det gjaldt de hematologiske og viscerale parametere utgjorde et ytterligere endepunkt. 63 % av Q4- og 81 % av Q2-behandlede pasienter oppnådde det sammensatte endepunktet etter 24 måneder; forskjellen var ikke statistisk signifikant basert på 95 % konfidensintervall (-0,357, 0,058). 89 % av Q4- og 100 % av Q2-behandlede pasienter oppnådde de terapeutiske målbaserte endepunkt; forskjellen var ikke signifikant basert på 95 % konfidensintervall (-0,231, 0,060). En Q4 infusjonsbehandling kan være en terapeutisk mulighet for noen voksne pasienter med stabil residual Gaucher sykdom type 1, men kliniske data er begrenset.

Det er ikke utført noen kontrollerte kliniske studier av effekten av Cerezyme på neurologiske manifestasjoner av sykdommen. Det kan derfor ikke trekkes noen slutninger om effekten av enzym-erstatningsterapi på de neurologiske manifestasjonene av sykdommen.

Leger eller helsepersonell oppmuntres til å registrere pasienter med Gauchers sykdom, inkludert de med kronisk nevronopatiske manifestasjoner av sykdommen, i "ICGG Gaucher Registry". Pasientdata vil bli samlet anonymt i dette registeret. Formålene med "ICGG Gaucher Registry" er å bedre forståelsen av Gauchers sykdom og å evaluere effektiviteten av enzym-erstatningsterapi, som i siste instans fører til forbedring i sikker og effektiv bruk av Cerezyme.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ved 1-times intravenøs infusjon av 4 doser (7,5, 15, 30, 60 E/kg) imiglukerose, ble steady state enzymatisk aktivitet oppnådd innen 30 minutter. Etter infusjon sank plasmaenzymatisk aktivitet raskt, med en halveringstid fra 3,6 til 10,4 minutter. Plasmaclearance varierte fra 9,8 til 20,3 ml/min/kg, (gjennomsnitt \pm S.D. 14,5 \pm 4,0 ml/min/kg). Distribusjonsvolumet korrigert for vekt var i området fra 0,09 til 0,15 l/kg (gjennomsnitt \pm S.D. 0,12 \pm 0,02 l/kg). Disse variablene ser ikke ut til å påvirkes av

dose eller infusjonsvarighet, men kun 1 eller 2 pasienter ble undersøkt for hvert dosenivå og infusjonshastighet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester for enkelt- og gjentatt dosering samt gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol,
natriumsitrat (for justering av pH),
sitronsyremonohydrat (for justering av pH),
polysorbat 80.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass:
2 år

Fortynnet oppløsning:

Sett fra mikrobiologisk, sikkerhetsmessig perspektiv, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, er oppbevaring og forhold før bruk brukerens ansvar og bør ikke oppbevares lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C med beskyttelse fra lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cerezyme leveres i type I borsilikatglass (klare) hetteglass på 20 ml. Hetten består av en silikonisert butylpropp med barnesikret lokk til å vippe opp.

Cerezyme 200 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

For å sørge for tilstrekkelig volum slik at nøyaktig dispensering kan foretas, er hvert hetteglass utformet til å inneholde et overskudd på 0,3 ml.

Pakningsstørrelser: 1 eller 25 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Cerezyme 400 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

For å sørge for tilstrekkelig volum slik at nøyaktig dispensering kan foretas, er hvert hetteglass utformet til å inneholde et overskudd på 0,6 ml.

Pakningsstørrelser: 1,5 eller 25 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass med Cerezyme er kun til engangsbruk.

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, fortynnet med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske og så administreres ved intravenøs infusjon.

Avgjør antallet hetteglass som skal rekonstitueres med utgangspunkt i den individuelle pasients doseringsregime, og ta hetteglassene ut av kjøleskapet.

Av og til kan små dosejusteringer gjøres for å unngå å kaste delvis brukte hetteglass. Dosene kan avrundes til nærmeste hele hetteglass, så lenge den administrerte månedlige dosen hovedsakelig forblir uendret.

