

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cerezyme 400 eenheden poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 400 eenheden* imiglucerase**.

Na reconstitutie bevat de oplossing 40 eenheden (ongeveer 1,0 mg) imiglucerase per ml (400 U/10 ml). Elke flacon moet verder worden verdund voor gebruik (zie rubriek 6.6).

* Eén eenheid enzym (E) is de hoeveelheid die nodig is om bij een temperatuur van 37°C één micromol van het synthetische substraat para-nitrofenyl-β-D-glucopyranoside (pNP-Glc) in één minuut te hydrolyseren.

** Imiglucerase is een gemodificeerde vorm van humaan zure β-glucosidase dat wordt geproduceerd met behulp van recombinante DNA-technologie, waarbij gebruik wordt gemaakt van celculturen uit de ovaria van Chinese hamsters, met mannosemodificatie om macrofagen te targeten.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke flacon bevat 41 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Cerezyme is een wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cerezyme (imiglucerase) is geïndiceerd voor gebruik als langdurige enzymsubstitutietherapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van niet-neuronopathische (type 1) of chronische neuronopathische (type 3) ziekte van Gaucher die klinisch significante niet-neurologische verschijnselen van de ziekte vertonen.

De niet-neurologische verschijnselen van de ziekte van Gaucher bestaan uit een of meer van de volgende aandoeningen:

- anemie na uitsluiting van andere oorzaken, bijvoorbeeld ijzerdeficiëntie
- trombocytopenie
- botziekte na uitsluiting van andere oorzaken, zoals vitamine D-deficiëntie
- hepatomegalie of splenomegalie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Disease management moet gebeuren onder leiding van artsen die bekend zijn met de behandeling van de ziekte van Gaucher.

Dosering

Gezien de heterogeniteit en de multisystemische aard van de ziekte van Gaucher, moet de dosering voor iedere patiënt individueel worden vastgesteld, na een uitgebreide beoordeling van alle klinische verschijnselen van de ziekte. Zodra de individuele respons van de patiënt met betrekking tot alle relevante klinische verschijnselen duidelijk is vastgesteld, kunnen de doseringen en de frequenties waarmee het middel wordt toegediend, worden aangepast om ofwel reeds bereikte optimale parameters voor alle klinische verschijnselen te behouden ofwel de klinische parameters die nog niet zijn genormaliseerd te verbeteren.

Verscheidene doseerschema's zijn effectief gebleken bij enkele of alle niet-neurologische verschijnselen. Een aanvangsdosering van 60 E/kg lichaamsgewicht eens per twee weken gaf binnen zes maanden therapie een verbetering van hematologische en viscerale parameters te zien; voortgezet gebruik heeft ofwel de progressie van botziekte tot staan gebracht, of botziekte verbeterd. Bij toediening van lage doses van slechts 15 E/kg lichaamsgewicht eens per twee weken, bleken de hematologische parameters en de organomegalie weliswaar te verbeteren, maar dit was niet het geval voor de botparameters. De gebruikelijke infusiefrequentie is eens per twee weken; over deze infusiefrequentie zijn de meeste gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor pediatrische patiënten.

De werkzaamheid van Cerezyme op neurologische symptomen van patiënten met de chronische neuronopathische vorm van de ziekte van Gaucher is niet vastgesteld en er kan geen speciaal doseringsschema voor deze verschijnselen worden aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Na reconstitutie en verdunning wordt de bereiding via intraveneuze infusie toegediend. In eerste instantie mag de snelheid waarmee Cerezyme wordt toegediend niet meer dan 0,5 eenheid per kg lichaamsgewicht per minuut bedragen. Bij daaropvolgende infusies mag de infusiesnelheid worden verhoogd, maar nooit tot meer dan 1 eenheid per kg lichaamsgewicht per minuut. Het verhogen van de infusiesnelheid dient te gebeuren onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Voor patiënten die gedurende enkele maanden hun infusies goed verdragen, kan thuisinfusie van Cerezyme worden overwogen. Het besluit om de patiënt te laten overstappen op thuisinfusie dient te worden genomen na beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts. Voor de infusie van Cerezyme door de patiënt of zorgverlener thuis is training door een arts of verpleegkundige in een klinische omgeving nodig. De patiënt of zorgverlener ontvangt instructies over de infusietechniek en het bijhouden van een behandelingsdagboek. Patiënten die tijdens de infusie last krijgen van bijwerkingen dienen onmiddellijk met de infusie te stoppen en contact op te nemen met een arts of verpleegkundige en eventuele volgende infusies dienen plaats te vinden in een klinische omgeving. De dosering en infusiesnelheid dienen thuis constant te blijven en mogen niet worden gewijzigd zonder toestemming van een arts of verpleegkundige.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Medici en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden aangespoord om patiënten met de ziekte van Gaucher, inclusief patiënten met chronische neuronopathische verschijnselen van de ziekte, te registreren in de "ICGG Gaucher Registry" (zie rubriek 5.1).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Uit de huidige beschikbare gegevens, waarbij gebruik is gemaakt van ELISA-screening gevolgd door een radio-immunoprecipitatie-assay ter bevestiging, blijkt dat tijdens het eerste jaar van behandeling ongeveer 15% van de behandelde patiënten IgG-antistoffen tegen imiglucerase vormt. Het lijkt erop dat indien patiënten IgG-antilichamen vormen dit vooral in de eerste zes maanden van de behandeling zullen doen; na 12 maanden worden nog slechts zelden antistoffen tegen Cerezyme gevormd. Geadviseerd wordt om patiënten, waarvoor het vermoeden bestaat dat ze verminderd op de behandeling reageren, regelmatig op de vorming van IgG antistoffen tegen imiglucerase te controleren.

