

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cerezyme 400 yksikköä kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 400 yksikköä* imigluseraasia**.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos sisältää 40 yksikköä (noin 1,0 mg) imigluseraasia millilitraa kohden (400 U/10 ml).

* Entsyymiyksikkö (U) on se entsyymimäärä, joka katalysoi yhden minuutin aikana 37 °C:n lämpötilassa yhden mikromoolin paranitrofenyyli-β-D-glukopyranosidia (pNP-Glc), joka toimii hydrolyysireaktion synteettisenä substraattina.

** Imigluseraasi on muunneltua ihmisperäistä hapanta β-glukosidaasia, jota tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässoluviljelmässä (Chinese hamster ovary, CHO) muokkaamalla mannoosia siten, että sen vaikutus kohdistuu makrofageihin.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia, ja se annetaan 0,9-prosenttisessa natriumkloridi-infusioliuoksessa (ks. kohta 6.6). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos sisältää 1,24 mmol natriumia (400 U/10 ml). Tämä on otettava huomioon potilailla, joiden on noudatettava vähänatriumista ruokavaliota.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
Cerezyme on väriltään valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cerezyme-valmistetta (imigluseraasia) käytetään pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon potilaille, joilla on todettu ei-neuronopaattinen (tyypin 1) tai krooninen neuronopaattinen (tyypin 3) Gaucher'n tauti ja joilla on kliinisesti merkittäviä taudin ilmenemiä, jotka liittyvät muihin elinjärjestelmiin kuin hermostoon.

Gaucher'n taudin ilmenemiä, jotka liittyvät muihin elinjärjestelmiin kuin hermostoon, ovat seuraavat. Potilaalla voi olla yksi tai usea niistä:

- anemia, jonka muut syyt on poissuljettu, esim. raudanpuute
- trombosytopenia
- luustosairaus, jonka muut syyt on poissuljettu, esim. D-vitamiinin puutos
- maksan tai pernan suurentuma.

4.2 Annostus ja antotapa

Potilashoidosta vastuussa olevien lääkäreiden tulee olla perehtyneitä Gaucher'n taudin hoitoon.

Annostus

Gaucher'n taudin heterogeenisuuden ja useisiin elinjärjestelmiin vaikuttavan luonteen takia kullekin potilaalle määritetään yksilöllinen annostus taudin kaikki kliiniset ilmenemät kattavan selvityksen perusteella. Kun potilaan yksilöllinen vaste kaikkiin olennaisiin kliinisiin ilmenemiin on todennettu, annokset ja annostaajuus voidaan säätää joko ylläpitämään saavutettujen kliinisten muuttujien tilaa, jos ne ovat optimaalisella tasolla, tai parantamaan niitä edelleen siltä osin kuin ne eivät vielä ole normalistuneet.

Eri annostelut ovat osoittautuneet tehokkaiksi taudin joihinkin tai kaikkiin ilmenemiin, jotka liittyvät muihin elinjärjestelmiin kuin hermostoon. Hoidon alkuvaiheessa 60 U/kg kahden viikon välein on korjannut hematologisia ja sisäelinten tilaa kuvaavia muuttujia 6 kuukauden hoitajakson aikana, ja jatkuva käyttö on joko pysäyttänyt luustotaudin etenemisen tai korjannut luustotautia. Jopa vain 15 U/kg joka toinen viikko on riittänyt korjaamaan hematologisia muuttujia ja elinten suurentumia, mutta ei luustosairautta kuvaavia muuttujia. Tavallisesti infuusio annetaan kahden viikon välein. Tällä aikavälillä annetuista infusioista on eniten tietoa.

Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse säätää pediatriksille potilaille.

Cerezyme-valmisteen tehoa kroonista neuronopaattista Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden neurologisiin oireisiin ei ole osoitettu, joten näihin oireisiin ei voida suositella mitään erityistä annosohjetta (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Kun lääke on saatettu käyttökuntoon ja laimennettu, se annetaan potilaalle infusiona laskimoon. Ensimmäisten infusioiden nopeus ei saa ylittää 0,5 U/kg/min. Seuraavien annosten infusioonopeutta voidaan nostaa, mutta se ei saa ylittää 1 U/kg/min. Infusioonopeutta saa säätää vain terveydenhoidon ammattihenkilön valvonnassa.

