

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cerezyme 200 U Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 200 enheter* imiglukeras**.

Efter beredning innehåller lösningen 40 enheter (ungefär 1,0 mg) imiglukeras per ml (200 E/5 ml).

* En enhet enzym (E) definieras som den mängd enzym som katalyserar hydrolysen av en mikromol av det syntetiska substratet para-nitrofenyl- β -d-glukopyranosid (pNP-Glc) per minut vid 37°C.

** Imiglukeras är en modifierad form av humant surt β -glukosidas och framställs genom rekombinant DNA-teknik med hjälp av cellodling av ovarieceller från kinesisk hamster (CHO), med mannosmodifiering för att riktas mot makrofager.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Läkemedlet innehåller natrium och administreras i 0,9 % natriumklorid intravenös lösning (se avsnitt 6.6). Efter beredning innehåller lösningen 0,62 mmol natrium (200 E/5 ml). Bör beaktas av patienter som står på en diet med kontrollerat natriumintag.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Cerezyme är ett vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cerezyme (imiglukeras) är indicerat för användning som långsiktig enzymersättningsbehandling hos patienter med en bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom som är icke-neuronopatisk (typ 1) eller kroniskt neuronopatisk (typ 3), vilka uppvisar kliniskt signifikanta icke-neurologiska sjukdomsmanifestationer.

I icke-neurologiska manifestationer av Gauchers sjukdom ingår ett eller flera av följande tillstånd:

- anemi sedan andra orsaker uteslutits såsom järnbrist
- trombocytopeni
- skelettsjukdom sedan andra orsaker uteslutits såsom brist på vitamin D
- hepatomegali eller splenomegali

4.2 Dosering och administreringsätt

Sjukdomsbehandling skall ges av läkare med kunskap om behandling av Gauchers sjukdom.

Dosering för vuxna, barn och äldre

På grund av Gauchers sjukdoms heterogena och multisystemiska natur måste doseringen individualiseras för varje patient grundat på en omfattande utvärdering av sjukdomens alla kliniska manifestationer. När det individuella patientsvaret avseende alla relevanta kliniska manifestationer är väletablerat kan doser och administreringsfrekvens justeras med målsättningen att antingen bibehålla redan uppnådda optimala parametrar för alla kliniska manifestationer eller ytterligare förbättra de kliniska parametrar som ännu inte har normaliserats.

En rad doseringsregimer har visat sig vara effektiva mot några eller alla av sjukdomens icke-neurologiska manifestationer. Initiala doser på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har visat förbättring av hematologiska och viscerala parametrar inom 6 månaders behandling, och fortsatt användning har antingen förhindrat progress av eller förbättrat tillståndet vid skelettsjukdom. Tillförsel av doser så låga som 15 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har visats förbättra hematologiska parametrar och organomegali, men inte skelettparametrar. Den vanliga infusionsfrekvensen är en gång varannan vecka. Detta är den infusionsfrekvens för vilken det finns flest data.

Effekten av Cerezyme på neurologiska symtom hos patienter med kronisk neuronopatisk Gauchers sjukdom har inte fastställts och ingen speciell dosregim kan rekommenderas för dessa manifestationer (se avsnitt 5.1).

Efter beredning och spädning (se avsnitt 6.6) administreras läkemedlet genom intravenös infusion. Vid de initiala infusionerna ska Cerezyme administreras med en hastighet som inte överstiger 0,5 enhet per kg kroppsvikt per minut. Vid de följande administreringarna kan infusionshastigheten ökas men ska inte överstiga 1 enhet per kg kroppsvikt per minut. Ökningar av infusionshastigheten ska ske under övervakning av sjukvårdspersonal..

Läkare och sjukvårdspersonal uppmuntras att registrera patienter med Gauchers sjukdom, inklusive de med kroniska neuronopatiska sjukdomsmanifestationer, i ”ICGG Gaucher Registry” (se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Aktuella data från en screening-ELISA följd av en bekräftande analys med radioimmunoprecipitation antyder att det under det första året av behandling bildas IgG-antikroppar mot imiglukeras hos ca 15% av de behandlade patienterna. Det visar sig att de patienter som utvecklar IgG-antikroppar oftast gör det under de första 6 månaderna av behandlingen men sällan utvecklar antikroppar mot Cerezyme efter 12 månaders behandling. Patienter som misstänks ha en minskad respons på behandlingen bör monitoreras regelbundet beträffande IgG-antikropps bildning mot imiglukeras.

Patienter med antikroppar mot imiglukeras löper högre risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8). Om en patient uppvisar någon reaktion som skulle kunna tyda på överkänslighet, bör testning avseende bildning av IgG-antikroppar mot imiglukeras ske. I likhet med andra intravenösa proteinprodukter kan svåra överkänslighetsreaktioner av allergityp uppkomma, men det är mindre vanligt. Om dessa reaktioner uppkommer bör Cerezyme-infusionen avbrytas omedelbart och lämplig medicinsk behandling sättas in. Följ aktuella medicinska standarder för akut behandling.

Patienter som har utvecklat antikroppar eller symptom på överkänslighet mot Ceredase (alglukeras) bör behandlas med försiktighet vid tillförsel av Cerezyme (imiglukeras).

Hjälpämnen

Läkemedlet innehåller natrium och administreras i 0,9 % natriumklorid intravenös lösning (se avsnitt 6.6). Bör beaktas av patienter som står på en diet med kontrollerat natriumintag.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Graviditet och amning

Begränsad erfarenhet från 150 graviditeter (i huvudsak baserad på spontan rapportering och litteraturgenomgång) finns tillgänglig, vilken pekar på att användning av Cerezyme är till nytta för kontrollen av underliggande Gauchers sjukdom under graviditet. Dessa data indikerar dessutom ingen missbildningspotential eller fostertoxicitet med Cerezyme, även om den statistiska bevisningen är svag. Fetal död har rapporterats i sällsynta fall, men det är inte klart om denna är relaterad till användningen av Cerezyme eller till den underliggande Gaucher-sjukdomen.

Inga djurstudier har utförts för att bedöma Cerezymes effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln. Det är inte känt om Cerezyme passerar via placentan till det utvecklande fostret.

Hos gravida patienter med Gauchers sjukdom samt hos kvinnor som avser att bli gravida måste en risk-nyttabedömning av behandlingen göras för varje graviditet. Patienter med Gauchers sjukdom och som blir gravida kan uppleva en period av ökad sjukdomsaktivitet under graviditeten och puerperiet. Det innefattar en ökad risk för skelettmanifestationer, förvärrad cytopeni, blödning och ökad behov av blodtransfusion. Det är känt att både graviditet och amning innebär en påfrestning för moderns kalciumhomeostas och för att påskynda benomsättningen. Detta kan göra att man belastas med en skelettsjukdom vid Gauchers sjukdom.

Behandlingsnaiva kvinnor bör tillrådas att överväga att påbörja behandlingen före konceptionen för att uppnå optimal hälsa. Hos kvinnor som behandlas med Cerezyme bör man överväga att fortsätta behandla under hela graviditeten. Noggrann övervakning av graviditeten och de kliniska manifestationerna av Gauchers sjukdom är nödvändig för att kunna individualisera dosen efter patientens behov och terapivar.