Patiënten met antistoffen tegen imiglucerase hebben meer kans op overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8). Indien een patiënt reacties vertoont die zouden kunnen wijzen op overgevoeligheid, wordt verdere controle op imiglucerase-antistoffen geadviseerd. Zoals met elk intraveneus eiwitproduct zijn ernstige allergieachtige overgevoeligheidsreacties mogelijk, maar deze treden soms op. Als deze reacties optreden, wordt aanbevolen om de infusie met Cerezyme onmiddellijk stop te zetten en moet een geschikte medische behandeling worden ingesteld. De huidige medische standaarden voor een spoedeisende behandeling moeten in acht worden genomen.

Bij patiënten die eerder antistoffen of overgevoeligheidsreacties hebben ontwikkeld tegen Ceredase (alglucerase), is bij toediening van Cerezyme (imiglucerase) extra voorzichtigheid geboden.

Met de infusie gepaard gaande reacties

Met de infusie gepaard gaande reacties (*infusion-associated reactions*, IAR's) zoals angio-oedeem, pruritus, uitslag, urticaria, pijn op de borst, rillingen, vermoeidheid, brandend gevoel op de plaats van de infusie, ongemak op de plaats van de infusie, zwelling op de plaats van de infusie, pyrexie en voorbijgaande hypertensie zijn waargenomen bij patiënten die met imiglucerase werden behandeld (zie rubriek 4.8).

De klinische toestand van de patiënt moet zorgvuldig worden beoordeeld voordat Cerezyme wordt toegediend.

Antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden kunnen worden toegediend om IAR's te voorkomen of te verminderen. IAR's kunnen echter nog steeds optreden bij patiënten na voorbehandeling. Als er ondanks voorbehandeling lichte of matige IAR's optreden, kan het verlagen van de infusiesnelheid of het tijdelijk stoppen van de infusie de symptomen verminderen. Als ernstige IAR's optreden, moet onmiddellijke stopzetting van de toediening van Cerezyme worden overwogen en moet een passende medische behandeling worden gestart. De voordelen en risico's van het opnieuw toedienen van Cerezyme na ernstige IAR's moeten worden afgewogen (zie rubriek 4.8).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 41 mg natrium per flacon, overeenkomend met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Het wordt toegediend in een 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening (zie rubriek 6.6). Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De beperkte ervaring die beschikbaar is over de uitkomst van 150 zwangerschappen (hoofdzakelijk gebaseerd op spontane rapportage en literatuuronderzoek), suggereert dat Cerezyme tijdens de zwangerschap voordelen biedt bij het onder controle brengen van de ziekte van Gaucher. Verder werden geen misvormingen bij de foetus als gevolg van de behandeling met Cerezyme aangetoond, hoewel hier weinig statistisch bewijs voor is. In zeldzame gevallen werd het overlijden van de foetus gemeld, hoewel het niet duidelijk is of dit verband hield met het gebruik van Cerezyme of met de onderliggende ziekte van Gaucher.

Er is geen onderzoek bij dieren gedaan ter beoordeling van de effecten van Cerezyme op de dracht, de embryonale en foetale ontwikkeling, de bevalling en de post-natale ontwikkeling. Het is niet bekend of Cerezyme de bloed-placenta barrière passeert.

Bij zwangere patiënten met de ziekte van Gaucher en bij vrouwen die zwanger willen worden, moeten de risico's van de behandeling tijdens een zwangerschap worden afgewogen. Patiënten die de ziekte van Gaucher hebben en zwanger worden, kunnen tijdens de zwangerschap en het puerperium een periode met een verhoogde activiteit van de ziekte ondervinden. Dit omvat een groter risico op manifestaties van het skelet, exacerbatie van cytopenie, bloedingen en een grotere behoefte aan een transfusie. Van zowel de zwangerschap als borstvoeding is bekend dat deze de calciumhomeostase bij de moeder belasten en de bot turnover bevorderen. Dit kan weer bijdragen tot belasting van de skeletaandoening bij de ziekte van Gaucher.