Bruk aseptisk teknikk

Rekonstituering

Cerezyme 200 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Rekonstituer hvert hetteglass med 5,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Hell vannet til injeksjonsvæsker forsiktig over pulveret og bland forsiktig, unngå at oppløsningen skummer. Det rekonstituerte volumet er 5,3 ml. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er omtrent 6,1.

Cerezyme 400 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Rekonstituer hvert hetteglass med 10,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Hell vannet til injeksjonsvæsker forsiktig over pulveret og bland forsiktig, unngå at oppløsningen skummer. Det rekonstituerte volumet er 10,6 ml. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er omtrent 6,1.

Etter rekonstruering er det en klar, fargeløs væske, uten fremmedlegemer. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere. Før ytterligere fortynning må den rekonstituerte oppløsningen i hvert hetteglass undersøkes visuelt for fremmedlegemer og misfarging. Ikke bruk hetteglass som inneholder fremmedlegemer eller misfarget oppløsning. Etter rekonstituering må hetteglassene fortynnes umiddelbart. De må ikke oppbevares for senere bruk.

Fortynning

Cerezyme 200 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 40 enheter imiglukerase per ml. Det rekonstituerte volumet muliggjør nøyaktig uttak av 5,0 ml (tilsvarende 200 enheter) fra hvert hetteglass. Trekk ut 5,0 ml rekonstituert oppløsning fra hvert hetteglass og bland de uttrukne volumene. Fortynn deretter blandingen med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske til et totalt volum på 100 til 200 ml. Bland infusjonsoppløsningen forsiktig.

Cerezyme 400 E Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 40 enheter imiglukerase per ml. Det rekonstituerte volumet muliggjør nøyaktig uttak av 10,0 ml (tilsvarende 400 enheter) fra hvert hetteglass. Trekk ut 10,0 ml rekonstituert oppløsning fra hvert hetteglass og bland de uttrukne volumene. Fortynn deretter blandingen med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske til et totalt volum på 100 til 200 ml. Bland infusjonsoppløsningen forsiktig.

Administrering

Det anbefales at den fortynnete oppløsningen administreres gjennom et 0,2 µm in-line filter med lav proteinbinding for å fjerne proteinpartikler. Dette fører ikke til tap av imiglukeraseaktivitet. Det anbefales at den fortynnete oppløsningen administreres i løpet av 3 timer. Produktet fortynnet med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske holder seg kjemisk stabilt ved lagring i opptil 24 timer ved 2 °C og 8 °C når det er beskyttet mot lys, men mikrobiologisk sikkerhet avhenger av at rekonstitueringen og fortynningen er utført ved hjelp av aseptisk teknikk.

Cerezyme inneholder ingen konserveringsmidler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/97/053/001 Cerezyme 200 E 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/97/053/002 Cerezyme 200 E 25 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/97/053/003 Cerezyme 400 E 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/97/053/004 Cerezyme 400 E 5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/97/053/005 Cerezyme 400 E 25 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 17. november 1997

Dato for siste fornyelse 17/09/2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

1.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Genzyme Corporation,
500 Soldiers Field Road, Allston, MA 02134, USA
Lonza Biologics Inc., 101 International Drive, Portsmouth, NH 03801-2815, USA

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Storbritannia
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Opplæringsmaterialet for hjemmeinfusjon av Cerezyme består av:

- Håndbok for pasienter med Gauchers sykdom som får hjemmeinfusjon
- Veiledning til helsepersonell som behandler pasienter med Gauchers sykdom

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG (1 HETTEGLASS, 25 HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cerezyme 200 E pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
imiglukerase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder 200 enheter imiglukerase.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
25 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI (ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel skal destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden - NL

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/97/053/001 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
EU/1/97/053/002 25 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cerezyme 200 E

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART
FOR MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT / HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cerezyme 200 E pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
imiglukerose

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intravenøs bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hvert hetteglass inneholder 200 enheter imiglukerose.

