ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cerezyme 400 jednostek proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 400 jednostek* imiglucerazy**.

Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 40 jednostek (ok. 1 mg) imiglucerazy (400 j./10 ml). Przed użyciem każda fiolka wymaga dalszego rozcieńczania (patrz punkt 6.6).

* Jednostka aktywności enzymu (j.) jest definiowana jako ilość enzymu, która katalizuje hydrolizę jednego mikromola syntetycznego substratu para-nitrofenylo-β-D-glukopiranozydu (pNP-Glc) na minutę w temperaturze 37°C.
** Imigluceraza to zmodyfikowana postać ludzkiej kwaśnej β-glukozydazy wytwarzanej technologią rekombinacji DNA w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, Chinese Hamster Ovary), z modyfikacją mannozy zapewniającej powinowactwo do makrofagów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 41 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
Cerezyme jest białym lub białawym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cerezyme (imigluceraza) jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) lub typu 3 (z przewlekłą neuropatią), u których występują klinicznie znaczące objawy tej choroby, niezwiązane z układem nerwowym.

Objawy choroby Gauchera niezwiązane z układem nerwowym obejmują jeden lub więcej spośród wymienionych stanów:
- niedokrwistość, po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak niedobór żelaza
- małopłytkowość
- choroba kości, po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak niedobór witaminy D
- powiększenie wątroby lub śledziony

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera.

<u>Dawkowanie</u>

Z uwagi na heterogeniczny i wieloukładowy charakter choroby Gauchera, dawkowanie należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie kompleksowej oceny wszystkich objawów

klinicznych choroby. Po uzyskaniu wyraźnej indywidualnej odpowiedzi na leczenie obejmującej wszystkie istotne objawy kliniczne, dawkę i częstość podawania można zmodyfikować, aby zapewnić utrzymanie osiągniętych optymalnych parametrów objawów klinicznych lub uzyskać dalszą poprawę tych parametrów, które nadal są nieprawidłowe.

Została potwierdzona skuteczność pełnego zakresu schematów dawkowania wobec niektórych lub wszystkich objawów choroby, niezwiązanych z układem nerwowym. Początkowe dawki 60 jednostek/kg mc. raz na 2 tygodnie przyniosły poprawę parametrów hematologicznych i narządowych w ciągu 6 miesięcy leczenia, a dalsze stosowanie doprowadziło albo do zatrzymania progresji, albo do poprawy zmian kostnych.
Wykazano, że podawanie leku w dawkach zaledwie 15 jednostek/kg mc. raz na dwa tygodnie powodowało poprawę parametrów hematologicznych i ustępowanie powiększenia narządów wewnętrznych, lecz nie doprowadziło do poprawy parametrów zmian kostnych. Infuzje podaje się zazwyczaj z częstością raz na 2 tygodnie; dla takiej częstości podawania dostępnych jest najwięcej danych.

Dzieci i młodzież
Nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u dzieci i młodzieży.

Nie ustalono skuteczności produktu leczniczego Cerezyme w leczeniu objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Gauchera z przewlekłą neuropatią i nie można zalecić żadnego specjalnego schematu dawkowania w przypadku takich objawów klinicznych (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu produkt leczniczy podaje się w infuzji dożylnej. Podczas pierwszych infuzji produktu leczniczego Cerezyme szybkość infuzji nie powinna być większa niż 0,5 j./kg mc./min. Podczas kolejnych podań leku szybkość infuzji można zwiększyć maksymalnie do 1 j./kg mc./min. Zwiększanie szybkości infuzji powinien nadzorować lekarz.

Infuzję domową produktu leczniczego Cerezyme można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje przez kilka miesięcy. Decyzję o przejściu pacjenta na infuzję domową należy podjąć po ocenie i zaleceniach lekarza prowadzącego. Infuzje produktu leczniczego Cerezyme wykonywane przez pacjenta lub opiekuna wymagają przeszkolenia przez pracownika ochrony zdrowia w warunkach klinicznych. Pacjent lub opiekun zostaną poinstruowani w zakresie technik infuzji i prowadzenia dzienniczka leczenia. Pacjenci, u których podczas infuzji występują działania niepożądane powinni natychmiast **przerwać infuzję** i zgłosić się po pomoc do pracowników ochrony zdrowia. Konieczne może być wykonywanie kolejnych infuzji w warunkach klinicznych. Dawka i szybkość infuzji w warunkach domowych powinny pozostawać stałe i nie zmieniane bez nadzoru pracowników ochrony zdrowia.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Zachęca się lekarzy i pracowników ochrony zdrowia do zgłaszania pacjentów z chorobą Gauchera do „Rejestru ICGG choroby Gauchera” (patrz punkt 5.1), włącznie z pacjentami z przewlekłymi objawami neuropatycznymi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Aktualne dane uzyskane na podstawie testów przesiewowych ELISA, dodatkowo potwierdzane metodą radioimmunoprecypitacji wskazują, że podczas pierwszego roku leczenia przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko imiglucerazie tworzą się u około 15% leczonych pacjentów. Wydaje się, że jeśli u pacjentów mają się wytworzyć przeciwciała IgG, to zwykle tworzą się one w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, natomiast tworzenie się przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Cerezyme po 12 miesiącach leczenia zdarza się rzadko. Zaleca się, aby pacjenci, u których podejrzewa się zmniejszoną reakcję na leczenie byli okresowo monitorowani w celu wykrycia przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko imiglucerazie.