Vrouwen die nog geen behandeling hebben gehad, moet geadviseerd worden om te overwegen vóór de conceptie met therapie te beginnen teneinde een optimale gezondheid te bereiken. Bij vrouwen die al met Cerezyme behandeld worden, zou overwogen moeten worden dit tijdens de hele zwangerschap te continueren. De zwangerschap en klinische verschijnselen van de ziekte van Gaucher moeten nauwlettend worden gevolgd om de dosis af te stemmen op de behoeften en de therapeutische respons van de patiënt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of het werkzame bestanddeel van Cerezyme in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het enzym wordt waarschijnlijk wel in het maag-darmstelsel van het kind verteerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cerezyme heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Lijst in tabelvorm met de bijwerkingen

De bijwerkingen zijn in de onderstaande tabel onderverdeeld volgens systeem/orgaanklassen en frequentie (vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie		

Hartaandoeningen		Tachycardie, cyanose		
Bloedvataandoeningen		Blozen, hypotensie		Voorbijgaande hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu, hoest			
Maagdarmstelselaandoeningen		Braken, misselijkheid, buikkrampen, diarree		
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties		Anafylactoïde reacties	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria, angio-oedeem, pruritus, uitslag			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie, rugpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Ongemak op de plaats van de infusie, brandend gevoel op de plaats van de infusie, zwelling op de plaats van de infusie, steriel abces op de plaats van de infusie, beklemmend gevoel op de borst, koorts, rillingen, vermoeidheid		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid (inclusief anafylaxie)

Bij in totaal circa 3% van de patiënten zijn symptomen waargenomen die op overgevoeligheid duiden. Deze symptomen, zoals paresthesie, tachycardie, cyanose, blozen, hypotensie, dyspneu, hoesten, urticaria/angio-oedeem, pruritus, uitslag, rugpijn en beklemmend gevoel op de borst traden voor het eerst op tijdens of kort na de infusies (zie rubriek 4.4).

Met de infusie gepaard gaande reacties

Met de infusie gepaard gaande reacties (*infusion-associated reactions*, IAR's) zoals angio-oedeem, pruritus, uitslag, urticaria, beklemmend gevoel op de borst, rillingen, vermoeidheid, brandend gevoel op de plaats van de infusie, ongemak op de plaats van de infusie, zwelling op de plaats van de infusie, pyrexie en voorbijgaande hypertensie zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met imiglicerase (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Patiënten zijn behandeld met doses tot maximaal 240 E/kg lichaamsgewicht eenmaal per twee weken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Enzym-imiglucerase (op macrofagen gericht recombinant β -glucocerebrosidase), ATC-code: A16AB02.

Werkingsmechanisme

De ziekte van Gaucher is een zeldzame recessief erfelijke stofwisselingsziekte die wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het lysosomale enzym zure β -glucosidase. Dit enzym zorgt voor de afbraak van glucosylceramide, een essentieel bestanddeel van de lipidenstructuur van celmembranen, in glucose en ceramide. Bij mensen met de ziekte van Gaucher vindt er onvoldoende afbraak van glucosylceramide plaats, waardoor grote hoeveelheden van dit substraat zich opstapelen in de lysosomen van macrofagen ('Gaucher-cellen' genoemd). Dit resulteert in een uitgebreide secundaire pathologie.

Gaucher-cellen bevinden zich met name in de lever, de milt en het beenmerg en soms in de longen, de nieren en het darmkanaal. Klinisch gezien demonstreert de ziekte van Gaucher een heterogeen fenotypisch spectrum. De meest frequent voorkomende manifestaties van de ziekte zijn hepatosplenomegalie, trombocytopenie, anemie en skeletpathologie. Vaak zijn afwijkingen van het skelet de meest slopende en invaliderende kenmerken van de ziekte van Gaucher. Deze afwijkingen bestaan uit infiltratie van het beenmerg, osteonecrose, botpijn en botcrises, osteopenie en osteoporose, pathologische fracturen en groeistoornissen. De ziekte van Gaucher wordt in verband gebracht met een toename van de glucoseproductie en een verhoging van het basaal metabolisme, wat kan bijdragen aan vermoeidheid en cachexie. Bij patiënten met de ziekte van Gaucher kan ook sprake zijn van een low grade inflammatoir profiel. Daarbij is de ziekte van Gaucher in verband gebracht met een verhoogd risico op afwijkingen van immunoglobulines, zoals hyperimmunoglobulinemie, polyklonale gammopathie, monoklonale gammopathie met onbekende significantie (MGUS) en multipel myeloom. Onbehandeld is de ziekte van Gaucher meestal progressief en bestaat het risico dat er na verloop van tijd irreversibele complicaties in verschillende organen ontstaan. De klinische manifestaties van de ziekte van Gaucher kunnen de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. De ziekte gaat gepaard met een toename van de morbiditeit en vroege mortaliteit. Als de verschijnselen en symptomen van de ziekte van Gaucher zich al in de kinderjaren voordoen, duidt dit op een ernstige vorm van de ziekte. Bij kinderen kan de ziekte van Gaucher leiden tot een groeiachterstand en een vertraagde puberteit.