Kotona annettavaa Cerezyme-infusiota voidaan harkita potilaille, jotka sietävät infusioita hyvin usean kuukauden ajan. Päätös siirtää potilas kotona infusoitavaksi on tehtävä hoitavan lääkärin arvion ja suosituksen jälkeen. Cerezyme-infusion antaminen kotona potilaan tai hoitajan toimesta edellyttää koulutusta terveydenhoidon ammattilaiselta kliinisessä ympäristössä. Potilasta tai hoitajaa neuvotaan infusiotekniikasta ja hoitopäiväkirjan pitämisestä. Potilaiden, joilla esiintyy haittavaikutuksia, tulee välittömästi keskeyttää infuusio ja hakeutua terveydenhoidon ammattilaisen vastaanotolle. Seuraavat infuusiot täytyy ehkä antaa kliinisessä ympäristössä. Annoksen ja infusioonopeuden tulee pysyä vakioina kotona, eikä niitä saa muuttaa ilman terveydenhoidon ammattilaisen valvontaa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Sairaala- ja terveydenhoitohenkilöstöä kehoitetaan rekisteröimään Gaucher-potilaat (myös ne, joilla on taudin kroonisia neuronopaattisia oireita) ICGG Gaucher Registry -rekisteriin (ks. kohta 5.1).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Tämänhetkiset tiedot perustuvat ELISA-pohjaiseen seulontaan ja tuloksen varmennukseen radioimmunopresipitaatiolla. Näiden tietojen perusteella noin 15 %:lle hoidettavista potilaista kehittyy IgG-vasta-aineita imigluseraasille ensimmäisen hoitovuoden aikana. Vaikuttaa siltä, että jos

IgG-vasta-aineita muodostuu, tämä tapahtuu yleensä 6 kuukauden kuluessa hoidon alkamisesta; vasta-aineita kehittyä enää harvoin hoidon jatkuttua yli 12 kuukautta. Jos potilaan hoitovasteen imigluseraasille epäillään heikentyneen, potilaan IgG-vasta-ainepitoisuuksien seuraamista suositellaan.

Potilailla, joilla on imigluseraasin vasta-aineita, on lisääntynyt yliherkkyyksireaktion riski (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee yliherkkyyteen viittaavia reaktioita, imigluseraasivasta-aineiden määritys on suositeltavaa. Kuten on laita kaikkien suoneen annettavien proteiinivalmisteiden suhteen, vaikeat allergiset yliherkkyyksireaktiot ovat mahdollisia, joskin melko harvinaisia. Jos näitä reaktioita ilmenee, Cerezyme-infuusion välitöntä lopettamista ja asianmukaisen hoidon aloittamista suositellaan. Hoidossa noudatetaan tavanomaista ensiapua koskevia periaatteita.

Jos potilas on kehittänyt vasta-aineita Ceredase-valmistetta (algluseraasia) vastaan tai hän saa siitä yliherkkyysoireita, on hänen kohdallaan noudatettava varovaisuutta kun hänelle annetaan Cerezyme-valmistetta (imigluseraasia).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia, ja se annetaan 0,9-prosenttisessa natriumkloridi-infuusioliuoksessa (ks. kohta 6.6). Nämä seikat on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joiden on noudatettava vähänatriumista ruokavaliota. Tämä lääkevalmiste sisältää 280 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 14 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On saatu rajallista kokemusta 150 raskaudesta (jotka perustuvat pääasiassa spontaaniraportointiin ja kirjallisuuskatsauksiin). Tulokset viittaavat siihen, että Cerezyme-hoito on hyödyksi raskauden aikana Gaucher'n taudin hallinnassa. Nämä tiedot viittaavat lisäksi siihen, että Cerezyme ei aiheuta sikiöpämuodostumia, olkoonkin, että tilastollinen näyttö on vähäistä. Harvoin on raportoitu sikiökuolemia, mutta ei ole selvää, liittyvätkö nämä Cerezyme-valmisteen käyttöön vai potilaan Gaucher'n tautiin.

Ei ole tehty eläinkokeita, joissa olisi arvioitu Cerezyme-valmisteen vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen. Ei tiedetä, kulkeutuuko Cerezyme istukan kautta kehittyvään sikiöön.

Raskaana olevien ja raskautta suunnittelevien Gaucher-potilaiden hoidon riskit ja hyödyt on punnittava raskauskohtaisesti. Raskaaksi tulevien Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden sairaus voi aktivoitua raskauden ja lapsivuoteen aikana. Aktivoituminen ilmenee luusto-oireiden vaaran lisääntymisenä, sytopenian ja verenvuotojen vaikeutumisenä sekä verensiirtotarpeen lisääntymisenä. Sekä raskauden että imetyksen tiedetään asettavan erityisiä vaatimuksia äidin kalsiumtasapainolle ja nopeuttavan luun hajoamista. Tämä saattaa osaltaan pahentaa Gaucher'n tautiin liittyvää luustosairautta.