Det är inte känt om den aktiva substansen utsöndras i bröstmjolk, men enzymet smälts troligen i barnets mag-tarmkanal.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cerezyme har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar listas enligt klassificering av organsystem och frekvens (vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)) i nedanstående tabell. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig: Yrsel, huvudvärk, parestesier
Hjärtat	Mindre vanlig: Takykardi, cyanos
Blodkärl	Mindre vanlig: Blodvallning, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig: Andningssymtom
Magtarmkanalen	Mindre vanlig: Kräkning, illamående, magkramper, diarré
Hud och subkutan vävnad	Vanlig: Urticaria/angioödem, klåda, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig: Artralgi, ryggvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanlig: Obehag vid infusionsstället, sveda vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället, steril abscess vid injektionsstället, obehag i bröstet, feber, stelhet, trötthet

Hos ett litet antal patienter har biverkningar rapporterats som hänför sig till administreringsätt: obehag, klåda, sveda, svullnad eller steril abscess vid stället för venpunktion. Symptom som tyder på överkänslighet har noterats hos ungefär 3% av patienterna. Dessa symptom har uppkommit under eller kort tid efter infusionerna och har inkluderat klåda, flush, urtikaria/angioödem, obehag i bröstet, takykardi, cyanos, påverkan på andningen, parestesier och ryggvärk. Hypotoni som har samband med överkänslighet har också rapporterats i sällsynta fall. Dessa symptom svarar i allmänhet på behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider. Patienter bör rådas att avbryta infusionen med medicinen och ta kontakt med läkare om dessa symptom inträffar.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Doser på upp till 240 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har använts hos patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Enzymer - imiglukeras (rekombinant makrofag-riktad β -glukocerebrosidas), ATC-kod: A16AB02.

Gauchers sjukdom är en sällsynt recessivt nedärvd metabolisk sjukdom som orsakas av brist på det lysosomala enzymet surt β -glukosidas. Detta enzym bryter ned glukosylceramid, en viktig del av cellmembranens lipidstruktur, till glukos och ceramid. Hos personer med Gauchers sjukdom är nedbrytningen av glukosylceramid otillräcklig, vilket leder till ackumulering av stora mängder av detta substrat i makrofagernas (kallas "Gaucherceller") lysosomer, vilket leder till omfattande sekundär patologi.

Gauchercellerna finns normalt i lever, mjälte och benmärg och ibland i lungor, njurar och tarm. Kliniskt sett är Gauchers sjukdom ett heterogent fenotypiskt spektrum. De oftast förekommande sjukdomsmanifestationerna är hepatosplenomegali, trombocytopeni, anemi och skelettpatologi. Skelettavvikelserna är ofta de mest försvagande och funktionsnedsättande inslagen vid Gauchers sjukdom. Dessa skelettmanifestationer omfattar benmärgsinfiltration, osteonekros, bensmärta och

benkris, osteopeni och osteoporos, patologiska frakturer och försämrad tillväxt. Gauchers sjukdom är förknippad med ökad glukosproduktion och snabbare viloenergiförbrukning, vilket kan bidra till trötthet och kakexi. Patienter med Gauchers sjukdom kan också ha en låggradig inflammatorisk profil. Dessutom har Gauchers sjukdom varit förknippad med ökad risk för immunglobulinavvikelser såsom hyperimmunglobulinemi, polyklonal gammopati, monoklonal gammopati av okänd betydelse (MGUS) och multipelt myelom. Naturalhistorien för Gauchers sjukdom uppvisar vanligtvis progression med risk för irreversibla komplikationer som med tiden uppstår i olika organ. De kliniska manifestationerna av Gauchers sjukdom kan ha en negativ inverkan på livskvaliteten. Gauchers sjukdom är förknippad med ökad morbiditet och tidig mortalitet.

De tecken och symptom som uppträder i barndomen representerar en allvarligare form av Gauchers sjukdom. Hos barn kan Gauchers sjukdom leda till tillväxthämning och försenad pubertet.

Pulmonell hypertoni är en känd komplikation till Gauchers sjukdom. Patienter som har genomgått splenektomi har ökad risk för pulmonell hypertoni. Behandling med Cerezyme minskar i de flesta fall behovet av splenektomi och tidig behandling med Cerezyme har varit förknippad med minskad risk för pulmonell hypertoni. Rutinmässig utvärdering för att upptäcka förekomst av pulmonell hypertoni efter diagnos på Gauchers sjukdom och framöver rekommenderas. I synnerhet bör patienter som diagnostiserats med pulmonell hypertoni få adekvata doser av Cerezyme för att säkerställa kontroll av bakomliggande Gauchers sjukdom och de bör även utvärderas med avseende på behovet av ytterligare specifika behandlingar mot pulmonell hypertoni.

Imiglukeras (rekombinant makrofagriktat surt β -glukosidas) återställer den otillräckliga enzymaktiviteten genom att hydrolysera glukosylceramid, och korrigerar följaktligen initial patofysiologi och förhindrar sekundär patologi. Cerezyme ger minskad mjält- och everstorlek, förbättrad eller normaliserad trombocytopeni och anemi, förbättrad eller normaliserad benmineraltäthet och benmärgsinfiltration, samt minskad eller eliminerad bensmärta och benkris. Cerezyme sänker viloenergiförbrukningen. Cerezyme har visats förbättra såväl mentala som fysiska aspekter av livskvaliteten vid Gauchers sjukdom. Cerezyme minskar chitotriosidas, en biomarkör för glukosylceramidackumulering i makrofager och för svar på behandling. Hos barn har Cerezyme visats möjliggöra normal pubertetsutveckling och inducera snabbare tillväxt, vilket leder till normal längd och benmineraltäthet i vuxen ålder.

Hastigheten hos och omfattningen av svaret på behandling med Cerezyme är dosberoende. I allmänhet kan förbättringar i organsystem med snabbare omsättning, såsom hematologiska organsystem, observeras mycket snabbare än i dem med långsammare omsättning, såsom skelettbenen.

I en ICGG Gaucher Registry-analys av en stor kohort av patienter (n=528) med Gauchers sjukdom typ I, observerades en tids- och dosberoende effekt för Cerezyme på hematologiska och visceral parametrar (trombocytantal, hemoglobinkoncentration, mjält- och levervolym) inom dosområdet 15, 30 och 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka. Patienter som behandlades med 60 E/kg kroppsvikt varannan vecka visade snabbare förbättring och högre maximal behandlingseffekt jämfört med patienter som fick de lägre doserna.

I en ICGG Gaucher Registry-analys av benmineraltäthet med hjälp av dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) hos 342 patienter efter 8 års behandling visades på samma sätt att normal benmineraltäthet uppnåddes med en dos av Cerezyme på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka, men inte med de lägre doserna 15 och 30 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka (Wenstrup et al, 2007).

I en studie som undersökte 2 kohorter av patienter som behandlats med en mediandos på 80 E/kg kroppsvikt var 4:e vecka och en mediandos på 30 E/kg kroppsvikt var 4:e vecka, uppnådde fler patienter i den högre doskohorten (33 %; n=22) en minskning på 2 poäng efter 24 månaders behandling med Cerezyme jämfört med patienter i den lägre doskohorten (10 %; n=13) när det gällde patienter med benmärgsinfiltration på ≥ 6 poäng (de Fost et al, 2006).

Behandling med Cerezyme vid en dos på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka visade förbättring av bensmärta redan efter 3 månader, minskad benkris inom 12 månader och förbättrad bentäthet efter 24 månaders behandling (Sims et al, 2008).