Pacjenci z przeciwciałami przeciw imiglucerazie są w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Jeżeli u pacjenta stwierdza się reakcje wskazujące na nadwrażliwość, zaleca się przeprowadzenie dodatkowych badań przeciwciał przeciwko imiglucerazie. Podobnie jak w przypadku innych leków zawierających białko, podawanych dożylnie, możliwe jest wystąpienie (jednak niezbyt często) poważnych reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Jeśli takie reakcje wystąpią, zaleca się natychmiastowe przerwanie infuzji produktu leczniczego Cerezyme i podanie odpowiednich leków. Należy przestrzegać aktualnych standardów leczenia doraźnego.

Pacjenci, u których powstały przeciwciała lub objawy nadwrażliwości na produkt leczniczy Ceredase (alglucerazę), powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności przy podawaniu produktu leczniczego Cerezyme (imiglucerazy).

Sód

Produkt leczniczy zawiera 41 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Podawany jest w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji (patrz punkt 6.6). Powinni to uwzględnić pacjenci stosujący dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak jest danych na temat interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne ograniczone doświadczenie dotyczące 150 pacjentek w ciąży (obejmujące głównie spontaniczne zgłoszenia i przegląd literatury) sugeruje, że stosowanie produktu leczniczego Cerezyme jest korzystne w leczeniu zasadniczej choroby Gauchera w czasie ciąży. Ponadto, dane te wskazują na brak toksyczności produktu leczniczego Cerezyme, powodującej deformacje u płodu, chociaż dowody nie są statystycznie silne. Śmierć płodu zgłaszano rzadko, przy czym nie jest jasne, czy miała ona związek ze stosowaniem produktu leczniczego Cerezyme, czy z zasadniczą chorobą Gauchera.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach, dotyczących oceny działania produktu leczniczego Cerezyme na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Cerezyme przenika przez łożysko do rozwijającego się płodu.

U pacjentek z chorobą Gauchera będących w ciąży lub planujących ciążę, w każdym przypadku należy dokonać oceny ryzyka i korzyści wynikających z leczenia. U pacjentek z chorobą Gauchera, które zajdą w ciążę, może dojść do nasilenia choroby w czasie ciąży i połogu. Obejmuje to zwiększone ryzyko wystąpienia objawów kostnych, nasilenia cytopenii, krwawienia i konieczności transfuzji. Wiadomo, że zarówno ciąża jak i karmienie wpływają na hemostazę wapniową u matki i

przyspieszają obrót kostny. Może to przyczyniać się do nasilenia choroby układu szkieletowego w chorobie Gauchera.

U kobiet, które wcześniej nie były leczone, zaleca się rozważenie rozpoczęcia leczenia przed poczęciem, w celu zapewnienia jak najlepszego stanu zdrowia. U kobiet stosujących produkt leczniczy Cerezyme należy rozważyć kontynuację leczenia przez cały okres ciąży. W celu indywidualnego doboru dawki w zależności od potrzeb pacjentki i odpowiedzi na leczenie, należy ściśle monitorować ciążę i objawy kliniczne choroby Gauchera.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ta substancja czynna przenika do mleka kobiecego, jednak prawdopodobnie enzym jest trawiony w przewodzie pokarmowym dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Cerezyme nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji narządów i układów oraz częstości (często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) i rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)). W każdej grupie częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy, parestezje*	
Zaburzenia serca		Częstoskurcz*, sinica*	
Zaburzenia naczyniowe		Zaczerwienienie*, niedociśnienie*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*, kaszel*		
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty, nudności, spastyczne bóle brzucha, biegunka	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości		Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy*, świąd*, wysypka*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, ból pleców*	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Dyskomfort w miejscu infuzji, pieczenie w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, jałowy ropień w miejscu infuzji, dyskomfort w klatce piersiowej*, gorączka, dreszcze, zmęczenie	