Naisia, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa, tulisi opastaa aloittamaan hoito ennen raskautta, jotta heidän terveydentilansa olisi paras mahdollinen raskautta ajatellen. Cerezyme-hoitoa saaville naisille tulee harkita hoidon jatkamista koko raskauden ajan. Raskautta ja Gaucher'n taudin kliinisiä oireita on seurattava tarkkaan sopivan annoksen yksilölliseksi määrittämiseksi potilaan tarpeiden ja hoitovasteen mukaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vaikuttava aine rintamaitoon. On kuitenkin todennäköistä, että entsyymi hajoaa lapsen maha-suolikanavassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cerezyme-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusluettelo taulukossa

Alla olevassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden (yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)) mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA elinluokajärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Hermosto		Huimaus, päänsärky, parestesia*	
Sydän		Takykardia*, syanoosi*	
Verisuonisto		Kuumat aallot*, hypotensio*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea*, yskiminen*		
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi, vatsakouristukset, ripuli	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet		Anafylaktoidiset reaktiot
Iho ja ihonalainen kudus	Nokkosihottuma/ angioedeema*, kutina*, ihottuma*		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, selkäkipu*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Epämiellyttävä tunne antopaikassa, polttava tunne antopaikassa, antopaikan turvotus, antopaikan steriili absessi, epämiellyttävä tunne rinnassa*, kuume, vilunväristykset,	

Yliherkkyysoireisiin viittaavia oireita (* merkitty yllä esitetystä taulukosta) on havaittu yhteensä noin 3 %:lla potilaista. Nämä oireet ovat alkaneet infuusion aikana tai pian sen jälkeen. Näihin oireisiin saadaan yleensä hoitovaste antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla. Potilaille tulee antaa ohjeet keskeyttää lääkeinfuusio ja kääntyä lääkärin puoleen, jos näitä oireita ilmaantuu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Potilaille on annettu enimmillään 240 yksikköä painokiloa kohti kahden viikon välein.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Entsyymit - imigluseraasi (makrofagihakuinen rekombinantti- β -glukoserebrosidaasi), ATC-koodi: A16AB02.

Vaikutusmekanismi

Gaucher'n tauti on harvinainen resessiivisesti periytyvä aineenvaihduntahäiriö, joka johtuu lysosomaalisen happaman β -glukosidaasientsyymin puutteellisesta toiminnasta. Tämä entsyymi hajottaa solukalvon lipidirakenteessa olevaa glukosyyliceramidia glukoosiksi ja seramidiksi. Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla glukosyyliceramidin hajoaminen ei ole riittävän tehokasta, ja siksi sitä kertyy suuria määriä makrofagien lysosomeihin (tällaisia soluja kutsutaan Gaucher-soluksi). Seurauksena on monenlaisia sekundaarisia komplikaatioita.

Gaucher-soluja on tyypillisesti maksassa, pernassa ja luuytimessä sekä joskus keuhkoissa, munuaisissa ja suolistossa. Gaucher'n tauti on kliinisesti heterogeeninen. Taudin yleisimpiä ilmentymiä ovat hepatosplenomegalia, trombosytopenia, anemia ja luustotauti. Luustomuutokset ovat taudin suurin yksittäinen elämänlaatua ja toimintakykyä heikentävä ominaisuus. Luustosairauden merkkejä ovat luuydininfiltraatio, osteonekroosi, luukivut, luukriisit, osteopenia, osteoporoosi, patologiset murtumat ja kasvun hidastuminen. Gaucher'n tautiin liittyy lisääntynyt glukoosin tuotanto ja lisääntynyt lepoenergian kulutus, mikä voi pahentaa väsymys- ja kakeksiaoireita. Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden veriarvot voivat myös viitata lievään tulehdukseen. Lisäksi Gaucher'n tautiin on todettu liittyvän suurentunut immunoglobuliinipoikkeamien, kuten hyperimmunoglobulinemian, polyklonaalisen gammopatian, merkitykseltään epäselvän monoklonaalisen gammopatian (MGUS) ja multippelin myelooman riski. Gaucher'n tauti yleensä etenee, ja tällöin siihen liittyy useisiin elimiin kohdistuvien pysyvien komplikaatioiden riski. Gaucher'n taudin kliiniset ilmentymät voivat heikentää elämänlaatua. Gaucher'n tautiin liittyy korkea sairastavuus ja kuolleisuus. Lapsuusajan oireet viittaavat tyypillisesti vakavampaan Gaucher'n taudin muotoon. Lapsilla Gaucher'n tauti voi johtaa kasvun hidastumiseen ja puberteetin viivästymiseen.