Den vanliga infusionsfrekvensen är en gång varannan vecka (se sektion 4.2) Underhållsbehandling var 4:de vecka(Q4) med samma totaldos som varannan veckas behandling (Q2) har undersökts på vuxna patienter med stabil residual Gaucher sjukdom typ 1. Förändringar från utgångsnivån av hemoglobin, trombocyter, lever- och mjältyvolym, benkriser och bensjukdom utgjorde ett förutbestämd sammansatt effektmått; att uppnå eller vidhålla etablerade behandlingsmål för Gauchers sjukdom för hematologiska och visceral parameterer omfattade ytterligare ett effektmått. 63% av Q4- och 81% av Q2- behandlade patienter uppfyllde det sammansatta effektmåttet efter månad 24; skillnaden var inte statistiskt signifikant baserat på 95% KI (-0,357; 0,058). 89% av Q4- och 100% av Q2- behandlade patienter uppfyllde det behandlingsmålsbaserade effektmåttet; skillnaden var inte statistiskt signifikant baserat på 95% KI (-0,231; 0,060). En Q4 infusionsregim kan vara en behandlingsmöjlighet för vissa vuxna patienter med stabil residual Gaucher sjukdom typ1, men kliniska data är begränsade.

Inga kontrollerade kliniska studier har utförts vad gäller effekten av Cerezyme på neurologiska sjukdomsmanifestationer. Därför kan man inte dra några slutsatser om effekten av enzymsättningsbehandling på de neurologiska sjukdomsmanifestationerna.

Läkare och sjukvårdspersonal uppmuntras att registrera patienter med Gauchers sjukdom, inklusive de med kroniska neuronopatiska sjukdomsmanifestationer, i "ICGG Gaucher Registry". Patientdata samlas in anonymt i detta Register. Syftet med "ICGG Gaucher Registry" är att öka kunskaperna om Gauchers sjukdom och att utvärdera effekten av enzymsättningsbehandling, vilket slutligen leder till en säkrare och effektivare användning av Cerezyme.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under en timmes intravenösa infusioner av fyra doser (7,5, 15, 30, 60 E/kg) av imiglukeras uppnåddes jämvikt i enzymaktiviteten på 30 minuter. Efter infusion minskade enzymaktiviteten i plasma snabbt med en halveringstid som varierade mellan 3,6 och 10,4 minuter. Plasmaclearance var mellan 9,8 och 20,3 ml/min/kg (medelvärde \pm standardavvikelse $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Distributionsvolymen korregerad för vikt var mellan 0,09 och 0,15 l/kg (medelvärde \pm standardavvikelse $0,12 \pm 0,02$ l/kg). Dessa variabler tycks inte påverkas av dosstorlek eller infusionens varaktighet; emellertid studerades bara en eller två patienter för varje dosnivå och infusionshastighet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data inte visat någon speciell risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, enstaka och upprepad dostoicitet, samt genotoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumcitrat (för att justera pH-värdet)
Citronsyramonohydrat (för att justera pH-värdet)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor:

2 år.

Utspädd lösning:

Ur mikrobiologisk säkerhetssynpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska inte vara mer än 24 timmar vid 2°C–8°C och lösningen ska skyddas från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cerezyme levereras i 20 ml injektionsflaskor av typ I borosilikatglas (klart). Förslutningen består av en silikoniserad butylpropp med ett petsäkert lock som dras av.

För att ge tillräcklig volym för korrekt dosering är varje flaska utformad för att innehålla 0,3 ml extra.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 25 flaskor per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska med Cerezyme är endast för engångsbruk.

Pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste rekonstitueras med vatten för injektionsvätskor, spädas med 0,9% natriumklorid för intravenöst bruk och sedan administreras som intravenös infusion.

Bestäm utifrån den enskilde patientens doseringsregim det antal flaskor som skall rekonstitueras och ta ut flaskorna ur kylskåpet.

Ibland kan små dosjusteringar göras för att undvika att kassera flaskor som endast delvis är använda. Dosen kan avrundas till närmaste hel flaska, förutsatt att den dos som administreras per månad förblir i stort sett oförändrad.

Använd aseptisk teknik

Rekonstituering

Rekonstituera varje flaska med 5,1 ml vatten för injektionsvätskor: undvik att tillsätta vatten för injektionsvätskor för häftigt, och blanda försiktigt, så att lösningen inte skummar. Den rekonstituerade volymen är 5,3 ml. Den rekonstituerade lösningens pH är ungefär 6,1.

Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare. Kontrollera att den rekonstituerade lösningen i varje flaska inte innehåller partiklar eller är missfärgad före ytterligare spädning. Använd inte flaskor som innehåller främmande partiklar eller har missfärgat innehåll. Späd flaskorna omedelbart efter rekonstituering och spara dem inte för senare användning.

Spädning

Den rekonstituerade lösningen innehåller 40 enheter imiglukeras per ml. Den beredda volymen gör att man kan dra upp exakt 5,0 ml (likvärdigt med 200 enheter) från varje injektionsflaska. Dra upp 5,0 ml från varje flaska och slå samman de uttagna volymerna. Späd sedan den sammanslagna mängden med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk till en total volym av 100 till 200 ml. Blanda infusionslösningen försiktigt.

Den utspädda lösningen bör administreras inom 3 timmar. Produkten spädd med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk bibehåller kemisk stabilitet om den förvaras i högst 24 timmar vid +2°C och +8°C skyddat mot ljus, men mikrobiologisk säkerhet beror på om rekonstituering och spädning utförts aseptiskt.

Cerezyme innehåller inga konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/053/001

EU/1/97/053/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17 november 1997

Datum för senaste godkännande: 17/09/2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cerezyme 400 U Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 400 enheter* imiglukeras**.

Efter beredning innehåller lösningen 40 enheter (ungefär 1,0 mg) imiglukeras per ml (400 E/10 ml).

* En enhet enzym (E) definieras som den mängd enzym som katalyserar hydrolysen av en mikromol av det syntetiska substratet para-nitrofenyl- β -d-glukopyranosid (pNP-Glc) per minut vid 37°C.

** Imiglukeras är en modifierad form av humant surt β -glukosidas och framställs genom rekombinant DNA-teknik med hjälp av cellodling av ovarieceller från kinesisk hamster (CHO), med mannosmodifiering för att riktas mot makrofager.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Läkemedlet innehåller natrium och administreras i 0,9 % natriumklorid intravenös lösning (se avsnitt 6.6). Efter beredning innehåller lösningen 1,24 mmol natrium (400 E/10 ml). Bör beaktas av patienter som står på en diet med kontrollerat natriumintag.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Cerezyme är ett vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cerezyme (imiglukeras) är indicerat för användning som långsiktig enzymsättningsbehandling hos patienter med en bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom som är icke-neuronopatisk (typ 1) eller kroniskt neuronopatisk (typ 3), vilka uppvisar kliniskt signifikanta icke-neurologiska sjukdomsmanifestationer.

I icke-neurologiska manifestationer av Gauchers sjukdom ingår ett eller flera av följande tillstånd:

- anemi sedan andra orsaker uteslutits såsom järnbrist
- trombocytopeni
- skelettsjukdom sedan andra orsaker uteslutits såsom brist på vitamin D
- hepatomegali eller splenomegali

4.2 Dosering och administreringsätt

Sjukdomsbehandling skall ges av läkare med kunskap om behandling av Gauchers sjukdom.

Dosering för vuxna, barn och äldre

På grund av Gauchers sjukdoms heterogena och multisystemiska natur måste doseringen individualiseras för varje patient grundat på en omfattande utvärdering av sjukdomens alla kliniska manifestationer. När det individuella patientsvaret avseende alla relevanta kliniska manifestationer är väletablerat kan doser och administreringsfrekvens justeras med målsättningen att antingen bibehålla redan uppnådda optimala parametrar för alla kliniska manifestationer eller ytterligare förbättra de kliniska parametrar som ännu inte har normaliserats.