Objawy świadczące o reakcji nadwrażliwości (zaznaczone * w tabeli powyżej) odnotowano ogółem u około 3% pacjentów. Początek występowania tych objawów był obserwowany podczas lub wkrótce po infuzji. Objawy te zwykle ustępowały po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. W razie wystąpienia ww. objawów, pacjentom zaleca się przerwanie infuzji i skontaktowanie się z lekarzem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zaobserwowano żadnego przypadku przedawkowania. W leczeniu pacjentów stosowano dawki do 240 j./kg mc. raz na dwa tygodnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: enzymy – imigluceraza (rekombinowana β-glukocerebrozydaza ukierunkowana na makrofagi), kod ATC: A16AB02.

Mechanizm działania

Choroba Gauchera jest dziedziczonym recesywnie, rzadkim zaburzeniem metabolicznym spowodowanym niedoborem enzymu lizosomalnego, kwaśnej β-glukozydazy. Ten enzym rozkłada glukozyloceramid (główny składnik tłuszczowy błon komórkowych) na glukozę i ceramid.
U pacjentów z chorobą Gauchera dochodzi do zaburzenia rozkładu glukozyloceramidu, co prowadzi do nagromadzenia znacznych ilości substratu w obrębie lizosomów makrofagów (komórki Gauchera) oraz do wtórnych, rozległych zmian chorobowych.

Komórki Gauchera najczęściej występują w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym oraz niekiedy również w płucach, nerkach i jelitach. Choroba Gauchera charakteryzuje się heterogennym, zróżnicowanym fenotypem klinicznym. Najczęstsze objawy choroby to hepatosplenomegalia, małopłytkowość, niedokrwistość i zaburzenia kostne. Powikłania ze strony układu kostnego często są najbardziej obciążającymi objawami choroby Gauchera, upośledzającymi sprawność pacjenta. Do powikłań kostnych zalicza się nacieki szpiku kostnego, martwicę kości, ból kości i przełomy kostne, osteopenię i osteoporozę, złamania patologiczne i upośledzenie wzrostu. W przebiegu choroby Gauchera wytwarzane są nadmierne ilości glukozy i zwiększa się wydatek energetyczny w spoczynku, co może wywoływać przewlekłe zmęczenie i wyniszczenie pacjentów. U pacjentów cierpiących na

chorobę Gauchera mogą również występować przewlekłe odczyny zapalne o niewielkim nasileniu. Poza tym chorobie Gauchera towarzyszy zwiększenie ryzyka zaburzeń dotyczących immunoglobulin, np. hiperimmunoglobulinemia, gammapatia poliklonalna, gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS) oraz szpiczak mnogi. Choroba Gauchera na ogół przebiega w sposób postępujący, a wraz z postępem choroby narasta ryzyko nieodwracalnych powikłań narządowych. Objawy kliniczne choroby Gauchera mogą niekorzystnie wpływać na jakość życia pacjentów. Choroba Gauchera wiąże się ze zwiększoną chorobowością i umieralnością pacjentów w młodym wieku. Jeśli w dzieciństwie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe, zwykle sugeruje to chorobę Gauchera o cięższym przebiegu. Choroba Gauchera może prowadzić do spowolnienia wzrostu i opóźnienia dojrzewania płciowego u dzieci.