Keuhkoverenpainetauti (pulmonaalihypertensio) on tunnettu Gaucher'n taudin komplikaatio. Keuhkoverenpainetaudin riski on suurentunut potilailla, joilta on poistettu perna. Cerezyme-hoito vähentää usein pernanpoiston tarvetta, ja varhaisessa vaiheessa aloitettu Cerezyme-hoito voi pienentää keuhkoverenpainetaudin riskiä. On suositeltavaa, että potilaat, joilla on todettu Gaucher'n tauti, tutkitaan keuhkoverenpainetaudin varalta diagnoosin varmistuttua ja tämän jälkeen säännöllisin

väliajoin. Jos potilaalla todetaan keuhkoverenpainetauti, Cerezyme-annosten on oltava riittävän suuria oireiden taustalla olevan Gaucher'n taudin hallitsemiseksi. Lisäksi on arvioitava keuhkoverenpainetaudille spesifisen hoidon tarve.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Imigluseraasi (glukosyyliceramidin hydrolyysiin vaikuttava makrofagihakuinen yhdistelmätekninen hapan β -glukosidaasi) korvaa puutteellisesti toimivan luonnollisen entsyymin ja korjaa näin myös alkavia patofysiologisia muutoksia ja ehkäisee sekundaarisia komplikaatioita. Cerezyme pienentää pernaa ja maksaa, parantaa tai normalisoi trombosytopenian ja anemian, parantaa tai normalisoi luun mineraalitiheyden ja vähentää luuydinkertymää sekä lievittää tai poistaa luustokipua ja luukriisejä. Cerezyme vähentää levossa tarvittavan energian kulutusta. Cerezyme parantaa sekä henkistä että fyysistä elämänlaatua Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla. Cerezyme vähentää kitotriosidaasin, joka on biomarkkeri hoitovasteelle ja glukosyyliceramidin kertymiselle makrofageihin, määrää. Cerezyme-hoitoa saaneilla lapsilla on todettu normaali puberteetti ja hidastuneen kasvun nopeutuminen siten, että pituus ja luun mineraalitiheys ovat normaalit, kun potilas saavuttaa aikuisiän.

Kliininen teho ja turvallisuus

Cerezyme-hoidon vasteen nopeus ja laajuus riippuu annoksesta. Yleisesti ottaen parantuminen on nopeampaa niissä elinjärjestelmissä, joissa solujen uusiutumisen nopeus on suurempi (kuten hematologisessa järjestelmässä) kuin niissä elinjärjestelmissä, joissa solujen uusiutumisen nopeus on pienempi (kuten luustossa).

ICGG Gaucher Registry -tiedostoon tallennettujen potilastietojen perusteella tehdyssä tyyppin 1 Gaucher'n tautia koskevassa laajassa kohorttitutkimuksessa (n=528) Cerezyme-valmisteella todettiin ajasta ja annoksesta riippuvainen vaikutus hematologisiin ja viskeraalisiin muuttujiin (verihiutalemäärään, hemoglobiinipitoisuuteen, pernan ja maksan tilavuuteen). Käytetyt annokset olivat 15, 30 ja 60 yksikköä painokiloa kohti kahden viikon välein. Paraneminen oli nopeampaa ja maksimaalinen hoitoteho suurempi potilailla, joiden annos oli 60 U/kg kahden viikon välein verrattuna potilaisiin, joiden annos oli pienempi.

Samaan tulokseen viittaa myös toinen ICGG Gaucher Registry -tietojen perusteella tehty analyysi, jossa mitattiin 342 potilaan luun mineraalitiheys käyttämällä DEXA-menetelmää (dual-energy X-ray absorptiometry). Tutkimus osoitti, että kahdeksan vuoden hoidon jälkeen luun mineraalitiheys oli normaali niillä potilailla, joiden Cerezyme-annos oli ollut 60 U/kg kahden viikon välein. Samaa tulosta ei saavutettu pienemmillä annoksilla (15 ja 30 U/kg kahden viikon välein) (Wenstrup et al, 2007).

Kahden potilaskohortin tutkimuksessa, joista toisen kohortin hoitoannokset olivat keskimäärin 80 U/kg neljän viikon välein ja toisen keskimäärin 30 U/kg neljän viikon välein, todettiin 24 kuukauden Cerezyme-hoidon jälkeen, että niiden potilaiden joukossa, joiden luuydinkertymä oli ≥ 6 , kahden pisteen pienennyksen luuydinkertymäarvoonsa saaneiden osuus oli suuremman annoksen saaneiden potilaiden kohortissa suurempi (33 %; n=22) kuin pienempää annosta saaneiden potilaiden kohortissa (10 %; n=13) (de Fost et al, 2006).

Kun Cerezyme-valmisteen hoitoannos oli 60 U/kg kahden viikon välein, luukivut lievittyivät jo kolmessa kuukaudessa, luukriisit vähenivät 12 kuukaudessa ja luun mineraalitiheys parani 24 hoitokuukauden kuluttua (Sims et al, 2008).