Pulmonale hypertensie is een bekende complicatie van de ziekte van Gaucher. Patiënten die een splenectomie hebben ondergaan, hebben een verhoogd risico op pulmonale hypertensie. Een behandeling met Cerezyme betekent in de meeste gevallen dat de noodzaak voor een splenectomie afneemt, en indien in een vroeg stadium met de behandeling wordt begonnen, lijkt het risico op pulmonale hypertensie af te nemen. Het verdient aanbeveling de patiënt na het vaststellen van de ziekte van Gaucher en in de periode daarna regelmatig te controleren op de aanwezigheid van pulmonale hypertensie. In het bijzonder moeten patiënten bij wie pulmonale hypertensie is geconstateerd met een adequate dosis Cerezyme worden behandeld om de onderliggende ziekte van Gaucher onder controle te houden. Ook moet bij deze patiënten worden onderzocht of ze aanvullende behandelingen voor pulmonale hypertensie nodig hebben.

Farmacodynamische effecten

Imiglucerase (op macrofagen gericht recombinant zure β -glucosidase) vervangt de deficiënte enzymactiviteit en hydrolyseert glucosylceramide, waardoor initiële pathofysiologie wordt gecorrigeerd en secundaire pathologie wordt voorkomen. Cerezyme reduceert de omvang van de milt en de lever, verbetert of normaliseert trombocytopenie en anemie, verbetert of normaliseert de botmineraaldichtheid en de bone marrow burden (BMB), en reduceert of verhelpt botpijn en botcrises. Cerezyme reduceert het basaal metabolisme. Er is gebleken dat Cerezyme zowel de geestelijke als lichamelijke aspecten van de kwaliteit van leven van patiënten met de ziekte van Gaucher verbetert. Cerezyme reduceert chitotriosidase, een biomarker voor de stapeling van glucosylceramide in macrofagen en de respons op de behandeling. Bij kinderen is gebleken dat Cerezyme een normale puberteitsontwikkeling en inhaalgroei mogelijk maakt, waardoor de patiënt op volwassen leeftijd een normale lengte en botmineraaldichtheid heeft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De snelheid en de mate van respons op een behandeling met Cerezyme zijn dosisafhankelijk. Over het algemeen kunnen verbeteringen veel eerder worden waargenomen in orgaansystemen met een snellere turnover, zoals het hematologische systeem, dan in orgaansystemen met een langzamere turnover, zoals de botten.

Bij een analyse van het ICGG Gaucher Registry onder een groot cohort patiënten (n=528) met de ziekte van Gaucher type 1 werd een tijds- en dosisafhankelijk effect van Cerezyme waargenomen voor hematologische en viscerale parameters (aantal bloedplaatjes, hemoglobineconcentratie, omvang van de milt en de lever) bij doseringen van 15, 30 en 60 E/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken. Patiënten die met 60 E/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken werden behandeld, vertoonden een snellere verbetering en een groter maximaal behandelingseffect ten opzichte van patiënten die met lagere doseringen werden behandeld.

Op vergelijkbare wijze werd op basis van het ICGG Gaucher Registry een analyse uitgevoerd van de botmineraaldichtheid met behulp van een DEXA-scan (dual-energy X-ray absorptiometry) bij 342 patiënten. Na een behandeling van 8 jaar met een dosis Cerezyme van 60 E/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken werd een normale botmineraaldichtheid bereikt. Dit was niet het geval bij lagere doses van 15 en 30 E/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken (Wenstrup et al., 2007).

In een andere studie werden 2 cohorten patiënten onderzocht die met een mediane dosis van 80 E/kg lichaamsgewicht eenmaal per 4 weken of een mediane dosis van 30 E/kg lichaamsgewicht eenmaal per 4 weken werden behandeld. Bij patiënten met een bone marrow burden-score van ≥ 6 nam in het cohort dat een hogere dosis kreeg (33%, n=22) de score vaker af met 2 punten na een behandeling met Cerezyme van 24 maanden dan in het cohort dat met een lagere dosis werd behandeld (10%, n=13) (de Fost et al., 2006).