Wiadomo, że chorobie Gauchera może towarzyszyć nadciśnienie płucne. Ryzyko nadciśnienia płucnego zwiększa się po splenektomii. W większości przypadków stosowanie produktu leczniczego Cerezyme zmniejsza konieczność wykonywania splenektomii, a rozpoczęcie leczenia tym lekiem we wczesnym okresie choroby wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka nadciśnienia płucnego. Po rozpoznaniu choroby Gauchera i w trakcie jej leczenia zaleca się rutynowe badania w kierunku nadciśnienia płucnego. Szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem płucnym należy stosować odpowiednie dawki produktu leczniczego Cerezyme, zapewniające kontrolę objawów choroby Gauchera. W takim przypadku należy również ocenić potrzebę swoistego leczenia nadciśnienia płucnego.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie imiglucerazy (rekombinowana, kwaśna ß-glukozydaza z powinowactwem do makrofagów) uzupełnia niedobór enzymatyczny i umożliwia hydrolizę glukozyloceramidu. Przeciwdziała to pierwotnym zaburzeniom patofizjologicznym i zapobiega wtórnym zmianom chorobowym. Produkt leczniczy Cerezyme zapewnia zmniejszenie rozmiarów śledziony i wątroby, poprawę lub normalizację małopłytkowości, niedokrwistości, gęstości mineralnej kości i obciążenia szpiku kostnego oraz łagodzi lub usuwa ból kości i przełomy kostne. Produkt leczniczy Cerezyme zmniejsza spoczynkowy wydatek energetyczny. Wykazano, że produkt leczniczy Cerezyme korzystnie wpływa na aspekty psychiczne i fizyczne jakości życia w chorobie Gauchera. Produkt leczniczy Cerezyme zmniejsza stężenie chitotriozydazy, bioznacznika odpowiedzi na leczenie i przeładowania makrofagów glukozyloceramidem. Wykazano, że u dzieci produkt leczniczy Cerezyme umożliwia prawidłowy rozwój, powoduje przyspieszenie wzrostu i umożliwia osiągnięcie prawidłowego wzrostu i gęstości mineralnej kości po osiągnięciu wieku dorosłego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Szybkość i zakres odpowiedzi na leczenie zależy od zastosowanej dawki produktu leczniczego Cerezyme. Na ogół poprawę można szybciej zaważyć w układach narządów o szybszym metabolizmie (np. układ krwiotwórczy) niż w układach o wolniejszym metabolizmie (np. układ kostny).
W analizie dużej grupy pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (Rejestr ICGG choroby Gauchera, n=528) stwierdzono, że podawanie produktu leczniczego Cerezyme w dawkach 15, 30 i 60 j./kg mc. raz na 2 tygodnie wpływa na parametry krwiotwórcze i trzewne (liczba płytek krwi, stężenie hemoglobiny, objętość śledziony i wątroby) w sposób zależny od dawki i czasu leczenia. Wykazano, że u pacjentów otrzymujących dawkę 60 j./kg mc. raz na 2 tygodnie nastąpiła szybsza poprawa i większy maksymalny efekt leczenia niż u pacjentów otrzymujących mniejsze dawki.

Analogicznie, na podstawie analizy gęstości mineralnej kości metodą DXA u 342 pacjentów (rejestr ICGG choroby Gauchera) prawidłową gęstość mineralną kości po 8 latach leczenia uzyskano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cerezyme w dawce 60 j./kg mc. raz na 2 tygodnie, a nie stwierdzono w grupach otrzymujących mniejsze dawki 15 i 30 j./kg mc. raz na 2 tygodnie (Wenstrup i wsp. 2007).

W badaniu oceniającym 2 grupy pacjentów leczonych średnią dawką 80 j./mc. raz na 4 tygodnie oraz średnią dawką 30 j./kg mc. raz na 4 tygodnie, u pacjentów z obciążeniem szpiku kostnego ≥ 6 po 24 miesiącach stosowania produktu leczniczego Cerezyme, zmniejszenie obciążenia o 2 pkt osiągnięto

u większej liczby osób w grupie leczonej większą dawką (33%; n=22) niż w grupie otrzymującej mniejsze dawki (10%; n=13) (de Fost i wsp. 2006).

Stosowanie produktu leczniczego Cerezyme w dawce 60 j./kg mc. raz na 2 tygodnie powoduje złagodzenie bólu kości już po 3 miesiącach, zmniejszenie nasilenia przełomów kostnych w ciągu 12 miesięcy oraz poprawę gęstości mineralnej kości po 24 miesiącach leczenia (Sims i wsp. 2008).

Infuzje najczęściej wykonuje się raz na 2 tygodnie (patrz punkt 4.2). U dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 o stabilnym przebiegu, w leczeniu podtrzymującym badano dawkowanie raz na 4 tygodnie w takiej samej dawce sumarycznej jak w schemacie dwutygodniowym. W porównaniu do wartości wyjściowych, zmiany parametrów hemoglobiny, płytek, wielkości wątroby i śledziony, przełomu kostnego i choroby kostnej zawarte we wcześniej zdefiniowanym łącznym punkcie końcowym: celu leczniczym polegającym na osiągnięciu lub utrzymaniu choroby Gauchera o stabilnym przebiegu dotyczącym parametrów hematologicznych i trzewnych, zawierały dodatkowy punkt końcowy. W 24. miesiącu badania 63% pacjentów leczonych raz na 4 tygodnie i 81% pacjentów leczonych raz na 2 tygodnie spełniało łączny punkt końcowy; nie odnotowano znaczącej statystycznie różnicy (CI 95%, -0,357 – 0,058). 89% pacjentów leczonych raz na 4 tygodnie i 100% pacjentów leczonych raz na 2 tygodnie spełniało punkt końcowy dotyczący celu leczniczego; nie odnotowano znaczącej statystycznie różnicy (CI 95%, -0,231 – 0,060). Schemat infuzji polegający na podaniu dawki leku raz na 4 tygodnie może stanowić opcję leczniczą dla niektórych dorosłych pacjentów z utrzymującą się chorobą Gauchera typu 1 o stabilnym przebiegu, chociaż dane kliniczne są ograniczone.