Tavallisesti infuusiot annetaan kahden viikon välein (ks. kohta 4.2). Vakaassa tilassa olevien tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavien aikuisten potilaiden jäännöstaudin ylläpitohoitoa on tutkittu myös neljän viikon välein (Q4) annettavien, yhtä suurin kumulatiivisin annoksien kuin käytettäessä annostelua kahden viikon välein (Q2). Ennakolta määriteltiin yhteispäätemuuttuja, joka koostui seuraavien arvojen muutoksista verrattuna lähtötilanteeseen: hemoglobiinipitoisuus, verihiutaleluku, maksan ja pernan tilavuus, luukriisi sekä luustosairaus. Toinen päätemuuttuja koostui niistä hematologisista ja sisäelinten tilaa kuvaavien muuttujien arvoista, jotka varmistetussa Gaucher'n taudissa merkitsevät

hoitovastetta tai hoitovasteen säilymistä. Kahdessa vuodessa 63 % Q4-ryhmässä hoidetuista potilaista saavutti hoitovasteen ennalta asetetun yhteispäätemuuttujan perusteella arvioituna. Vastaava osuus Q2-ryhmässä hoidetuista oli 81 %. Ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä, kun asiaa arvioitiin 95 %:n luottamusvälillä, joka oli $-0,357$ – $+0,058$. Hoitotavoitteiden saavuttamiselle perustuvan hoitotavoitteen saavutti 89 % Q4-hoitoryhmässä ja 100 % Q2-hoitoryhmässä. Ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä, kun asiaa arvioitiin 95 %:n luottamusvälillä, joka oli $-0,231$ – $+0,060$. Näin ollen neljän viikon välien annettava infuusio (Q4) saattaa olla käypä hoitovaihtoehto joillekin aikuispotilaille, jotka sairastavat vakaassa tilassa olevaa Gaucher'n tautia, mutta kliinistä tietoa asiasta on vähän.

Cerezyme-valmisteen tehoa Gaucher'n taudin neurologisten oireiden hoidossa ei ole tutkittu kliinisin lääketutkimuksin eikä siksi ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä entsyymikorvaushoidon tehosta taudin neurologisten oireiden hoidossa.

Sairaala- ja terveydenhoitohenkilöstöä kehoitetaan rekisteröimään Gaucher-potilaat (myös ne, joilla on taudin kroonisia neuronopaattisia oireita) ICGG Gaucher Registry -rekisteriin. Potilastiedot kerätään rekisteriin nimettöminä. Rekisterin tarkoituksena on parantaa Gaucher'n taudin ymmärtämystä ja arvioida entsyymikorvaushoidon tehokkuutta, mikä lopulta johtaa Cerezyme-valmisteen käyttöturvallisuuden ja -tehokkuuden paranemiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun imigluseraasia annettiin neljällä annostasolla (7,5, 15, 30 ja 60 U/kg) 1 tunnin infuusiona laskimoon, vakaan tilan entsyymiaktiivisuus saavutettiin 30 minuutissa. Infuusion päättymisen jälkeen plasman entsyymiaktiivisuus väheni nopeasti; puoliintumisaika oli 3,6–10,4 minuuttia. Puhdistuma plasmasta vaihteli 9,8–20,3 ml/min/kg (keskiarvo \pm standardipoikkeama $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Painon suhteen korjattu jakautumistilavuus oli 0,09–0,15 l/kg (keskiarvo \pm standardipoikkeama $0,12 \pm 0,02$ l/kg). Infuusiossa käytetyllä annoksella tai infuusion kestolla ei tunnu olevan vaikutusta näihin muuttujiin. Tutkimukseen kuului kuitenkin vain 1 tai 2 potilasta kullakin annostasolla ja infuusionopeudella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien vakiintuneitten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
natriumsitraatti (pH:n säätelyyn)
sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätelyyn)
polysorbaatti 80.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot:

3 vuotta.

Laimennettu liuos:

Mikrobiologisista turvallisuussyistä tuote on käytettävä välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, käyttäjä on vastuussa sen oikeista säilytysolosuhteista ennen käyttöä; tuotetta saa säilyttää enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cerezyme on pakattu läpinäkyviin, kirkkaisiin, 20 ml:n vetoisiin, tyyppin I boorisilikaattilasista valmistettuihin injektiopulloihin, jotka on suljettu silikonibutyylitulpalla ja flip-off-turvasulkimella.

Jotta pystytään annotelemaan riittävä tilavuus valmistetta, kussakin injektiopullossa on 0,6 ml:n ylitäyttö.

Pakkauskoot: Pahvikotelo sisältää 1, 5 tai 25 injektiopulloa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Kaikki Cerezyme-injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos on saatettava käyttökuntoon liuottamalla se injektioneesteisiin käytettävään veteen ja jatkolaimennettava 0,9-prosenttisella natriumkloridi-infuusionesteellä, jonka jälkeen se annetaan potilaalle infuusiona laskimoon.

Käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen lukumäärä lasketaan yksittäisen potilaan annoksen mukaan ja tämä määrä injektiopulloja otetaan jääkaapista.