En rad doseringsregimer har visat sig vara effektiva mot några eller alla av sjukdomens icke-neurologiska manifestationer. Initiala doser på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har visat förbättring av hematologiska och viscerala parametrar inom 6 månaders behandling, och fortsatt användning har antingen förhindrat progress av eller förbättrat tillståndet vid skelettsjukdom. Tillförsel av doser så låga som 15 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har visats förbättra hematologiska parametrar och organomegali, men inte skelettparametrar. Den vanliga infusionsfrekvensen är en gång varannan vecka. Detta är den infusionsfrekvens för vilken det finns flest data.

Effekten av Cerezyme på neurologiska symtom hos patienter med kronisk neuronopatisk Gauchers sjukdom har inte fastställts och ingen speciell dosregim kan rekommenderas för dessa manifestationer (se avsnitt 5.1).

Efter beredning och spädning (se avsnitt 6.6) administreras läkemedlet genom intravenös infusion. Vid de initiala infusionerna ska Cerezyme administreras med en hastighet som inte överstiger 0,5 enhet per kg kroppsvikt per minut. Vid de följande administreringarna kan infusionshastigheten ökas men ska inte överstiga 1 enhet per kg kroppsvikt per minut. Ökningar av infusionshastigheten ska ske under övervakning av sjukvårdspersonal.

Läkare och sjukvårdspersonal uppmuntras att registrera patienter med Gauchers sjukdom, inklusive de med kroniska neuronopatiska sjukdomsmanifestationer, i ”ICGG Gaucher Registry” (se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Aktuella data från en screening-ELISA följd av en bekräftande analys med radioimmunoprecipitation antyder att det under det första året av behandling bildas IgG-antikroppar mot imiglukeras hos ca 15% av de behandlade patienterna. Det visar sig att de patienter som utvecklar IgG-antikroppar oftast gör det under de första 6 månaderna av behandlingen men sällan utvecklar antikroppar mot Cerezyme efter 12 månaders behandling. Patienter som misstänks ha en minskad respons på behandlingen bör monitoreras regelbundet beträffande IgG-antikropps bildning mot imiglukeras.

Patienter med antikroppar mot imiglukeras löper högre risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8). Om en patient uppvisar någon reaktion som skulle kunna tyda på överkänslighet, bör testning avseende bildning av IgG-antikroppar mot imiglukeras ske. I likhet med andra intravenösa proteinprodukter kan svåra överkänslighetsreaktioner av allergityp uppkomma, men det är mindre vanligt. Om dessa reaktioner uppkommer bör Cerezyme-infusionen avbrytas omedelbart och lämplig medicinsk behandling sättas in. Följ aktuella medicinska standarder för akut behandling.

Patienter som har utvecklat antikroppar eller symptom på överkänslighet mot Ceredase (alglukeras) bör behandlas med försiktighet vid tillförsel av Cerezyme (imiglukeras).

Hjälpämnen

Läkemedlet innehåller natrium och administreras i 0,9 % natriumklorid intravenös lösning (se avsnitt 6.6). Bör beaktas av patienter som står på en diet med kontrollerat natriumintag.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Graviditet och amning

Begränsad erfarenhet från 150 graviditeter (i huvudsak baserad på spontan rapportering och litteraturgenomgång) finns tillgänglig, vilken pekar på att användning av Cerezyme är till nytta för kontrollen av underliggande Gauchers sjukdom under graviditet. Dessa data indikerar dessutom ingen missbildningspotential eller fostertoxicitet med Cerezyme, även om den statistiska bevisningen är svag. Fetal död har rapporterats i sällsynta fall, men det är inte klart om denna är relaterad till användningen av Cerezyme eller till den underliggande Gaucher-sjukdomen.

Inga djurstudier har utförts för att bedöma Cerezymes effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln. Det är inte känt om Cerezyme passerar via placentan till det utvecklande fostret.

Hos gravida patienter med Gauchers sjukdom samt hos kvinnor som avser att bli gravida måste en risk-nyttabedömning av behandlingen göras för varje graviditet. Patienter med Gauchers sjukdom och som blir gravida kan uppleva en period av ökad sjukdomsaktivitet under graviditeten och puerperiet. Det innefattar en ökad risk för skelettmanifestationer, förvärrad cytopeni, blödning och ökad behov av blodtransfusion. Det är känt att både graviditet och amning innebär en påfrestning för moderns kalciumhomeostas och för att påskynda benomsättningen. Detta kan göra att man belastas med en skelettsjukdom vid Gauchers sjukdom.

Behandlingsnaiva kvinnor bör tillrådas att överväga att påbörja behandlingen före konceptionen för att uppnå optimal hälsa. Hos kvinnor som behandlas med Cerezyme bör man överväga att fortsätta behandla under hela graviditeten. Noggrann övervakning av graviditeten och de kliniska manifestationerna av Gauchers sjukdom är nödvändig för att kunna individualisera dosen efter patientens behov och terapivar.

Det är inte känt om den aktiva substansen utsöndras i bröstmjolk, men enzymet smälts troligen i barnets mag-tarmkanal.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cerezyme har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar listas enligt klassificering av organsystem och frekvens (vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)) i nedanstående tabell. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig: Yrsel, huvudvärk, parestesier
Hjärtat	Mindre vanlig: Takykardi, cyanos
Blodkärl	Mindre vanlig: Blodvallning, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig: Andningssymtom
Magtarmkanalen	Mindre vanlig: Kräkning, illamående, magkramper, diarré
Hud och subkutan vävnad	Vanlig: Urticaria/angioödem, klåda, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig: Artralgi, ryggvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanlig: Obehag vid infusionsstället, sveda vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället, steril abscess vid injektionsstället, obehag i bröstet, feber, stelhet, trötthet

Hos ett litet antal patienter har biverkningar rapporterats som hänför sig till administreringsätt: obehag, klåda, sveda, svullnad eller steril abscess vid stället för venpunktion. Symptom som tyder på överkänslighet har noterats hos ungefär 3% av patienterna. Dessa symptom har uppkommit under eller kort tid efter infusionerna och har inkluderat klåda, flush, urtikaria/angioödem, obehag i bröstet, takykardi, cyanos, påverkan på andningen, parestesier och ryggvärk. Hypotoni som har samband med överkänslighet har också rapporterats i sällsynta fall. Dessa symptom svarar i allmänhet på behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider. Patienter bör rådas att avbryta infusionen med medicinen och ta kontakt med läkare om dessa symptom inträffar.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Doser på upp till 240 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har använts hos patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Enzymer - imiglukeras (rekombinant makrofag-riktad β -glukocerebrosidas), ATC-kod: A16AB02.

Gauchers sjukdom är en sällsynt recessivt nedärvd metabolisk sjukdom som orsakas av brist på det lysosomala enzymet surt β -glukosidas. Detta enzym bryter ned glukosylceramid, en viktig del av cellmembranens lipidstruktur, till glukos och ceramid. Hos personer med Gauchers sjukdom är nedbrytningen av glukosylceramid otillräcklig, vilket leder till ackumulering av stora mängder av detta substrat i makrofagernas (kallas "Gaucherceller") lysosomer, vilket leder till omfattande sekundär patologi.

