

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 rozcieńczenia (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.

Dawkowanie

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 dożylniej. 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 rozcieńczenia 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 potwierdzone 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 (αglucerazę), 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 zajądą 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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji narządów i układów oraz częstości (często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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 dziedzicznym 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 β -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 osiągnięty 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 \pm odchylenie standardowe (SD): $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Objętość dystrybucji skorygowana w stosunku do masy ciała zawierała się pomiędzy 0,09 a 0,15 l/kg (wartość średnia \pm SD: $0,12 \pm 0,02$ 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 (bezbarnego) 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 fiołce znajduje się 0,6 ml nadmiaru.

Wielkość opakowania: 1, 5 lub 25 fiołek 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 fiołka 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 dożylniej.

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

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

Wykonywać w warunkach aseptycznych.

Rozpuszczanie

Każdą fiołkę 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 fiołek nie występują dodatkowo nierozpuszczone cząstki i czy roztwór jest bezbarwny. Nie stosować fiołek, w których widoczne są nierozpuszczone cząstki lub zabarwienie. Po rozpuszczeniu należy natychmiast rozcieńczyć zawartość fiołek i nie przechowywać ich do późniejszego wykorzystania.

Rozcieńczanie

Uzyskany roztwór zawiera 40 jednostek imiglucerazy/ml. Z każdej fiołki z otrzymanej ilości roztworu można pobrać dokładnie objętość 10,0 ml (co odpowiada 400 jednostkom). Pobrać po 10,0 ml roztworu z każdej fiołki 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**

05/2023

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