Annosta voidaan toisinaan hieman muuttaa, jotta osittain käytettyjä injektiopulloja ei tarvitse heittää pois. Annosta voidaan pyöristää seuraavaan täyteen injektiopulloon, kunhan kuukausiannos pysyy lähes muuttumattomana.

Noudata aseptista tekniikkaa

Käyttökuntoon saattaminen

Kunkin injektiopullon sisältö liuotetaan varovasti 10,2 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä; liuottimen voimakasta osumista infuusiokuiva-aineeseen on vältettävä ja sisältöä sekoitettava varovasti siten, ettei liuos vaahtoa. Lopputilavuudeksi tulee 10,6 ml. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH-arvo on noin 6,1.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön eikä siinä saa olla vieraita aineita. Käyttökuntoon saatettu liuos on edelleen laimennettava. Ennen jatkolaimennusta on kussakin injektiopullossa olevaa liuosta tarkasteltava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Jos väri on muuttunut tai hiukkasia havaitaan, kyseistä injektiopulloa ei saa käyttää. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen injektiopullot on heti laimennettava, eikä niitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

Laimentaminen

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 40 yksikköä imigluseraasia millilitrassa liuosta. Käyttökuntoon saatettu tilavuus mahdollistaa 10,0 ml:n (vastaten 400 yksikköä) imemisen tarkasti kustakin pullosta. Kustakin injektio-pullosta vedetään 10,0 ml käyttökuntoon saatettua liuosta ja nämä annokset yhdistetään. Yhdistetty liuos laimennetaan 100–200 ml:n kokonaistilavuuteen 0,9 % natriumkloridi-infuusionesteellä. Sekoitetaan varovasti.

Antaminen

Laimennettu liuos annetaan niukasti proteiineja sitovan, 0,2 µm:n in-line-suodattimen läpi mahdollisten proteiinipartikkelien poistamiseksi. Tämä ei vähennä imigluseraasin aktiivisuutta. Laimennettu liuos annetaan 3 tunnin kuluessa. 0,9 % natriumkloridi-infuusionesteellä laimennettu valmiste säilyy kemiallisesti stabiilina 2 °C–8 °C:ssa valolta suojattuna, mutta mikrobiologinen turvallisuus riippuu kuiva-aineen veteen liuottamisesta ja laimentamisesta noudatetusta aseptiikasta.

Cerezyme ei sisällä säilytysaineita. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/97/053/003 Cerezyme 400 yksikköä 1 injektio-pullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

EU/1/97/053/004 Cerezyme 400 yksikköä 5 injektio-pulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

EU/1/97/053/005 Cerezyme 400 yksikköä 25 injektio-pulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. marraskuuta 1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Cerezyme koti-infuusiohoidon koulutusmateriaali koostuu seuraavista osista:

- Kotona tehtävän infuusiohoidon opas Gaucher'n tautia sairastaville potilaille
- Opas terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat Gaucher'n tautia sairastavia potilaita.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (1 INJEKTIOPULLO, 5 INJEKTIOPULLOA, 25 INJEKTIOPULLOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cerezyme 400 yksikköä kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
imigluseraasi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektio­pullo sisältää 400 yksikköä imigluseraasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti ja polysorbaatti 80.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektio­pullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
5 injektio­pulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
25 injektio­pulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kertakäyttöinen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/97/053/003 1 injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/97/053/004 5 injektiopulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/97/053/005 25 injektiopulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cerezyme 400 U

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI/INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI

Cerezyme 400 yksikköä kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
imigluseraasi

2. ANTOTAPA

Laskimoon

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi injektiopullo sisältää 400 yksikköä imigluseraasia.

6. MUUTA

Genzyme Europe B.V. - Alankomaat

Säilytä jääkaapissa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cerezyme 400 yksikköä kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos imigluseraasi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cerezyme on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Cerezyme-valmistetta
3. Miten Cerezyme-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cerezyme-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cerezyme on ja mihin sitä käytetään

Cerezyme-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on diagnosoitu tyypin 1 tai tyypin 3 Gaucher'n tauti ja joilla on seuraavia taudin oireita: anemia (punasolujen vähentynyt määrä), verenvuototaipumus (koska verihiutalemäärä on pienentynyt), pernan tai maksan suurentuma tai luustosairaus.

Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden elimistössä on liian vähän entsyymiä, jota kutsutaan happamaksi β -glukosidaasiksi. Tämä entsyymi auttaa kehoa hallitsemaan glukosyyliceramidipitoisuuksia. Glukosyyliceramidi on kehossa oleva luonnollinen aine, joka muodostuu sokerista ja rasvasta. Gaucher'n taudissa glukosyyliceramidipitoisuudet voivat olla liian suuria.