Bij een behandeling met Cerezyme in een dosis van 60 E/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken trad al na 3 maanden een verbetering van de botpijn op, nam binnen 12 maanden het aantal botcrises af, en verbeterde de botmineraaldichtheid na een behandeling van 24 maanden (Sims et al., 2008).

De gebruikelijke infusiefrequentie is eenmaal per 2 weken (zie rubriek 4.2). Een onderhoudstherapie om de 4 weken (Q4) met dezelfde cumulatieve dosis als de dosis van eenmaal per 2 weken (Q2) is bestudeerd bij volwassen patiënten met een stabiele residuale vorm van de ziekte van Gaucher type 1. Veranderingen van de uitgangswaarde in hemoglobine, bloedplaatjes, lever- en miltvolumes, botcrises en botziekte omvatte een vooraf samengesteld eindpunt. Het bereiken of stabiliseren van bestaande therapeutische doelen van de gediagnosticeerde ziekte van Gaucher voor de hematologische en viscerale parameters omvatte een extra eindpunt. 63% van de Q4- en 81% van de Q2-behandelde patiënten voldeden aan het samengestelde eindpunt bij 24 maanden. Het verschil was niet statistisch significant gebaseerd op de 95% CI (-0,357; 0,058). 89% van de Q4- en 100% van de Q2-behandelde patiënten bereikten het op therapeutische doelen gebaseerde eindpunt. Het verschil was niet statistisch significant gebaseerd op de 95% CI (-0,231; 0,060). Een Q4-doseringsschema zou een therapeutische

optie kunnen zijn voor sommige volwassen patiënten met een stabiele residuale vorm van de ziekte van Gaucher type 1, maar klinische gegevens zijn beperkt.

Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd naar de werkzaamheid van Cerezyme ten aanzien van de neurologische verschijnselen van de ziekte. Derhalve kunnen geen conclusies worden getrokken omtrent het effect van enzymsubstitutie therapie op de neurologische verschijnselen van de ziekte.

Medici en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden aangespoord om patiënten met de ziekte van Gaucher, inclusief patiënten met chronische neuronopathische verschijnselen van de ziekte, te registreren in de “ICGG Gaucher Registry”. In dit Register worden patiënten gegevens anoniem verzameld. Het doel van de “ICGG Gaucher Registry” is om de kennis over de ziekte van Gaucher te bevorderen en om de effectiviteit van enzymsubstitutie therapie te beoordelen, uiteindelijk leidend tot een verbetering in het veilige en werkzame gebruik van Cerezyme.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tijdens een één uur durende intraveneuze infusie van vier doses (7,5; 15; 30 en 60 E/kg) imiglucerase werd na 30 minuten een steady state in de enzymatische activiteit bereikt. Na de infusie daalde de enzymatische activiteit in het plasma snel, waarbij de eliminatiehalfwaardetijd uiteenliep van 3,6 tot 10,4 minuten. De plasmaklaring liep uiteen van 9,8 tot 20,3 ml/min/kg (gemiddelde $\pm$ S.D.: $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Het voor het lichaamsgewicht gecorrigeerde verdelingsvolume liep uiteen van 0,09 tot 0,15 l/kg (gemiddelde $\pm$ S.D.: $0,12 \pm 0,02$ l/kg). De voor deze variabelen gevonden waarden lijken geen verband te houden met de toegediende dosis of de infusieduur. Bij elke dosis en infusiesnelheid werden echter slechts een of twee patiënten bestudeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol,
natriumcitraat (om de pH aan te passen),
citroenzuur-monohydraat (om de pH aan te passen),
polysorbaat 80.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons:

3 jaar

Verdunde oplossing:

Uit het oogpunt van microbiologische veiligheid moet het product direct worden gebruikt. Als het product niet direct wordt gebruikt, zijn de opslag tijdens het gebruik en de condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag het product niet langer dan 24 uur worden bewaard bij

een temperatuur tussen 2 °C en 8 °C buiten invloed van licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cerezyme wordt geleverd in flacons à 20 ml van glas type I borosilicaat (helder). De sluiting bestaat uit een gesiliconeerde butylrubber stop, beschermd met een tamper proof flip-off kapje.

Om voldoende volume voor nauwkeurige toediening te waarborgen, bevat elke flacon een overmaat van 0,6 ml.

Verpakkingsgrootten: 1, 5 of 25 flacons in een kartonnen doosje.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke flacon met Cerezyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet met water voor injecties worden gereconstitueerd, worden verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening, en vervolgens worden toegediend per intraveneuze infusie.