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności produktu leczniczego Cerezyme w leczeniu objawów neurologicznych choroby. Dlatego nie można wyciągnąć żadnych wniosków co do wpływu enzymatycznej terapii zastępczej na objawy neurologiczne tej choroby.

Zachęca się personel medyczny i pracowników ochrony zdrowia do zgłaszania pacjentów z chorobą Gauchera, również tych z przewlekłymi objawami neurologicznymi, do „Rejestru ICGG choroby Gauchera“. Dane pacjenta w tym rejestrze są zbierane anonimowo. Celem „Rejestru ICGG choroby Gauchera“ jest przyczynienie się do lepszego zrozumienia choroby Gauchera i ocena skuteczności enzymatycznej terapii zastępczej, co docelowo pozwoli na skuteczniejsze i bardziej bezpieczne stosowanie produktu leczniczego Cerezyme.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W trakcie trwających jedną godzinę infuzji dożylnych 4 dawek imiglucerazy (7,5, 15, 30, 60 jednostek/kg mc.) stan równowagi aktywności enzymatycznej był osiągany w ciągu 30 minut. Po infuzji aktywność enzymatyczna w osoczu gwałtownie malała, a okres półtrwania wynosił od 3,6 do 10,4 minut. Osoczowy klirens leku wynosił od 9,8 do 20,3 ml/min/kg, (wartość średnia ± odchylenie standardowe (SD): 14,5 ± 4,0 ml/min/kg). Objętość dystrybucji skorygowana w stosunku do masy ciała zawierała się pomiędzy 0,09 a 0,15 l/kg (wartość średnia ± SD: 0,12 ± 0,02 l/kg). Zmienne te nie wydawały się zależeć od dawki lub czasu trwania infuzji, jednakże trzeba zaznaczyć, że dla każdej z dawek i czasu infuzji oceniano zaledwie 1-2 pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian (do ustalenia pH)
Kwas cytrynowy jednowodny (do ustalenia pH)
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki:
3 lata

Rozcieńczony roztwór:
Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek powinien być zużyty zaraz po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za jego przechowywanie i stan przed użyciem odpowiada użytkownik, przy czym przechowywanie nie powinno być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, z dala od źródeł światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Cerezyme jest dostarczany w fiolkach ze szkła borokrzemianowego (bezbarwnego) typu I, zawierających 20 ml. Zamknięcie fiolki stanowi silikonowany korek polibutylowy z zabezpieczającym kapslem ze zrywalną częścią.

Aby zapewnić wystarczającą objętość potrzebną do dokładnego dawkowania, w każdej fiolce znajduje się 0,6 ml nadmiaru.

Wielkość opakowania: 1, 5 lub 25 fiolek w pudełku tekturowym.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka produktu leczniczego Cerezyme jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji, a następnie podawać w infuzji dożylnej.

Na podstawie indywidualnego schematu dawkowania dla danego pacjenta należy wyliczyć liczbę fiolek przeznaczonych do rozpuszczania i wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki.

Można dokonać niewielkiej korekty dawkowania, aby uniknąć konieczności wyrzucania fiolek wykorzystanych tylko częściowo. Dawki można zaokrąglać do najbliższej pełnej fiolki w taki sposób, by w rozliczeniu miesięcznym podana dawka leku nie odbiegała znacząco od zaplanowanej.

Wykonywać w warunkach aseptycznych.

Rozpuszczanie
Każdą fiolkę należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań w ilości 10,2 ml, unikając gwałtownego uderzenia strumienia wody do wstrzykiwań w proszek, zaś podczas ostrożnego mieszania należy unikać pienienia się roztworu. Łączna ilość płynu po rozpuszczeniu wynosi 10,6 ml. Wartość pH otrzymanego roztworu wynosi w przybliżeniu 6,2.