Cerezyme on keinotekoinen entsyymi nimeltä imigluseraasi. Se voi korvata luonnollisen happaman β -glukosidaasin, joka puuttuu Gaucher'n tautia sairastavilta tai joka ei ole heillä tarpeeksi aktiivinen.

Tämän pakkausselosteen tiedot koskevat kaikkia potilasryhmiä, lapset, nuoret, aikuiset ja iäkkäät mukaan lukien.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Cerezyme-valmistetta

Älä käytä Cerezyme-valmistetta

- jos olet allerginen imigluseraasille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Cerezyme-valmistetta:

- jos sinua hoidetaan Cerezyme-valmisteella, saatat saada allergisen reaktion, kun sinulle annetaan lääkettä tai pian sen jälkeen. Jos saat tällaisen reaktion, **kerro siitä lääkärillesi välittömästi**. Lääkärisi voi testata, onko sinulla allerginen reaktio imigluseraasille.

- joillakin Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla on korkea keuhkoverenpaine (pulmonaalinen hypertensio). Sen syy voi olla tuntematon tai se voi johtua sydän-, keuhko- tai maksavaivoista. Sitä voi esiintyä riippumatta siitä, hoidetaanko potilasta Cerezyme-valmisteella vai ei. Jos sinulla on **hengenahdistusta**, kerro siitä lääkärillesi.

Muut lääkevalmisteet ja Cerezyme

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Cerezyme-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan infuusioon (tippaan).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Cerezyme-valmistetta on käytettävä varoen raskauden ja imetyksen aikana.

Cerezyme sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää natriumia, ja se annetaan 0,9-prosenttisena natriumkloridi-infuusioliuoksena. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota. Tämä lääkevalmiste sisältää 280 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 14 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Cerezyme-valmistetta annetaan

Käyttöohjeet

Cerezyme annetaan laskimoon tiputuksena (infuusiona laskimoon).

Lääke toimitetaan jauheena, joka sekoitetaan steriilin veteen ennen antamista.

Cerezyme-valmistetta saa käyttää ainoastaan sellaisen lääkärin valvonnan alaisena, joka on perehtynyt Gaucher'n taudin hoitoon. Lääkäri voi päättää, että sinua voidaan hoitaa kotona, jos täytät tietyt kriteerit. Ota yhteys lääkäriin, jos haluat, että sinua hoidetaan kotona.

Annoksesi on henkilökohtainen. Lääkärisi määrittää annoksesi oireiden vaikeuden ja muiden tekijöiden mukaan. Suositeltu Cerezyme-annos on 60 yksikköä painokiloa kohti 2 viikon välein.

Lääkärisi seuraa hoitovastetta ja saattaa muuttaa annosta (joko lisätä tai vähentää lääkemäärää), kunnes hän löytää parhaan annoksen oireiden hallitsemiseksi.

Kun tämä annos on löytynyt, lääkärisi tarkkailee edelleen hoitovastetta varmistaakseen, että saat oikean annoksen. Tämä saattaa tapahtua 6–12 kuukauden välein.

Cerezyme-valmisteen vaikutuksesta kroonista neuronopaattista Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden neurologisiin oireisiin ei ole tietoa. Siksi erityisiä annosohjeita ei voida suositella.

ICGG Gaucher Registry -rekisteri

Voit pyytää lääkäriäsi rekisteröimään potilastietosi ICGG Gaucher Registry -rekisteriin. Rekisterin tarkoituksena on lisätä Gaucher'n taudin ymmärtämystä ja arvioida entsyymikorvaushoitoa, kuten Cerezyme-valmistetta. Tietojen kertymisen tulisi parantaa Cerezyme-valmisteen käyttöturvallisuutta ja -tehokkuutta. Potilastietosi rekisteröidään nimettöminä – kukaan ei tiedä, että ne ovat sinun tietojasi.

Jos käytät enemmän Cerezyme-valmistetta kuin sinun pitäisi

Cerezyme-valmisteen yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Jos unohdat käyttää Cerezyme-valmistetta

Jos sinulta on jäänyt jokin infuusiokerta väliin, ota yhteys lääkäriisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- hengenahdistus
- yskä
- nokkosihottuma/ihon tai suun limakalvon tai nielun paikallinen turvotus
- kutina
- ihottuma.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- huimaus
- päänsärky
- ihon kihelmöinti, pistely, polttelu tai tunnottomuus
- sykkeen nousu
- ihon sinertävyys
- punoitus
- verenpaineen lasku
- oksentelu
- pahoinvointi
- vatsakouristukset
- ripuli
- nivelkipu
- epämukava tunne infuusiokohdassa
- polttava tunne infuusiokohdassa
- infuusiokohdan turpoaminen
- steriili paise injektio kohdassa
- epämiellyttävä tunne rinnassa
- kuume
- vilunväristykset
- väsymys
- selkäkipu.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

- anafylaksiaa muistuttavat reaktiot.