6. ANNET

Genzyme Europe B.V. - NL

Oppbevares i kjøleskap

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG (1 HETTEGLASS, 5 HETTEGLASS, 25 HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cerezyme 400 E pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
imiglukerase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder 400 enheter imiglukerase.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
25 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI (ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel skal destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden - NL

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/97/053/003 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
EU/1/97/053/004 5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
EU/1/97/053/00525 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cerezyme 400 E

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART
FOR MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT / HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cerezyme 400 E pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
imiglukerase

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intravenøs bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hvert hetteglass inneholder 400 enheter imiglukerase.

6. ANNET

Genzyme Europe B.V. - NL

Oppbevares i kjøleskap

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cerezyme 200 E pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning imiglukerase

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cerezyme er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Cerezyme
3. Hvordan Cerezyme gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Cerezyme oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cerezyme er og hva det brukes mot

Cerezyme inneholder virkestoffet imiglukerase og brukes til å behandle pasienter som har en bekreftet diagnose på Type 1 eller Type 3 Gauchers sykdom, og som viser tegn på sykdommen som for eksempel: anemi (lavt antall røde blodlegemer), tendens til blødninger (på grunn av lavt antall blodplater - en type celler i blodet), forstørret milt eller lever eller beinsykdom.

Mennesker med Gauchers sykdom har lave nivåer av enzymet surt β -glukosidase. Dette enzymet hjelper kroppen til å kontrollere nivået av glukosylceramid. Glukosylceramid er et stoff som forekommer naturlig i kroppen, og består av sukker og fett. I Gauchers sykdom kan glukosylceramid nivået bli for høyt.

Cerezyme er et kunstig enzym som kalles imiglukerase – dette kan erstatte det naturlige enzymet surt β -glukosidase som mangler eller utviser for lav aktivitet hos pasienter med Gauchers sykdom.

Informasjonen i dette pakningsvedlegget gjelder alle pasientgrupper, inkludert barn, ungdom, voksne og eldre.

2. Hva du må vite før du får Cerezyme

Bruk ikke Cerezyme:

- dersom du er allergisk overfor imiglukerase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cerezyme:

- Hvis du får behandling med Cerezyme, kan du få en allergisk reaksjon mens du får medisinen, eller kort tid etterpå. Hvis du får en slik reaksjon, må du **øyeblikkelig gi beskjed til legen**. Legen kan undersøke om du er allergisk overfor imiglukerase.
- Noen pasienter med Gauchers sykdom har høyt blodtrykk i lungene (pulmonær hypertensjon). Årsaken kan være ukjent eller det kan være forårsaket av hjerte-, lunge- eller leverproblemer.

Det kan forekomme enten pasienten er under behandling med Cerezyme eller ikke. Men hvis du kjenner **kortpustethet** må du gi beskjed til legen.

Andre legemidler og Cerezyme

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Cerezyme må ikke gis i en blanding med andre legemidler i samme infusjon (drypp).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det anbefales å bruke Cerezyme med forsiktighet under svangerskap og amming.

Cerezyme inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder natrium og administreres intravenøst i en 0,9 % natriumkloridoppløsning. Pasienter på natriumbegrenset kosthold må ta hensyn til dette.

3. Hvordan Cerezyme gis

Anvisning om riktig bruk

Cerezyme gis som drypp i en vene (ved intravenøs infusjon).

Det leveres som et pulver som skal blandes ut med sterilt vann før det gis.

Cerezyme skal bare brukes under oppsyn av en lege som har kunnskap om behandling av Gauchers sykdom. Det kan hende legen din råder deg til å bli behandlet hjemme hvis du oppfyller visse kriterier. Ta kontakt med legen dersom du ønsker å bli behandlet hjemme.

Dosen du får vil være spesielt beregnet for deg. Legen vil beregne dosen ut fra hvor alvorlige symptomer du har, samt andre faktorer. Anbefalt dose er 60 enheter/kg kroppsvekt gitt annenhver uke.

Legen kommer til å overvåke nøye hvilken respons du har på behandlingen og kan endre doseringen (oppover eller nedover) til han/hun finner den dosen som best kan holde symptomene dine under kontroll.