Stel aan de hand van het doseringsschema voor de desbetreffende patiënt vast hoeveel flacons moeten worden gereconstitueerd, en neem dit aantal flacons uit de koelkast.

Om geen aangebroken flacons te hoeven weggooien zijn kleine aanpassingen in de dosering toegestaan. De dosering kan worden afgerond op volle flacons, zolang de totale maandelijkse dosering niet wezenlijk wordt veranderd.

Werk aseptisch

Reconstitutie

Reconstitueer de inhoud van iedere flacon met 10,2 ml water voor injecties; breng het water voor injecties niet met kracht in aanraking met het poeder en vermijd schuimvorming van de oplossing door voorzichtig te mengen. Het volume na reconstitutie bedraagt 10,6 ml. De gereconstitueerde oplossing heeft een pH van ongeveer 6,2.

Na reconstitutie is het een heldere, kleurloze vloeistof zonder vreemde deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund. Controleer vóór verdere verdunning de gereconstitueerde oplossing in iedere flacon visueel op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en op verkleuring. Gebruik nooit flacons die vreemde deeltjes bevatten of waarvan de inhoud is verkleurd. Na reconstitutie dient de inhoud van de flacons onmiddellijk te worden verdund en niet te worden bewaard voor verder gebruik.

Verdunning

De gereconstitueerde oplossing bevat 40 eenheden imiglucerase per ml. Het gereconstitueerde volume is zodanig dat uit iedere flacon nauwkeurig 10,0 ml (overeenkomend met 400 eenheden) kan worden opgezogen. Zuig uit iedere flacon 10,0 ml gereconstitueerde oplossing op en voeg de opgezogen volumes samen. Verdun de samengevoegde volumes vervolgens met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening tot een totaal volume van 100 tot 200 ml. Meng de oplossing voor infusie voorzichtig.

Toediening

Aanbevolen wordt de verdunde oplossing via een in-line laag-eiwitbindende filter van 0,2 µm toe te dienen om eventuele eiwitdeeltjes te verwijderen. Dit leidt niet tot verlies aan activiteit van imiglucerase. Aanbevolen wordt de verdunde oplossing binnen drie uur toe te dienen. Het met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening verdunde product blijft maximaal 24 uur chemisch stabiel als het bij 2°C en 8°C, buiten invloed van licht, wordt bewaard; de microbiologische veiligheid van het product wordt echter bepaald door de aseptische werkwijze tijdens het reconstitueren en verdunnen.

Cerezyme bevat geen conserveringsmiddelen. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 november 1997

Datum van laatste verlenging: 17 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Resilience US, Inc., 500 Soldiers Field Road, Allston, MA 02134, Verenigde Staten

Lonza Biologics Inc., 101 International Drive, Portsmouth, NH 03801, Verenigde Staten

Genzyme Corporation, 8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Educatief materiaal voor het gebruik van Cerezyme bij thuisinfusie, bestaande uit:

- Handleiding voor patiënten met de ziekte van Gaucher die thuisinfusie krijgen;

- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die patiënten met de ziekte van Gaucher behandelen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (1 FLACON, 5 FLACONS, 25 FLACONS)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cerezyme 400 eenheden Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
imiglucerase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere flacon bevat 400 eenheden imiglucerase.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumcitraat, citroenzuur-monohydraat en polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
5 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
25 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Eventueel resterende oplossing moet worden weggegooid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/053/003 1 flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
EU/1/97/053/004 5 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
EU/1/97/053/005 25 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cerezyme 400 U

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET / FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Cerezyme 400 eenheden Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
imiglucerase

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Elke flacon bevat 400 eenheden imiglucerase.

6. OVERIGE

Sanofi B.V. - NL

Bewaren in de koelkast.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cerezyme 400 eenheden poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Imiglucerase

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cerezyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cerezyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cerezyme bevat de werkzame stof imiglucerase en wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met de bevestigde diagnose ziekte van Gaucher type 1 of type 3 en met ziekteverschijnselen zoals: anemie (te weinig rode bloedlichaampjes), verhoogde bloedingsneiging (als gevolg van een tekort aan bloedplaatjes – een type bloedcel), vergrote milt of lever of botziekte.

Personen met de ziekte van Gaucher hebben een lage concentratie van het enzym zure β -glucosidase. Dit enzym helpt het lichaam de hoeveelheid glucosylceramide onder controle te brengen. Glucosylceramide is een natuurlijke stof in het lichaam, gemaakt van suiker en vet. Bij de ziekte van Gaucher kan de concentratie van glucosylceramide te hoog worden.