Joitakin haittavaikutuksia esiintyy etupäässä lääkettä annettaessa tai pian sen jälkeen. Näihin ovat kuuluneet kutina, punoitus, nokkosihottuma/ihon tai suun limakalvon tai nielun paikallinen turvotus, epämiellyttävä tunne rinnassa, sykkeen nousu, ihon sinertävyys, hengenahdistus, ihon kihelmöinti, pistely, polttelu tai tunnottomuus, verenpaineen lasku ja selkäkipu. Jos havaitset näitä haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärillesi välittömästi**. Saatat tarvita muita lääkkeitä allergisen reaktion ehkäisemiseksi (esim. antihistamiinia ja/tai kortikosteroideja).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Cerezyme-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot:
Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Laimennettu liuos:

Cerezyme tulisi käyttää heti, kun se on sekoitettu steriiliin veteen. Injektiopullossa olevaa sekoitettua liuosta ei voida säilyttää, ja se tulisi laimentaa välittömästi infuusiopussiin; vain laimennettua liuosta voidaan säilyttää 24 tuntia, jos sitä pidetään viileässä (2 °C–8 °C) ja pimeässä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cerezyme sisältää

- Vaikuttava aine on imigluseraasi. Imigluseraasi on ihmisperäisen happaman β -glukosidaasientsyymien muoto, joka on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Yksi injektiopullo sisältää 400 yksikköä imigluseraasia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos sisältää 40 yksikköä imigluseraasia millilitraa kohden.
- Muut aineet ovat: mannitoli, natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti ja polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Cerezyme 400 yksikköä on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (injektiopullossa, pakkauskoot 1, 5 tai 25). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Cerezyme toimitetaan valkoisena tai luonnonvalkoisena jauheena. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen se on kirkas, väritön neste, jossa ei ole vierasaineita. Käyttökuntoon saatettu liuos on edelleen laimennettava.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat

Valmistaja

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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 A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland 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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800536389

Magyarország

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

Malta

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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
Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaissairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

<-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttöohje – käyttökuntoon saattaminen, laimentaminen ja lääkkeen anto

Kaikki Cerezyme-injektiopullot ovat kertakäyttöisiä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen kukin Cerezyme-injektiopullo sisältää 400 yksikköä imigluseraasia 10,0 ml:ssa (40 yksikköä/ml).

Käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen lukumäärä määritellään yksittäisen potilaan annostuksen perusteella ja injektiopullot otetaan jääkaapista.

Noudata aseptista tekniikkaa

Käyttökuntoon saattaminen

Kunkin injektiopullon sisältö liuotetaan varovasti 10,2 ml:aan injektioneiteisiin käytettävää vettä; liuottimen voimakasta osumista infuusiokuiva-aineeseen on vältettävä ja sisältöä sekoitettava varovasti siten, ettei liuos vaahtoa. Lopputilavuudeksi tulee 10,6 ml. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH-arvo on noin 6,1.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön eikä siinä saa olla vieraita aineita. Käyttökuntoon saatettu liuos on edelleen laimennettava. Ennen jatkolaimennusta on kussakin injektiopullossa olevaa liuosta tarkasteltava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Jos väri on muuttunut tai hiukkasia havaitaan, kyseistä injektiopulloa ei saa käyttää. Liuoksen käyttökuntoon saattamisen jälkeen injektiopullot on heti laimennettava, eikä niitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

Laimentaminen

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 40 yksikköä imigluseraasia millilitrassa liuosta. Käyttökuntoon saatettu tilavuus mahdollistaa 10,0 ml:n (vastaten 400 yksikköä) imemisen tarkasti kustakin pullosta. Kustakin injektiopullosta vedetään 10,0 ml käyttökuntoon saatettua liuosta ja nämä annokset yhdistetään. Yhdistetty liuos laimennetaan 100–200 ml:n kokonaistilavuuteen 0,9 % natriumkloridi-infuusionesteellä. Sekoitetaan varovasti.

Lääkkeen anto

Laimennettu liuos annetaan niukasti proteiineja sitovan, 0,2 µm:n in-line-suodattimen läpi mahdollisten proteiinipartikkelien poistamiseksi. Tämä ei vähennä imigluseraasin aktiivisuutta. Laimennettu liuos annetaan 3 tunnin kuluessa. 0,9 % natriumkloridi-infuusionesteellä laimennettu

valmiste säilyy kemiallisesti stabiilina 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa valolta suojattuna, mutta mikrobiologinen turvallisuus riippuu kuiva-aineen veteen liuottamisesta ja laimentamisesta noudatetusta aseptiikasta.

Cerezyme ei sisällä säilytysaineita. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.