Så snart denne dosen er funnet vil legen overvåke responsen hos deg for å være sikker på at du bruker riktig dose. Dette vil kunne være hver 6. til 12. måned.

Det finnes ingen informasjon om effekten av Cerezyme på hjernesymptomer hos pasienter med kronisk neuronopatisk Gauchers sykdom. Derfor er det ingen spesiell dosering som kan anbefales.

ICGG Gaucher-registeret

Du kan be legen om å registrere informasjon om deg i "ICGG Gaucher-registeret". Hensikten med dette registeret er å styrke forståelsen av Gauchers sykdom og å sjekke hvor godt enzymerstatningsbehandling, som Cerezyme, fungerer. Dette bør føre til en forbedring i sikkerhet og effekt av bruken av Cerezyme. Pasientdata for deg registreres anonymt – ingen vil vite at dette er informasjon om deg.

Dersom du tar for mye av Cerezyme

Det har ikke vært meldt om overdose med Cerezyme.

Dersom du har glemt å ta Cerezyme

Hvis du har gått glipp av en dose, må du ta kontakt med legen.

Hvis du har ytterligere spørsmål om hvordan dette legemidlet skal brukes, kontakt lege eller apotek.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- andpustenhet
- hoste
- elveblest/lokal hevelse i huden, eller inni munnen eller halsen
- kløe
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- svimmelhet
- hodepine
- en kriblende, stikkende, sviende eller nummen følelse i huden
- høyere puls
- blålig hud
- rødming
- lavere blodtrykk
- oppkast
- kvalme
- magekramper
- diaré
- smerte i leddene
- ubehag på infusjonsstedet
- svie på infusjonsstedet
- hevelse på infusjonsstedet
- steril byll på injeksjonsstedet
- ubehag i brystet
- feber
- stivhet
- tretthet
- ryggmerter

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- alvorlige allergiske reaksjoner

Enkelte bivirkninger ble hovedsakelig sett mens pasienten fikk legemidlet eller kort tid etter. Disse har inkludert kløe, rødming, elveblest/lokal hevelse i huden eller munn og hals, ubehag i brystet, økt puls, blålig hud, andpustenhet, en kriblende, stikkende, sviende eller nummen følelse i huden, lavere blodtrykk og ryggmerter. Hvis du merker noen av disse symptomene, må du **umiddelbart gi beskjed til legen**. Du kan ha behov for ytterligere legemidler for å forhindre en allergisk reaksjon (f.eks. antihistaminer og/eller kortikosteroider).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Cerezyme oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til siste den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Fortynnet oppløsning:

Det anbefales at Cerezyme brukes umiddelbart etter at det er blandet ut i sterilt vann.

Blandingsoppløsningen i hetteglasset kan ikke oppbevares og bør straks fortynnes i en infusjonspose, bare den fortynnete oppløsningen kan oppbevares i opp til 24 timer hvis den oppbevares nedkjølt (2 °C – 8 °C) og beskyttet mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cerezyme

- Virkestoff er imiglukerase. Imiglukerase er en modifisert form av det humane enzymet surt β -glukosidase som tilvirkes ved rekombinant DNA-teknologi. Hvert hetteglass inneholder 200 enheter imiglukerase. Etter rekonstitusjon inneholder oppløsningen 40 enheter imiglukerase pr. ml.
- Andre innholdsstoffer er:
mannitol, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat og polysorbat 80.

Hvordan Cerezyme ser ut og innholdet i pakningen

Cerezyme 200 E er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske (i hetteglass, pakningsstørrelser med 1 eller 25). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Cerezyme leveres som et hvitt til gulhvitt pulver. Etter rekonstitusjon er det en klar, fargeløs væske, uten fremmedlegemer. Den rekonstituerte væske må fortynnes ytterligere.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

For å få ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Genzyme GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 3 4 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanof Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel. +370 5 275 5224

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

<-----

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning – rekonstitusjon, fortynning og administrasjon

Hvert hetteglass med Cerezyme er kun til engangsbruk. Etter rekonstitusjon inneholder hvert hetteglass med Cerezyme 200 enheter imiglukerose i 5,0 ml (40 enheter pr. ml).