Po rozpuszczeniu jest to przezroczysty, bezbarwny płyn, niezawierający nierozpuszczonych cząstek. Powstały roztwór należy dodatkowo rozcieńczyć. Przed dalszym rozcieńczaniem należy wizualnie sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze w żadnej z fiolek nie występują dodatkowo nierozpuszczone cząstki i czy roztwór jest bezbarwny. Nie stosować fiolek, w których widoczne są nierozpuszczone cząstki lub zabarwienie. Po rozpuszczeniu należy natychmiast rozcieńczyć zawartość fiolek i nie przechowywać ich do późniejszego wykorzystania.

Rozcieńczanie
Uzyskany roztwór zawiera 40 jednostek imiglucerazy/ml. Z każdej fiolki z otrzymanej ilości roztworu można pobrać dokładnie objętość 10,0 ml (co odpowiada 400 jednostkom). Pobrać po 10,0 ml roztworu z każdej fiolki i połączyć ze sobą pobrane roztwory. Następnie rozcieńczyć połączone roztwory 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji do łącznej objętości 100 do 200 ml. Ostrożnie wymieszać przygotowany roztwór.

Podanie
Zaleca się podawanie rozcieńczonego roztworu przez podłączony szeregowo filtr 0,2 µm wiążący niskocząsteczkowe białko, w celu usunięcia wszelkich cząstek białka. Nie spowoduje to utraty aktywności imiglucerazy. Zaleca się, by rozcieńczony roztwór podać przed upływem 3 godzin. Produkt rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji zachowuje stabilność chemiczną przy przechowywaniu do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C pod warunkiem ochrony przed światłem; jednak czystość mikrobiologiczna leku będzie zależeć od tego, czy rozpuszczanie i rozcieńczanie prowadzono w warunkach jałowych.

Produkt leczniczy Cerezyme nie zawiera żadnych środków konserwujących. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 1997 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 17 września 2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZACE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Resilience US, Inc., 500 Soldiers Field Road, Allston, MA 02134, Stany Zjednoczone
Lonza Biologics Inc., 101 International Drive, Portsmouth, NH 03801, Stany Zjednoczone
Genzyme Corporation, 8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZACE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Ukatualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Materiały edukacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Cerezyme w infuzjach domowych, zawierające:
- instrukcję dla pacjentów z chorobą Gauchera otrzymujących infuzję domową;
- przewodnik dla fachowego personelu medycznego leczącego pacjentów z chorobą Gauchera.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO (1 FIOLKA, 5 FIOLEK, 25 FIOLEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cerezyme 400 jednostek proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Imiglucerazа

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 400 jednostek imiglucerazy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbat 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
5 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
25 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/053/003 1 fiolka z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
EU/1/97/053/004 5 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
EU/1/97/053/005 25 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Cerezyme 400 j.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA / FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cerezyme 400 jednostek proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Imiglucerazа

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

Każda fiolka zawiera 400 jednostek imiglucerazy.

6. INNE

Sanofi B.V. – NL

Przechowywać w lodówce.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cerezyme 400 jednostek proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Imigluceraza

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:
1. Co to jest lek Cerezyme i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cerezyme
3. Jak stosować lek Cerezyme
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cerezyme
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cerezyme i w jakim celu się go stosuje

Lek Cerezyme zawiera substancję czynną imiglucerazę i jest stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 lub typu 3, u których występują następujące objawy: niedokrwistość (zbyt mała liczba czerwonych krwinek), skłonność do łatwego krwawienia (spowodowana zbyt małą liczbą płytek – rodzaj komórek krwi), powiększenie wątroby lub śledziony lub choroba kości.

Osoby z chorobą Gauchera mają niską aktywność enzymu o nazwie kwaśna β-glukozydaza. Enzym ten odpowiada za kontrolowanie stężenia glukozyloceramidu w organizmie. Glukozyloceramid jest naturalną substancją w organizmie, wytwarzaną z cukru i lipidów. W chorobie Gauchera stężenie glukozyloceramidu może być zbyt wysokie.

Lek Cerezyme jest sztucznym enzymem o nazwie imigluceraza – może on zastąpić naturalny enzym kwaśną β-glukozydazę, którego brakuje lub jest niedostatecznie aktywny u pacjentów z chorobą Gauchera.