Cerezyme is een kunstmatig enzym, imiglucerase genoemd. Het kan het natuurlijke enzym zure β -glucosidase vervangen waarvan de activiteit niet hoog genoeg is of ontbreekt bij patiënten met de ziekte van Gaucher.

De informatie in deze bijsluiter is op alle patiëntengroepen van toepassing, met inbegrip van kinderen, adolescenten, volwassenen en ouderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u met Cerezyme wordt behandeld, kunt u reacties krijgen die met de infusie in verband staan (deze worden “IAR’s” genoemd) of een allergische reactie ondervinden terwijl u het geneesmiddel toegediend krijgt of kort daarna. De IAR’s of allergische reactie is elke bijwerking die optreedt tijdens de infusie of tot het einde van de infusiedag (zie rubriek 4). Als u een dergelijke reactie hebt, moet u **uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen**. Het is

mogelijk dat u aanvullende geneesmiddelen moet krijgen om dergelijke reacties te voorkomen. Mogelijk test uw arts of u een allergische reactie hebt op imiglucerase.

- sommige patiënten met de ziekte van Gaucher hebben een hoge bloeddruk in de longen (pulmonale hypertensie). De oorzaak kan onbekend zijn, of kan het gevolg zijn van hart-, long- of leverproblemen. Dit kan optreden ongeacht of de patiënt wel of niet met Cerezyme wordt behandeld, maar als u **kortademig** wordt, moet u uw arts op de hoogte brengen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cerezyme nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Cerezyme mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen in dezelfde infusie (druppelinfusie) worden toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het wordt aanbevolen om Cerezyme tijdens de zwangerschap en borstvoeding met de nodige voorzichtigheid te gebruiken.

Cerezyme bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 41 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 2% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Het wordt toegediend in een 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Instructies voor een correct gebruik

Cerezyme wordt via een druppelinfusie in een ader toegediend (via intraveneuze infusie).

Het wordt geleverd in de vorm van een poeder dat vóór toediening met steriel water wordt gemengd.

Cerezyme wordt uitsluitend gebruikt onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van de ziekte van Gaucher. Uw arts kan aangeven dat u thuis kunt worden behandeld op voorwaarde dat u aan bepaalde criteria voldoet. Neem contact op met uw arts als u thuis wilt worden behandeld.

Uw dosering zal voor u specifiek zijn. Uw arts zal uw dosering bepalen op basis van de ernst van uw symptomen en andere factoren. De aanbevolen dosering is 60 eenheden/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 2 weken toegediend.

Uw arts zal uw reactie op uw behandeling nauwlettend controleren en kan uw dosering veranderen (verhogen of verlagen) totdat hij/zij de beste dosering vindt om uw symptomen onder controle te brengen.

Als deze dosering gevonden is, zal uw arts uw reactie nog steeds blijven controleren om zeker te zijn dat u de juiste dosering gebruikt. Deze controle kan om de 6 à 12 maanden plaatsvinden.

Er is geen informatie over het effect van Cerezyme op symptomen op basis van de hersenen van patiënten met de chronische neuronopathische vorm van de ziekte van Gaucher. Daarom kan er geen speciaal doseringsschema worden aanbevolen.

De “ICGG Gaucher Registry”

U kunt uw arts vragen om uw patiënteninformatie te registreren in de “ICGG Gaucher Registry”. Het doel van deze “Registry” is om de kennis over de ziekte van Gaucher te bevorderen en om te controleren hoe goed een enzymsubstitutietherapie, zoals Cerezyme, werkt. Dit zou tot een verbetering van het veilige en werkzame gebruik van Cerezyme moeten leiden. Uw patiënteninformatie wordt anoniem geregistreerd. Niemand weet dat het om informatie gaat die u betreft.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een infusie hebt overgeslagen, neem dan contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (kunnen tot 1 op 10 mensen treffen):

- buiten adem zijn
- hoest
- galbulten/plaatselijke zwelling van de huid of binnenkant van de mond of keel
- jeuk
- huiduitslag

Soms (kunnen tot 1 op 100 mensen treffen):

- duizeligheid
- hoofdpijn
- een tintelend, prikkelend, brandend of verdoofd gevoel van de huid
- versnelde hartslag
- blauwkleuring van de huid
- blozen
- bloeddrukdaling
- braken
- misselijkheid
- buikkrampen
- diarree
- pijn in de gewrichten
- irritatie op de plaats van de infusie
- brandend gevoel op de plaats van de infusie
- zwelling op de plaats van de infusie
- steriel abces op de plaats van de infusie
- pijn op de borst
- koorts
- rillingen
- vermoeidheid
- rugpijn

Zelden (kunnen tot 1 op 1000 mensen treffen):

- anafylactoïde reacties

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- tijdelijke verhoogde bloeddruk