Gauchercellerna finns normalt i lever, mjälte och benmärg och ibland i lungor, njurar och tarm. Kliniskt sett är Gauchers sjukdom ett heterogent fenotypiskt spektrum. De oftast förekommande sjukdomsmanifestationerna är hepatosplenomegali, trombocytopeni, anemi och skelettpatologi. Skelettavvikelserna är ofta de mest försvagande och funktionsnedsättande inslagen vid Gauchers sjukdom. Dessa skelettmanifestationer omfattar benmärgsinfiltration, osteonekros, bensmärta och benkris, osteopeni och osteoporos, patologiska frakturer och försämrade tillväxt. Gauchers sjukdom är

förknippad med ökad glukosproduktion och snabbare viloenergiförbrukning, vilket kan bidra till trötthet och kakexi. Patienter med Gauchers sjukdom kan också ha en låggradig inflammatorisk profil. Dessutom har Gauchers sjukdom varit förknippad med ökad risk för immunglobulinavvikelse såsom hyperimmunglobulinemi, polyklonal gammopati, monoklonal gammopati av okänd betydelse (MGUS) och multipelt myelom. Naturalhistorien för Gauchers sjukdom uppvisar vanligtvis progression med risk för irreversibla komplikationer som med tiden uppstår i olika organ. De kliniska manifestationerna av Gauchers sjukdom kan ha en negativ inverkan på livskvaliteten. Gauchers sjukdom är förknippad med ökad morbiditet och tidig mortalitet.

De tecken och symptom som uppträder i barndomen representerar en allvarligare form av Gauchers sjukdom. Hos barn kan Gauchers sjukdom leda till tillväxthämning och försenad pubertet.

Pulmonell hypertoni är en känd komplikation till Gauchers sjukdom. Patienter som har genomgått splenektomi har ökad risk för pulmonell hypertoni. Behandling med Cerezyme minskar i de flesta fall behovet av splenektomi och tidig behandling med Cerezyme har varit förknippad med minskad risk för pulmonell hypertoni. Rutinmässig utvärdering för att upptäcka förekomst av pulmonell hypertoni efter diagnos på Gauchers sjukdom och framöver rekommenderas. I synnerhet bör patienter som diagnostiserats med pulmonell hypertoni få adekvata doser av Cerezyme för att säkerställa kontroll av bakomliggande Gauchers sjukdom och de bör även utvärderas med avseende på behovet av ytterligare specifika behandlingar mot pulmonell hypertoni.

Imiglukeras (rekombinant makrofagriktat surt β -glukosidas) återställer den otillräckliga enzymaktiviteten genom att hydrolysera glukosylceramid, och korrigerar följaktligen initial patofysiologi och förhindrar sekundär patologi. Cerezyme ger minskad mjält- och leverstorlek, förbättrad eller normaliserad trombocytopeni och anemi, förbättrad eller normaliserad benmineraltäthet och benmärgsinfiltration, samt minskad eller eliminerad bensmärta och benkris. Cerezyme sänker viloenergiförbrukningen. Cerezyme har visats förbättra såväl mentala som fysiska aspekter av livskvaliteten vid Gauchers sjukdom. Cerezyme minskar chitotriosidas, en biomarkör för glukosylceramidackumulering i makrofager och för svar på behandling. Hos barn har Cerezyme visats möjliggöra normal pubertetsutveckling och inducera snabbare tillväxt, vilket leder till normal längd och benmineraltäthet i vuxen ålder.

Hastigheten hos och omfattningen av svaret på behandling med Cerezyme är dosberoende. I allmänhet kan förbättringar i organsystem med snabbare omsättning, såsom hematologiska organsystem, observeras mycket snabbare än i dem med långsammare omsättning, såsom skelettbenen.

I en ICGG Gaucher Registry-analys av en stor kohort av patienter (n=528) med Gauchers sjukdom typ I, observerades en tids- och dosberoende effekt för Cerezyme på hematologiska och visceral parametrar (trombocytantal, hemoglobinkoncentration, mjält- och levervolym) inom dosområdet 15, 30 och 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka. Patienter som behandlades med 60 E/kg kroppsvikt varannan vecka visade snabbare förbättring och högre maximal behandlingseffekt jämfört med patienter som fick de lägre doserna.

I en ICGG Gaucher Registry-analys av benmineraltäthet med hjälp av dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) hos 342 patienter efter 8 års behandling visades på samma sätt att normal benmineraltäthet uppnåddes med en dos av Cerezyme på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka, men inte med de lägre doserna 15 och 30 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka (Wenstrup et al, 2007).

I en studie som undersökte 2 kohorter av patienter som behandlats med en mediandos på 80 E/kg kroppsvikt var 4:e vecka och en mediandos på 30 E/kg kroppsvikt var 4:e vecka, uppnådde fler patienter i den högre doskohorten (33 %; n=22) en minskning på 2 poäng efter 24 månaders behandling med Cerezyme jämfört med patienter i den lägre doskohorten (10 %; n=13) när det gällde patienter med benmärgsinfiltration på ≥ 6 poäng (de Fost et al, 2006).

Behandling med Cerezyme vid en dos på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka visade förbättring av bensmärta redan efter 3 månader, minskad benkris inom 12 månader och förbättrad bentäthet efter 24 månaders behandling (Sims et al, 2008).

Den vanliga infusionsfrekvensen är en gång varannan vecka (se sektion 4.2) Underhållsbehandling var 4:de vecka(Q4) med samma totaldos som varannan veckas behandling (Q2) har undersökts på vuxna patienter med stabil residual Gaucher sjukdom typ 1. Förändringar från utgångsnivån av hemoglobin, trombocyter, lever- och mjältvolym, benkriser och bensjukdom utgjorde ett förutbestämd sammansatt effektmått; att uppnå eller vidhålla etablerade behandlingsmål för Gauchers sjukdom för hematologiska och visceral parameterer omfattade ytterligare ett effektmått. 63% av Q4- och 81% av Q2- behandlade patienter uppfyllde det sammansatta effektmåttet efter månad 24; skillnaden var inte statistiskt signifikant baserat på 95% KI (-0,357; 0,058). 89% av Q4- och 100% av Q2- behandlade patienter uppfyllde det behandlingsmålsbaserade effektmåttet; skillnaden var inte statistiskt signifikant baserat på 95% KI (-0,231; 0,060). En Q4 infusionsregim kan vara en behandlingsmöjlighet för vissa vuxna patienter med stabil residual Gaucher sjukdom typ1, men kliniska data är begränsade.

Inga kontrollerade kliniska studier har utförts vad gäller effekten av Cerezyme på neurologiska sjukdomsmanifestationer. Därför kan man inte dra några slutsatser om effekten av enzymsättningsbehandling på de neurologiska sjukdomsmanifestationerna.

Läkare och sjukvårdspersonal uppmuntras att registrera patienter med Gauchers sjukdom, inklusive de med kroniska neuronopatiska sjukdomsmanifestationer, i ”ICGG Gaucher Registry”. Patientdata samlas in anonymt i detta Register. Syftet med ”ICGG Gaucher Registry” är att öka kunskaperna om Gauchers sjukdom och att utvärdera effekten av enzymsättningsbehandling, vilket slutligen leder till en säkrare och effektivare användning av Cerezyme.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under en timmes intravenösa infusioner av fyra doser (7,5, 15, 30, 60 E/kg) av imiglukeras uppnåddes jämvikt i enzymaktiviteten på 30 minuter. Efter infusion minskade enzymaktiviteten i plasma snabbt med en halveringstid som varierade mellan 3,6 och 10,4 minuter. Plasmaclearance var mellan 9,8 och 20,3 ml/min/kg (medelvärde \pm standardavvikelse $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Distributionsvolymen korregerad för vikt var mellan 0,09 och 0,15 l/kg (medelvärde \pm standardavvikelse $0,12 \pm 0,02$ l/kg). Dessa variabler tycks inte påverkas av dosstorlek eller infusionens varaktighet; emellertid studerades bara en eller två patienter för varje dosnivå och infusionshastighet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data inte visat någon speciell risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, enstaka och upprepad dostoicitet, samt genotoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumcitrat (för att justera pH-värdet)
Citronsyramonohydrat (för att justera pH-värdet)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor:

2 år.