Informacja zawarta w tej ulotce dotyczy wszystkich grup pacjentów, w tym dzieci, młodzieży, dorosłych i osób w podeszłym wieku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cerezyme

Kiedy nie stosować leku Cerezyme
- jeśli pacjent ma uczulenie na imiglucerazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Cerezyme należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.
- Jeśli pacjent jest leczony lekiem Cerezyme, podczas podawania leku lub krótko po jego podaniu u pacjenta może wystąpić reakcja alergiczna. Jeśli u pacjenta wystąpi taka reakcja, należy

natychmiast o tym poinformować lekarza. Lekarz może przeprowadzić badanie określające, czy u pacjenta występuje reakcja alergiczna na imiglucerazę.
- Niektórzy pacjenci z chorobą Gauchera mają podwyższone ciśnienie w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne). Przyczyną mogą być choroby serca, płuc lub wątroby lub może być ona nieznana. Może wystąpić niezależnie od tego, czy pacjent jest leczony lekiem Cerezyme, czy też nie. W każdym przypadku, jeśli pacjent odczuwa **duszność**, powinien powiadomić lekarza prowadzącego.

Lek Cerezyme a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Cerezyme nie wolno podawać w mieszaninie z innymi lekami w jednej infuzji (kroplówce).

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania leku Cerezyme w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią.

Lek Cerezyme zawiera sód
Ten lek zawiera 41 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w fiolce. Odpowiada to 2% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Podawany jest dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu. Powinni to uwzględnić pacjenci kontrolujący zawartość sodu w diecie.

3. Jak stosować lek Cerezyme

Instrukcja właściwego użycia
Lek Cerezyme podaje się w kroplówce do żyły (w infuzji dożylnej).

Lek jest dostarczany w proszku, który przed podaniem zostanie zmieszany z wodą do wstrzykiwań.

Lek Cerezyme podaje się wyłącznie pod nadzorem lekarza, posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera. Lekarz może zalecić leczenie w domu pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. W sprawie leczenia w warunkach domowych należy skontaktować się z lekarzem.

Dawka zostanie określona indywidualnie dla pacjenta. Lekarz obliczy dawkę dla pacjenta na podstawie nasilenia objawów i innych czynników. Zalecana dawka leku Cerezyme to 60 jednostek/kg mc. podawana raz na 2 tygodnie.

Lekarz będzie szczegółowo kontrolować reakcję pacjenta na leczenie i może zmienić dawkę leku (zwiększyć lub zmniejszyć) aż do znalezienia najodpowiedniejszej dawki dla pacjenta.

Po ustaleniu tej dawki lekarz nadal będzie kontrolować reakcję pacjenta na leczenie w celu upewnienia się, że pacjent otrzymuje właściwą dawkę. Zwykle odstępy czasowe monitorowania wynoszą 6 do 12 miesięcy.

Brak informacji dotyczących wpływu leku Cerezyme na objawy neurologiczne u pacjentów z przewlekłą chorobą Gauchera z neuropatią. Z tego względu nie można zalecić żadnego specjalnego schematu dawkowania.

Rejestr ICGG choroby Gauchera
Pacjenci mogą poprosić lekarza o umieszczenie swoich danych w „Rejestrze ICGG choroby Gauchera”. Rejestr ma na celu przyczynienie się do lepszego zrozumienia choroby Gauchera oraz do oceny skuteczności enzymatycznej terapii zastępczej, której przykładem jest lek Cerezyme. Docelowo

powinno to pozwolić na skuteczniejsze i bardziej bezpieczne stosowanie leku Cerezyme. Dane pacjenta w tym rejestrze będą zbierane anonimowo – nikt nie będzie mógł zidentyfikować pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cerezyme
Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania leku Cerezyme.

Pominięcie przyjęcia leku Cerezyme
W przypadku pominięcia infuzji należy skontaktować się z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Cerezyme może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):
- duszność
- kaszel
- pokrzywka/ miejscowy obrzęk skóry lub błony śluzowej jamy ustnej lub gardła
- świąd
- wysypka

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):
- zawroty głowy
- ból głowy
- uczucie mrowienia, kłucia, pieczenia lub drętwienia skóry
- przyspieszenie częstości pracy serca
- zasinienie skóry
- zaczerwienienie
- spadek ciśnienia krwi
- wymioty
- nudności
- kurcze brzucha
- biegunka
- ból stawów
- dyskomfort w miejscu podania infuzji
- pieczenie w miejscu podania infuzji
- obrzęk w miejscu podania
- jałowy ropień w miejscu podania infuzji
- dyskomfort w klatce piersiowej
- gorączka
- dreszcze
- zmęczenie
- ból pleców

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów):
- reakcje anafilaktyczne