Avgjør antallet hetteglass som skal rekonstitueres med utgangspunkt i den individuelle pasients doseringsregime, og ta hetteglassene ut av kjøleskapet.

Bruk aseptisk teknikk

Rekonstitusjon

Rekonstituer hvert hetteglass med 5,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Hell vannet til injeksjonsvæsker forsiktig over pulveret og bland forsiktig - oppløsningen skal ikke skumme. Det rekonstituerte volumet er 5,3 ml. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er omtrent 6.1.

Etter rekonstitusjon er det en klar, fargeløs væske, uten fremmedlegemer. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere. Før ytterligere fortynning må den rekonstituerte oppløsningen i hvert hetteglass undersøkes visuelt for fremmedlegemer og misfarging. Ikke bruk hetteglass som inneholder fremmedlegemer eller misfarget oppløsning. Etter rekonstitusjon må hetteglassene fortynnes umiddelbart. De må ikke oppbevares for senere bruk.

Fortynning

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 40 enheter imiglukerose per ml. Det rekonstituerte volumet gir nøyaktig uttak av 5,0 ml (tilsvarende 200 enheter) fra hvert hetteglass. Trekk ut 5,0 ml rekonstituert oppløsning fra hvert hetteglass og bland de uttrukne volumene. Fortynn deretter blandingen med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske til et totalt volum på 100 til 200 ml. Bland infusjonsoppløsningen forsiktig.

Administrasjon

Det anbefales at den fortynnete oppløsningen administreres gjennom et 0,2 µm in-line filter med lav proteinbinding for å fjerne proteinpartikler. Dette fører ikke til tap av imiglukeroseaktivitet. Det anbefales at den fortynnete oppløsningen administreres i løpet av 3 timer. Produktet fortynnet med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske holder seg kjemisk stabilt ved lagring i opptil 24 timer ved 2 °C og 8 °C når det er beskyttet mot lys, men mikrobiologisk sikkerhet avhenger av at rekonstitusjon og fortynning er utført ved hjelp av aseptisk teknikk.

Cerezyme inneholder ingen konserveringsmidler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cerezyme 400 E pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning imiglukerase

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cerezyme er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Cerezyme
3. Hvordan Cerezyme gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Cerezyme oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cerezyme er og hva det brukes mot

Cerezyme inneholder virkestoffet imiglukerase og brukes til å behandle pasienter som har en bekreftet diagnose på Type 1 eller Type 3 Gauchers sykdom, og som viser tegn på sykdommen som for eksempel: anemi (lavt antall røde blodlegemer), tendens til blødninger (på grunn av lavt antall blodplater - en type celler i blodet), forstørret milt eller lever eller beinsykdom.

Mennesker med Gauchers sykdom har lave nivåer av enzymet surt β -glukosidase. Dette enzymet hjelper kroppen til å kontrollere nivået av glukosylceramid. Glukosylceramid er et stoff som forekommer naturlig i kroppen, og består av sukker og fett. I Gauchers sykdom kan glukosylceramidnivået bli for høyt.

Cerezyme er et kunstig enzym som kalles imiglukerase – dette kan erstatte det naturlige enzymet surt β -glukosidase som mangler eller utviser for lav aktivitet hos pasienter med Gauchers sykdom.

Informasjonen i dette pakningsvedlegget gjelder alle pasientgrupper, inkludert barn, ungdom, voksne og eldre.

2. Hva du må vite før du får Cerezyme

Bruk ikke Cerezyme:

- dersom du er allergisk overfor imiglukerase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cerezyme:

- Hvis du får behandling med Cerezyme, kan du få en allergisk reaksjon mens du får medisinen, eller kort tid etterpå. Hvis du får en slik reaksjon, må du **øyeblikkelig gi beskjed til legen**. Legen kan undersøke om du er allergisk overfor imiglukerase.
- Noen pasienter med Gauchers sykdom har høyt blodtrykk i lungene (pulmonær hypertensjon). Årsaken kan være ukjent eller det kan være forårsaket av hjerte-, lunge- eller leverproblemer.