Utspädd lösning:

Ur mikrobiologisk säkerhetssynpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska inte vara mer än 24 timmar vid 2°C–8°C och lösningen ska skyddas från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cerezyme levereras i 20 ml injektionsflaskor av typ I borosilikatglas (klart). Förslutningen består av en silikoniserad butylpropp med ett petsäkert lock som dras av.

För att ge tillräcklig volym för korrekt dosering är varje flaska utformad för att innehålla 0,6 ml extra.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 25 flaskor per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska med Cerezyme är endast för engångsbruk.

Pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste rekonstitueras med vatten för injektionsvätskor, spädas med 0,9% natriumklorid för intravenöst bruk och sedan administreras som intravenös infusion.

Bestäm utifrån den enskilde patientens doseringsregim det antal flaskor som skall rekonstitueras och ta ut flaskorna ur kylskåpet.

Ibland kan små dosjusteringar göras för att undvika att kassera flaskor som endast delvis är använda. Dosen kan avrundas till närmaste hel flaska, förutsatt att den dos som administreras per månad förblir i stort sett oförändrad.

Använd aseptisk teknik

Rekonstituering

Rekonstituera varje flaska med 10,2 ml vatten för injektionsvätskor: undvik att tillsätta vatten för injektionsvätskor för häftigt, och blanda försiktigt, så att lösningen inte skummar. Den rekonstituerade volymen är 10,6 ml. Den rekonstituerade lösningens pH är ungefär 6,1.

Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare. Kontrollera att den rekonstituerade lösningen i varje flaska inte innehåller partiklar eller är missfärgad före ytterligare spädning. Använd inte flaskor som innehåller främmande partiklar eller har missfärgat innehåll. Späd flaskorna omedelbart efter rekonstituering och spara dem inte för senare användning.

Spädning

Den rekonstituerade lösningen innehåller 40 enheter imiglukeras per ml. Den beredda volymen gör att man kan dra upp exakt 10,0 ml (likvärdigt med 400 enheter) från varje injektionsflaska. Dra upp 10,0 ml från varje flaska och slå samman de uttagna volymerna. Späd sedan den sammanslagna mängden med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk till en total volym av 100 till 200 ml. Blanda infusionslösningen försiktigt.

Den utspädda lösningen bör administreras inom 3 timmar. Produkten spädd med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk bibehåller kemisk stabilitet om den förvaras i högst 24 timmar vid +2°C och +8°C skyddat mot ljus, men mikrobiologisk säkerhet beror på om rekonstituering och spädning utförts aseptiskt.

Cerezyme innehåller inga konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17 november 1997

Datum för senaste godkännande: 17/09/2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road – Haverhill, Suffolk CB9 8PU - Storbritannien

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2)

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG/INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cerezyme 200 U pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
imiglukeras

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 200 enheter imiglukeras.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, natriumcitrat, citronsyramonohydrat och polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
25 injektionsflaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden - NL

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/053/001

EU/1/97/053/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cerezyme 200 U

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT/INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cerezyme 200 U pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
imiglukeras

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös infusion.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Varje injektionsflaska innehåller 200 enheter imiglukeras.

6. ÖVRIGT

Genzyme Europe B.V.-NL

Förvaras i kylskåp

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG/INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cerezyme 400 U pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
imiglukeras

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter imiglukeras.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, natriumcitrat, citronsyramonohydrat och polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
5 injektionsflaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
25 injektionsflaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden - NL

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cerezyme 400 U

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT/INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cerezyme 400 U pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
imiglukeras

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös infusion.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter imiglukeras.

6. ÖVRIGT

Genzyme Europe B.V.-NL

Förvaras i kylskåp

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Cerezyme 200 U pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning Imiglukeras

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Cerezyme är och vad det används för
2. Innan du använder Cerezyme.
3. Hur du använder Cerezyme.
4. Eventuella biverkningar.
5. Hur Cerezyme ska förvaras.
6. Övriga upplysningar

1. VAD CEREZYME ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Cerezyme används för att behandla patienter som har en bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom typ 1 eller typ 3, och som visar följande tecken på sjukdomen: anemi (blodbrist), en tendens att blöda lätt (på grund av lågt antal trombocyter - en typ av blodcell), förstoring av mjälte eller lever, eller skelettsjukdom.

Personer med Gauchers sjukdom har låga nivåer av ett enzym som kallas surt β -glukosidas. Detta enzym hjälper kroppen att kontrollera nivåerna av glukosylceramid. Glukosylceramid är en naturlig substans i kroppen och består av socker och fett. Vid Gauchers sjukdom kan nivåerna av glukosylceramid bli för höga.

Cerezyme är ett konstgjort enzym som kallas imiglukeras. Det kan ersätta det naturliga enzymet surt β -glukosidas som saknas eller inte är tillräckligt aktivt hos patienter med Gauchers sjukdom.

Informationen i den här bipacksedeln gäller alla patientgrupper inklusive barn, tonåringar, vuxna och äldre.

2. INNAN DU ANVÄNDER CEREZYME

Använd inte Cerezyme

- om du är allergisk (överkänslig) mot imiglukeras, eller
- om du är allergisk mot något av övriga innehållsämnen i Cerezyme.

Var särskilt försiktig med Cerezyme

- Om du behandlas med Cerezyme kan du få en allergisk reaktion medan du får läkemedlet eller strax efteråt. Om du får en sådan reaktion måste du **tala om det för läkaren omedelbart**. Läkaren kan testa om du har en allergisk reaktion mot imiglukeras.
- Vissa patienter med Gauchers sjukdom har högt blodtryck i lungorna (pulmonell hypertoni). Orsaken kan vara okänd, eller det kan bero på hjärt-, lung- eller leverproblem. Det kan uppkomma vare sig patienten behandlas med Cerezyme eller inte. Om du lider av **andfåddhet** måste du dock tala om det för läkaren.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Cerezyme får inte ges blandat med andra läkemedel i samma infusion (dropp).

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder något läkemedel om du är gravid eller tror att du kan vara gravid. Försiktig användning av Cerezyme under graviditet och amning rekommenderas.

3. HUR DU ANVÄNDER CEREZYME

Anvisningar om korrekt användning

Cerezyme ges via ett dropp i en ven (genom intravenös infusion).

Det levereras som ett pulver vilket skall blandas med sterilt vatten innan det ges.

Cerezyme skall endast användas under övervakning av en läkare som är kunnig i behandlingen av Gauchers sjukdom.

Din dos är specifik för just dig. Läkaren räknar ut dosen med utgångspunkt från hur svåra dina symtom är, och andra faktorer. Rekommenderad dos av Cerezyme är 60 enheter/kg kroppsvikt en gång varannan vecka.

Läkaren kontrollerar noga hur du reagerar på behandlingen, och kan ändra dosen (höja eller sänka) tills han/hon finner den bästa dosen för att kontrollera dina symtom.

När läkaren har funnit rätt dos kommer han/hon ändå att kontrollera dina reaktioner för att vara säker på att du använder rätt dos. Detta kan ske var 6:e till 12:e månad.

Det finns ingen information om vilken effekt Cerezyme har på hjärnbaserade symtom hos patienter med kronisk neuronopatisk Gauchers sjukdom. Därför kan ingen speciell dosregim rekommenderas.