Niektóre objawy niepożądane były obserwowane u pacjentów w trakcie podawania leku lub krótko po podaniu leku. Obejmowały one świąd, zaczerwienienie, pokrzywkę/miejscowy obrzęk skóry lub błony śluzowej jamy ustnej lub gardła, dyskomfort w klatce piersiowej, przyspieszenie częstości akcji serca, zasinienie skóry, duszność, uczucie mrowienia, kłucia, pieczenia lub drętwienia skóry, spadek ciśnienia krwi i ból pleców. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy natychmiast powiadomić lekarza**. W celu zapobieżenia reakcji alergicznej konieczne może być podanie dodatkowych leków (np. leki przeciwhistaminowe i (lub) kortykosteroidy).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cerezyme

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zamknięte fiolki:
Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Rozcieńczony roztwór:
Zaleca się zastosowanie leku Cerezyme natychmiast po wymieszaniu z wodą do infuzji. Wymieszany roztwór w fiolce nie może być przechowywany i należy go niezwłocznie rozcieńczyć w worku do infuzji; wyłącznie roztwór rozcieńczony można przechowywać do 24 godzin w chłodnym miejscu (2°C – 8°C). Chronić przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cerezyme
- Substancją czynną leku jest imigluceraza. Imigluceraza jest zmodyfikowaną postacią ludzkiego enzymu kwaśnej β-glukozydazy, wytwarzaną techniką rekombinacji DNA. Jedna fiolka zawiera 400 jednostek imiglucerazy. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu zawiera 40 jednostek imiglucerazy.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbat 80.

Jak wygląda lek Cerezyme i co zawiera opakowanie
Lek Cerezyme, 400 jednostek jest proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. W opakowaniu znajduje się 1 fiolka, 5 fiolek lub 25 fiolek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Cerezyme jest białym lub białawym proszkiem. Po rozpuszczeniu jest przezroczystym, bezbarwnym płynem, niezawierającym cząstek obcej materii. Rozpuszczony roztwór wymaga dalszego rozcieńczenia.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandia

Wytwórca
Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

Danmark
sanofi-aventis Denmark 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
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 35 699 1200

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

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

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

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

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia – rozpuszczanie, rozcieńczenie i podawanie
Każda fiolka leku Cerezyme jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Po rozpuszczeniu każda fiolka leku Cerezyme zawiera 400 jednostek imiglucerazy w 10,0 ml (40 jednostek/ml).

Należy wyliczyć liczbę fiolek przeznaczonych do rozpuszczania na podstawie indywidualnego schematu dawkowania dla danego pacjenta i wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki.

Wykonywać w warunkach jałowych.

Rozpuszczanie
Każdą fiolkę należy rozpuścić w wodzie do iniekcji w ilości 10,2 ml unikając gwałtownego uderzenia strumienia wody do iniekcji w proszek, a podczas ostrożnego mieszania należy unikać pienienia się roztworu. Łączna ilość płynu po rozpuszczeniu wynosi 10,6 ml. Wartość pH otrzymanego roztworu wynosi w przybliżeniu 6,2.

Po rozpuszczeniu jest to klarowny, bezbarwny płyn niezawierający cząstek materii. Rozpuszczony roztwór należy ponownie rozpuścić. Przed dalszym rozcieńczaniem należy wizualnie sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze w żadnej z fiolek nie występują ciała obce i czy roztwór jest bezbarwny. Nie stosować fiolek, w których widoczne są ciała obce lub zabarwienie. Po rozpuszczeniu należy natychmiast rozcieńczyć zawartość fiolek i nie przechowywać ich do późniejszego wykorzystania.

Rozcieńczanie
Uzyskany roztwór zawiera 40 jednostek imiglucerazy/ml. Z każdej fiolki z otrzymanej ilości roztworu można pobrać dokładnie objętość 10,0 ml (co odpowiada 400 jednostkom). Pobrać po 10,0 ml roztworu z każdej fiolki i połączyć ze sobą pobrane roztwory. Następnie rozcieńczyć połączone roztwory 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych do łącznej objętości 100 do 200 ml. Ostrożnie wymieszać przygotowany roztwór.

Podawanie
W celu usunięcia wszelkich cząstek białka zaleca się podawanie rozcieńczonego roztworu przez podłączony szeregowo filtr 0,2 µm wiążący białko. Nie spowoduje to utraty aktywności imiglucerazy. Zaleca się, by rozcieńczony roztwór podać przed upływem 3 godzin. Produkt rozcieńczony

0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych zachowuje stabilność chemiczną przy przechowywaniu do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C pod warunkiem ochrony przed światłem, jednakże czystość mikrobiologiczna leku będzie zależeć od tego, czy rozpuszczanie i rozcieńczanie prowadzono w warunkach aseptycznych.

Lek Cerezyme nie zawiera żadnych środków konserwujących. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.