Det kan forekomme enten pasienten er under behandling med Cerezyme eller ikke. Men hvis du kjenner **kortpustethet** må du gi beskjed til legen.

Andre legemidler og Cerezyme

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Cerezyme må ikke gis i en blanding med andre legemidler i samme infusjon (drypp).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det anbefales å bruke Cerezyme med forsiktighet under svangerskap og amming.

Cerezyme inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder natrium og administreres intravenøst i en 0,9 % natriumkloridoppløsning. Pasienter på natriumbegrenset kosthold må ta hensyn til dette.

3. Hvordan Cerezyme gis

Anvisning om riktig bruk

Cerezyme gis som drypp i en vene (ved intravenøs infusjon).

Det leveres som et pulver som skal blandes ut med sterilt vann før det gis.

Cerezyme skal bare brukes under oppsyn av en lege som har kunnskap om behandling av Gauchers sykdom. Det kan hende legen din råder deg til å bli behandlet hjemme hvis du oppfyller visse kriterier. Ta kontakt med legen dersom du ønsker å bli behandlet hjemme.

Dosen du får vil være spesielt beregnet for deg. Legen vil beregne dosen ut fra hvor alvorlige symptomer du har, samt andre faktorer. Anbefalt dose er 60 enheter/kg kroppsvekt gitt annenhver uke.

Legen kommer til å overvåke nøye hvilken respons du har på behandlingen og kan endre doseringen (oppover eller nedover) til han/hun finner den dosen som best kan holde symptomene dine under kontroll.

Så snart denne dosen er funnet vil legen overvåke responsen hos deg for å være sikker på at du bruker riktig dose. Dette vil kunne være hver 6. til 12. måned.

Det finnes ingen informasjon om effekten av Cerezyme på hjernesymptomer hos pasienter med kronisk neuronopatisk Gauchers sykdom. Derfor er det ingen spesiell dosering som kan anbefales.

ICGG Gaucher-registeret

Du kan be legen om å registrere informasjon om deg i "ICGG Gaucherregisteret". Hensikten med dette registeret er å styrke forståelsen av Gauchers sykdom og å sjekke hvor godt enzymerstatningsbehandling, som Cerezyme, fungerer. Dette bør føre til en forbedring i sikkerhet og effekt av bruken av Cerezyme. Pasientdata for deg registreres anonymt – ingen vil vite at dette er informasjon om deg.

Dersom du tar for mye av Cerezyme

Det har ikke vært meldt om overdose med Cerezyme.

Dersom du har glemt å ta Cerezyme

Hvis du har gått glipp av en dose, må du ta kontakt med legen.

Hvis du har ytterligere spørsmål om hvordan dette legemidlet skal brukes, kontakt lege eller apotek.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- andpustenhet
- hoste
- elveblest/lokal hevelse i huden, eller inni munnen eller halsen
- kløe
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

- svimmelhet
- hodepine
- en kriblende, stikkende, sviende eller nummen følelse i huden
- høyere puls
- blålig hud
- rødming
- lavere blodtrykk
- oppkast
- kvalme
- magekramper
- diaré
- smerte i leddene
- ubehag på infusjonsstedet
- svie på infusjonsstedet
- hevelse på infusjonsstedet
- steril byll på injeksjonsstedet
- ubehag i brystet
- feber
- stivhet
- tretthet
- ryggmerter

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- alvorlige allergiske reaksjoner

Enkelte bivirkninger ble hovedsakelig sett mens pasienten fikk legemidlet eller kort tid etter. Disse har inkludert kløe, rødming, elveblest/lokal hevelse i huden eller munn og hals, ubehag i brystet, økt puls, blålig hud, andpustenhet, en kriblende, stikkende, sviende eller nummen følelse i huden, lavere blodtrykk og ryggmerter. Hvis du merker noen av disse symptomene, må du **umiddelbart gi beskjed til legen**. Du kan ha behov for ytterligere legemidler for å forhindre en allergisk reaksjon (f.eks. antihistaminer og/eller kortikosteroider).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Cerezyme oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til siste den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Fortynnet oppløsning

Det anbefales at Cerezyme brukes umiddelbart etter at det er blandet ut i sterilt vann.