ICGG Gaucher Registry

Du kan be läkaren att registrera din patientinformation i ”ICGG Gaucher Registry”. Syftet med detta register är att öka förståelsen för Gauchers sjukdom och att kontrollera hur väl enzymsättningsterapi, som Cerezyme, fungerar. Detta bör leda till en förbättring av säkerhet och effekt vid användningen av Cerezyme. Dina patientdata registreras anonymt – ingen får veta att informationen handlar om dig.

Om du har använt för stor mängd av Cerezyme

Det har inte rapporterats några fall av överdoser av Cerezyme.

Om du har glömt att använda Cerezyme

Om du har missat en infusion, kontakta läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Cerezyme orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, **kontakta läkare omedelbart**.

Vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 patienter) är:

- andfåddhet
- nässelutslag/lokal svullnad i huden eller inne i munnen eller svalget
- klåda
- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 1 000 patienter) är:

- yrsel
- huvudvärk
- en känsla av att huden pirrar, sticker, svider eller domnar
- ökad hjärtfrekvens
- blåaktig hud
- rodnad
- blodtrycksfall
- kräkning
- illamående
- magkramper
- diarré
- ledsmärta
- obehag vid infusionsstället
- sveda vid infusionsstället
- svullnad vid infusionsstället
- böld vid injektionsstället
- obehag i bröstet
- feber
- stelhet
- trötthet
- ryggvärk

Vissa biverkningar sågs främst medan patienter fick läkemedlet eller strax efter. Dessa var klåda, rodnad, nässelutslag/lokal svullnad i huden eller inne i munnen eller svalget, obehag i bröstet, ökad hjärtfrekvens, blåaktig hud, andfåddhet, en känsla av att huden pirrar, sticker, svider eller domnar, blodtrycksfall och ryggvärk. Om du får något av dessa symptom, informera din läkare omedelbart. Du kanske behöver ytterligare läkemedel för att förhindra en allergisk reaktion (t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR CEREZYME SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Oöppnade injektionsflaskor:

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C)

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter bokstäverna: ”Utg. dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Utspädd lösning:

Cerezyme bör användas omedelbart efter blandning med sterilt vatten. Den blandade lösningen i injektionsflaskan kan inte sparas utan bör genast spädas i en infusionspåse; endast utspädd lösning kan sparas i upp till 24 timmar om den förvaras svalt (2°C–8°C) och mörkt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imiglukeras. Imiglukeras är en modifierad form av det mänskliga enzymet surt β -glukosidas och framställs genom rekombinant DNA-teknik. En injektionsflaska innehåller 200 enheter imiglukeras. Efter beredning innehåller lösningen 40 enheter imiglukeras per ml.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Mannitol
 - Natriumcitrat
 - Citronsyramonohydrat
 - Polysorbat 80

Viktig information om något(ra) innehållsämne(n) i Cerezyme

Läkemedlet innehåller natrium och administreras i 0,9 % natriumklorid intravenös lösning. Bör beaktas av patienter som står på en diet med kontrollerat natriumintag.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cerezyme, 200 E, levereras som ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (i en förpackning med 1 eller 25 injektionsflaskor). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Cerezyme tillhandahålls som ett vitt till benvitt pulver. Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

België/Belgique/Belgien/ Luxemburg/Luxembourg Genzyme Belgium N.V., Tél/Tel: +32 2 714 17 11	Magyarország Genzyme Europe B.V. Képviselőlet Tel: +36 1 310 7440
България Търговско представителство на Genzyme CEE GmbH 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: +420 227 133 665	Österreich Genzyme Austria GmbH, Tel: +43 1 774 65 38
Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk), Tlf/Puh./Simi: +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 CEE GmbH- Reprezentanța pentru România Tel: ++40212434228
España Genzyme, S.A., 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	

Denna bipacksedel godkändes senast:

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/> liksom länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och orphan drugs.

<-----

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning – beredning, spädning och administrering

Varje injektionsflaska med Cerezyme är endast för engångsbruk. Efter beredning innehåller varje injektionsflaska med Cerezyme 200 enheter imiglukeras i 5,0 ml (40 enheter per ml).

Bestäm utifrån den enskilde patientens doseringsregim det antal flaskor som skall rekonstitueras och ta ut flaskorna ur kylskåpet.

Använd aseptisk teknik

Rekonstituering

Rekonstituera varje flaska med 5,1 ml vatten för injektionsvätskor: undvik att tillsätta vatten för injektionsvätskor för häftigt, och blanda försiktigt, så att lösningen inte skummar. Den rekonstituerade volymen är 5,3 ml. Den rekonstituerade lösningens pH är ungefär 6,1.

Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare. Kontrollera att den rekonstituerade lösningen i varje flaska inte innehåller partiklar eller är missfärgad före ytterligare spädning. Använd inte flaskor som innehåller främmande partiklar eller har missfärgat innehåll.

Späd flaskorna omedelbart efter rekonstituering och spara dem inte för senare användning.

Spädning

Den rekonstituerade lösningen innehåller 40 enheter imiglukeras per ml. Den beredda volymen gör att man kan dra upp exakt 5,0 ml (likvärdigt med 200 enheter) från varje injektionsflaska. Dra upp 5,0 ml från varje flaska och slå samman de uttagna volymerna. Späd sedan den sammanslagna mängden med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk till en total volym av 100 till 200 ml. Blanda infusionslösningen försiktigt.

Administrering

Den utspädda lösningen bör administreras inom 3 timmar. Produkten spädd med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk bibehåller kemisk stabilitet om den förvaras i högst 24 timmar vid +2°C och +8°C skyddat mot ljus, men mikrobiologisk säkerhet beror på om rekonstituering och spädning utförts aseptiskt.

Cerezyme innehåller inga konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Cerezyme 400 U pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning Imiglukeras

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Cerezyme är och vad det används för
2. Innan du använder Cerezyme.
3. Hur du använder Cerezyme.
4. Eventuella biverkningar.
5. Hur Cerezyme ska förvaras.
6. Övriga upplysningar

1. VAD CEREZYME ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Cerezyme används för att behandla patienter som har en bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom typ 1 eller typ 3, och som visar följande tecken på sjukdomen: anemi (blodbrist), en tendens att blöda lätt (på grund av lågt antal trombocyter - en typ av blodcell), förstoring av mjälte eller lever, eller skelettsjukdom.

Personer med Gauchers sjukdom har låga nivåer av ett enzym som kallas surt β -glukosidas. Detta enzym hjälper kroppen att kontrollera nivåerna av glukosylceramid. Glukosylceramid är en naturlig substans i kroppen och består av socker och fett. Vid Gauchers sjukdom kan nivåerna av glukosylceramid bli för höga.

Cerezyme är ett konstgjort enzym som kallas imiglukeras. Det kan ersätta det naturliga enzymet surt β -glukosidas som saknas eller inte är tillräckligt aktivt hos patienter med Gauchers sjukdom.

Informationen i den här bipacksedeln gäller alla patientgrupper inklusive barn, tonåringar, vuxna och äldre.

2. INNAN DU ANVÄNDER CEREZYME

Använd inte Cerezyme

- om du är allergisk (överkänslig) mot imiglukeras, eller
- om du är allergisk mot något av övriga innehållsämnen i Cerezyme.