Sommige bijwerkingen werden aanvankelijk waargenomen terwijl patiënten het geneesmiddel toegediend kregen of kort daarna. Deze omvatten jeuk, blozen, galbulten/plaatselijke zwelling van de huid of binnenkant van de mond of keel, rillingen, vermoeidheid, pijn op de borst, versnelde hartslag, blauwkleuring van de huid, buiten adem zijn, een tintelend, prikkelend, brandend of verdoofd gevoel van de huid, bloeddrukdaling en rugpijn. Als u een van deze symptomen ondervindt, **breng dan onmiddellijk uw arts op de hoogte**. Het is mogelijk dat u aanvullende geneesmiddelen moet krijgen om een allergische reactie te voorkomen (bijv. antihistaminica en/of corticosteroïden).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende flacons:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Verdunde oplossing:

Het wordt aanbevolen om Cerezyme te gebruiken onmiddellijk nadat het met steriel water is gemengd. De gemengde oplossing in de flacon kan niet worden bewaard en moet onmiddellijk worden verdund in een infusiezak; alleen de verdunde oplossing kan maximaal 24 uur worden bewaard als deze op een koele (2°C – 8°C) en donkere plaats wordt bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is imiglucerase. Imiglucerase is een gemodificeerde vorm van het humane enzym zure β -glucosidase dat met behulp van DNA-recombinant technologie wordt geproduceerd. Eén flacon bevat 400 eenheden imiglucerase. Na reconstitutie bevat de oplossing 40 eenheden imiglucerase per ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
mannitol, natriumcitraat, citroenzuur-monohydraat en polysorbaat 80.

Hoe ziet Cerezyme eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cerezyme 400 eenheden wordt geleverd in de vorm van een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (in een flacon, verpakkingsgrootte van 1, 5 of 25). Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Cerezyme wordt geleverd in de vorm van een wit tot gebroken wit poeder. Na reconstitutie is het een heldere, kleurloze vloeistof zonder vreemde deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел: +359 (0)2 4942 480

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
Sanofi S.r.l.
+39 02 39394275

Danmark
sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
Sanofi sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

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

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

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

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

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

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Sverige

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

United Kingdom

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik – reconstitutie, verdunning en toediening

Elke flacon met Cerezyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na reconstitutie bevat elke flacon met Cerezyme 400 eenheden imiglucerase in 10,0 ml (40 eenheden per ml).

Stel aan de hand van het doseerschema voor de desbetreffende patiënt vast hoeveel flacons moeten worden gereconstitueerd, en neem dit aantal flacons uit de koelkast.

Werk aseptisch***Reconstitutie***

Reconstitueer de inhoud van iedere flacon met 10,2 ml water voor injecties; breng het water voor injecties niet met kracht in aanraking met het poeder en vermijd schuimvorming van de oplossing door voorzichtig te mengen. Het volume na reconstitutie bedraagt 10,6 ml. De gereconstitueerde oplossing heeft een pH van ongeveer 6,2.

Na reconstitutie is het een heldere, kleurloze vloeistof zonder vreemde deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund. Controleer vóór verdere verdunning de gereconstitueerde oplossing in iedere flacon visueel op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en op verkleuring. Gebruik nooit flacons die vreemde deeltjes bevatten of waarvan de inhoud is verkleurd. Na reconstitutie dient de inhoud van de flacons onmiddellijk te worden verdund en niet te worden bewaard voor verder gebruik.

Verdunning

De gereconstitueerde oplossing bevat 40 eenheden imiglucerase per ml. Het gereconstitueerde volume is zodanig dat uit iedere flacon nauwkeurig 10,0 ml (overeenkomend met 400 eenheden) kan worden opgezogen. Zuig uit iedere flacon 10,0 ml gereconstitueerde oplossing op en voeg de opgezogen volumes samen. Verdun de samengevoegde volumes met 0,9% natriumchlorideoplossing voor

intraveneuze toediening tot een totaal volume van 100 tot 200 ml. Meng de oplossing voor infusie voorzichtig.

Toediening

Aanbevolen wordt de verdunde oplossing via een in-line laag-eiwitbindende filter van 0,2 µm toe te dienen om eventuele eiwitdeeltjes te verwijderen. Dit leidt niet tot verlies aan activiteit van imiglucerase. Aanbevolen wordt de verdunde oplossing binnen drie uur toe te dienen. Het met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening verdunde product blijft maximaal 24 uur chemisch stabiel als het bij 2°C en 8°C, buiten invloed van licht, wordt bewaard; de microbiologische veiligheid van het product wordt echter bepaald door de aseptische werkwijze tijdens het reconstitueren en verdunnen.

Cerezyme bevat geen conserveringsmiddelen. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.