Blandingsoppløsningen i hetteglasset kan ikke oppbevares og bør straks fortynnes i en infusjonspose, bare den fortynnede oppløsningen kan oppbevares i opp til 24 timer hvis den oppbevares nedkjølt (2 °C – 8 °C) og beskyttet mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cerezyme

- Virkestoff er imiglukerase. Imiglukerase er en modifisert form av det humane enzymet surt β -glukosidase som tilvirkes ved rekombinant DNA-teknologi. Hvert hetteglass inneholder 400 enheter imiglukerase. Etter rekonstitusjon inneholder oppløsningen 40 enheter imiglukerase pr. ml.
- Andre innholdsstoffer er:
mannitol, natriumsitrat, sitronsyremonohydrat og polysorbat 80.

Hvordan Cerezyme ser ut og innholdet i pakningen

Cerezyme 400 E er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske (i hetteglass, pakningsstørrelser med 1,5 eller 25). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Cerezyme leveres som et hvitt til gulhvitt pulver. Etter rekonstitusjon er det en klar, fargeløs væske, uten fremmedlegemer. Den rekonstituerte væske må fortynnes ytterligere.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

For å få ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 2 9705300

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Genzyme GmbH

Tel: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 3 4 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.

Tel: +39 059 349 811

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd

Tel: +356 21493022

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 35 699 1200

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

United Kingdom/Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United
Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

<-----

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning – rekonstitusjon, fortynning og administrasjon

Hvert hetteglass med Cerezyme er kun til engangsbruk. Etter rekonstitusjon inneholder hvert hetteglass med Cerezyme 400 enheter imiglukerase i 10,0 ml (40 enheter pr. ml).

Avgjør antallet hetteglass som skal rekonstitueres med utgangspunkt i den individuelle pasients doseringsregime, og ta hetteglassene ut av kjøleskapet.

Bruk aseptisk teknikk

Rekonstitusjon

Rekonstituer hvert hetteglass med 10,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Hell vannet til injeksjonsvæsker forsiktig over pulveret og bland forsiktig - oppløsningen skal ikke skumme. Det rekonstituerte volumet er 10,6 ml. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er omtrent 6.1.

Etter rekonstitusjon er det en klar, fargeløs væske, uten fremmedlegemer. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere. Før ytterligere fortynning må den rekonstituerte oppløsningen i hvert hetteglass undersøkes visuelt for fremmedlegemer og misfarging. Ikke bruk hetteglass som inneholder fremmedlegemer eller misfarget oppløsning. Etter rekonstitusjon må hetteglassene fortynnes umiddelbart. De må ikke oppbevares for senere bruk.

Fortynning

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 40 enheter imiglukerase per ml. Det rekonstituerte volumet gir nøyaktig uttak av 10,0 ml (tilsvarende 400 enheter) fra hvert hetteglass. Trekk ut 10,0 ml rekonstituert oppløsning fra hvert hetteglass og bland de uttrukne volumene. Fortynn deretter blandingen med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske til et totalt volum på 100 til 200 ml. Bland infusjonsoppløsningen forsiktig.

Administrasjon

Det anbefales at den fortynnede oppløsningen administreres gjennom et 0,2 µm in-line filter med lav proteinbinding for å fjerne proteinpartikler. Dette fører ikke til tap av imiglukeraseaktivitet. Det anbefales at den fortynnede oppløsningen administreres i løpet av 3 timer. Produktet fortynnet med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske holder seg kjemisk stabilt ved lagring i opptil 24 timer ved 2 °C og 8

°C når det er beskyttet mot lys, men mikrobiologisk sikkerhet avhenger av at rekonstitueringen og fortynningen er utført ved hjelp av aseptisk teknikk.

Cerezyme inneholder ingen konserveringsmidler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.