Var särskilt försiktig med Cerezyme

- Om du behandlas med Cerezyme kan du få en allergisk reaktion medan du får läkemedlet eller strax efteråt. Om du får en sådan reaktion måste du **tala om det för läkaren omedelbart**. Läkaren kan testa om du har en allergisk reaktion mot imiglukeras.
- Vissa patienter med Gauchers sjukdom har högt blodtryck i lungorna (pulmonell hypertoni). Orsaken kan vara okänd, eller det kan bero på hjärt-, lung- eller leverproblem. Det kan uppkomma vare sig patienten behandlas med Cerezyme eller inte. Om du lider av **andfåddhet** måste du dock tala om det för läkaren.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Cerezyme får inte ges blandat med andra läkemedel i samma infusion (dropp).

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder något läkemedel om du är gravid eller tror att du kan vara gravid. Försiktig användning av Cerezyme under graviditet och amning rekommenderas.

3. HUR DU ANVÄNDER CEREZYME

Anvisningar om korrekt användning

Cerezyme ges via ett dropp i en ven (genom intravenös infusion).

Det levereras som ett pulver vilket skall blandas med sterilt vatten innan det ges.

Cerezyme skall endast användas under övervakning av en läkare som är kunnig i behandlingen av Gauchers sjukdom.

Din dos är specifik för just dig. Läkaren räknar ut dosen med utgångspunkt från hur svåra dina symtom är, och andra faktorer. Rekommenderad dos av Cerezyme är 60 enheter/kg kroppsvikt en gång varannan vecka.

Läkaren kontrollerar noga hur du reagerar på behandlingen, och kan ändra dosen (höja eller sänka) tills han/hon finner den bästa dosen för att kontrollera dina symtom.

När läkaren har funnit rätt dos kommer han/hon ändå att kontrollera dina reaktioner för att vara säker på att du använder rätt dos. Detta kan ske var 6:e till 12:e månad.

Det finns ingen information om vilken effekt Cerezyme har på hjärnbaserade symtom hos patienter med kronisk neuronopatisk Gauchers sjukdom. Därför kan ingen speciell dosregim rekommenderas.

ICGG Gaucher Registry

Du kan be läkaren att registrera din patientinformation i ”ICGG Gaucher Registry”. Syftet med detta register är att öka förståelsen för Gauchers sjukdom och att kontrollera hur väl enzymsättningsterapi, som Cerezyme, fungerar. Detta bör leda till en förbättring av säkerhet och effekt vid användningen av Cerezyme. Dina patientdata registreras anonymt – ingen får veta att informationen handlar om dig.

Om du har använt för stor mängd av Cerezyme

Det har inte rapporterats några fall av överdoser av Cerezyme.

Om du har glömt att använda Cerezyme

Om du har missat en infusion, kontakta läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Cerezyme orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, **kontakta läkare omedelbart**.

Vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 patienter) är:

- andfåddhet
- nässelutslag/lokal svullnad i huden eller inne i munnen eller svalget
- klåda
- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 1 000 patienter) är:

- yrsel
- huvudvärk
- en känsla av att huden pirrar, sticker, svider eller domnar
- ökad hjärtfrekvens
- blåaktig hud
- rodnad
- blodtrycksfall
- kräkning
- illamående
- magkramper
- diarré
- ledsmärta
- obehag vid infusionsstället
- sveda vid infusionsstället
- svullnad vid infusionsstället
- böld vid injektionsstället
- obehag i bröstet
- feber
- stelhet
- trötthet
- ryggvärk

Vissa biverkningar sågs främst medan patienter fick läkemedlet eller strax efter. Dessa var klåda, rodnad, nässelutslag/lokal svullnad i huden eller inne i munnen eller svalget, obehag i bröstet, ökad hjärtfrekvens, blåaktig hud, andfåddhet, en känsla av att huden pirrar, sticker, svider eller domnar, blodtrycksfall och ryggvärk. Om du får något av dessa symtom, informera din läkare omedelbart. Du kanske behöver ytterligare läkemedel för att förhindra en allergisk reaktion (t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR CERZYME SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Oöppnade injektionsflaskor:

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C)

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter bokstäverna: ”Utg. dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Utspädd lösning:

Cerezyme bör användas omedelbart efter blandning med sterilt vatten. Den blandade lösningen i injektionsflaskan kan inte sparas utan bör genast spädas i en infusionspåse; endast utspädd lösning kan sparas i upp till 24 timmar om den förvaras svalt (2°C–8°C) och mörkt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imiglukeras. Imiglukeras är en modifierad form av det mänskliga enzymet surt β -glukosidas och framställs genom rekombinant DNA-teknik. En injektionsflaska innehåller 400 enheter imiglukeras. Efter beredning innehåller lösningen 40 enheter imiglukeras per ml.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Mannitol
 - Natriumcitrat
 - Citronsyramonohydrat
 - Polysorbat 80

Viktig information om något(ra) innehållsämne(n) i Cerezyme

Läkemedlet innehåller natrium och administreras i 0,9 % natriumklorid intravenös lösning. Bör beaktas av patienter som står på en diet med kontrollerat natriumintag.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cerezyme, 400 E, levereras som ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (i en förpackning med 1, 5 eller 25 injektionsflaskor). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Cerezyme tillhandahålls som ett vitt till benvitt pulver. Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

België/Belgique/Belgien/ Luxemburg/Luxembourg Genzyme Belgium N.V., Tél/Tel: +32 2 714 17 11	Magyarország Genzyme Europe B.V. Képviselőlet Tel: +36 1 310 7440
България Търговско представителство на Genzyme CEE GmbH 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: +420 227 133 665	Österreich Genzyme Austria GmbH, Tel: +43 1 774 65 38
Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk), Tlf/Puh./Simi: +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 CEE GmbH- Reprezentanța pentru România Tel: +40212434228
España Genzyme, S.A., 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	

Denna bipacksedel godkändes senast:

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/> liksom länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och orphan drugs.

<-----

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning – beredning, spädning och administrering

Varje injektionsflaska med Cerezyme är endast för engångsbruk. Efter beredning innehåller varje injektionsflaska med Cerezyme 400 enheter imiglukeras i 10,0 ml (40 enheter per ml).

Bestäm utifrån den enskilde patientens doseringsregim det antal flaskor som skall rekonstitueras och ta ut flaskorna ur kylskåpet.

Använd aseptisk teknik

Rekonstituering

Rekonstituera varje flaska med 10,2 ml vatten för injektionsvätskor: undvik att tillsätta vatten för injektionsvätskor för häftigt, och blanda försiktigt, så att lösningen inte skummar. Den rekonstituerade volymen är 10,6 ml. Den rekonstituerade lösningens pH är ungefär 6,1.

Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare. Kontrollera att den rekonstituerade lösningen i varje flaska inte innehåller partiklar eller är missfärgad före ytterligare spädning. Använd inte flaskor som innehåller främmande partiklar eller har missfärgat innehåll.

Späd flaskorna omedelbart efter rekonstituering och spara dem inte för senare användning.

Spädning

Den rekonstituerade lösningen innehåller 40 enheter imiglukeras per ml. Den beredda volymen gör att man kan dra upp exakt 10,0 ml (likvärdigt med 400 enheter) från varje injektionsflaska. Dra upp 10,0 ml från varje flaska och slå samman de uttagna volymerna. Späd sedan den sammanslagna mängden med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk till en total volym av 100 till 200 ml. Blanda infusionslösningen försiktigt.

Administrering

Den utspädda lösningen bör administreras inom 3 timmar. Produkten spädd med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk bibehåller kemisk stabilitet om den förvaras i högst 24 timmar vid +2°C och +8°C skyddat mot ljus, men mikrobiologisk säkerhet beror på om rekonstituering och spädning utförts aseptiskt.

Cerezyme innehåller inga konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.