

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CEREZYME

400 jedinica (40 jedinica/ ml), prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 400 jedinica* imigluceraze**.

Nakon rekonstitucije, rastvor sadrži 40 jedinica (približno 1,0 mg) imigluceraze po ml (400 U/10 ml). Svaka bočica se mora dalje razblažiti prije upotrebe (vidjeti dio 6.6).

* Enzimska jedinica (U) definirana je kao količina enzima koja katalizira hidrolizu jednog mikromola sintetičke podloge paranitrofenil β -D-glukopiranozida (pNP-Glc) u minuti pri temperaturi od 37 °C.

** Imigluceraza je modificirani oblik humane kiseline β -glukozidaze koja se proizvede pomoću rekombinantne DNK tehnologije pomoću ćelijske kulture jajnika kineskog hrčka, s modificiranom manozom za djelovanje na makrofage.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom:

Svaka bočica sadrži 41 mg natrija.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti sekciju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Cerezyme je bijeli ili prljavobijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cerezyme (imigluceraza) je namijenjen dugoročnoj enzimskoj nadomjesnoj terapiji bolesnika s potvrđenom dijagnozom ne-neuropatske (tip I) ili hronične neuropatske (tip III) Gaucherove bolesti koji pokazuju klinički važne manifestacije bolesti, bez neuroloških manifestacija.

Manifestacije Gaucherove bolesti koje nisu neurološkoga tipa uključuju jedno ili više dole navedenih stanja:

- anemija nakon isključenja drugih uzroka, kao što je nedostatak željeza
- trombocitopenija
- oboljenje kostiju nakon isključenja drugih uzroka kao što je nedostatak vitamina D
- hepatomegalija ili splenomegalija.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora nadzirati ljekar s iskustvom u liječenju Gaucherove bolesti.

Doziranje

Zbog heterogenosti i višesistemske prirode Gaucherove bolesti, doziranje treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku na temelju sveobuhvatne procjene kliničkih manifestacija bolesti. Nakon što je reakcija pojedinačnog pacijenta na relevantne kliničke manifestacije dobro utvrđena, doza i učestalost davanja lijeka može se prilagoditi bilo s ciljem održavanja već postignutih optimalnih vrijednosti za sve kliničke manifestacije ili s ciljem daljnjeg poboljšanja tih kliničkih vrijednosti koje još nisu normalizirane.

Pri liječenju nekih ili svih manifestacija bolesti koje nisu bile neurološke prirode, učinkovitim se pokazao čitav raspon doza. Početne doze od 60 U/kg tjelesne težine davane jedanput u 2 sedmice tokom 6 mjeseci liječenja poboljšale su hematološke i visceralne pokazatelje, a kontinuirana je primjena ili zaustavila napredovanje ili dovela do poboljšanja koštane bolesti. Primjena malih doza od 15 U/kg tjelesne težine jedanput svake 2 sedmice utjecala je na poboljšanje hematoloških vrijednosti i organomegalije, ali ne i na koštane parametre. Uobičajena učestalost za davanje infuzije je jedanput svake 2 sedmice, a to je ujedno doziranje za koje postoji najviše podataka.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijsku populaciju.

Efikasnost Cerezyme-a na neurološke simptome hronične, neuropatske Gaucherove bolesti još nije utvrđena i za te se manifestacije stoga ne može preporučiti neki posebni režim doziranja (vidjeti sekciju 5.1.).

Način primjene

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijek se daje intravenskom infuzijom. Prilikom početnih infuzija, Cerezyme se treba davati brzinom koja ne prelazi 0,5 jedinica po kilogramu tjelesne težine u minuti. Kod kasnijih primjena, brzina infuzije može se povećati, ali ne smije prelaziti više od 1 jedinice po kilogramu tjelesne težine u minuti. Povećanje brzine infuzije treba se odviti pod nadzorom zdravstvenog stručnjaka.

Primanje infuzije Cerezymea kod kuće može se razmotriti kod bolesnika koji nekoliko mjeseci dobro podnose infuzije. Odluka da se bolesnik prebaci na primanje infuzije kod kuće smije se donijeti nakon procjene i preporuke nadležnog ljekara. Pripremanje infuzije kod kuće, bilo da je priprema bolesnik ili njegovatelj, zahtijeva prethodnu obuku od strane zdravstvenog radnika u kliničkom okruženju. Bolesnik ili njegovatelj će biti upućeni u tehniku pripremanja i davanja infuzije te kako voditi dnevnik terapije. Bolesnici kod kojih se ispolje neželjeni efekti tokom primanja infuzije **moraju odmah prestati s infuzijom** i potražiti pomoć zdravstvenog radnika. Dalje infuzije će se možda trebati odvijati u kliničkom okruženju. Doza i brzina infuzije moraju ostati konstantne za vrijeme primanja kod kuće i ne smiju se mijenjati bez nadzora zdravstvenog radnika.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti sekciju 6.6.

Ljekare i zdravstvene stručnjake treba poticati na upis bolesnika s Gaucherovom bolesti, uključujući one s kroničnim neuropatskim manifestacijama bolesti, u "ICGG Gaucher registar" (vidjeti sekciju 5.1.).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u sekciji 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primjenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Preosjetljivost

Sadašnji dostupni podaci dobiveni screening testom ELISA nakon kojeg je uslijedio test radio imunoprecipitacije upućuju da se tokom prve godine terapije IgG antitijela za imiglucerazu stvaraju kod otprilike 15% liječenih bolesnika. Čini se da kod bolesnika kod kojih se stvaraju IgG antitijela najveća je vjerojatnost da će se to dogoditi unutar 6 mjeseci od početka liječenja te da će rijetko razviti antitijela na Cerezyme nakon 12 mjeseci liječenja. Predlaže se da se kod bolesnika za koje se sumnja da slabo reaguju na liječenje periodički provjerava dolazi li do stvaranja IgG antitijela na imiglucerazu.

U bolesnika koji imaju antitijela za imiglucerazu postoji veći rizik od nastanka reakcija preosjetljivosti (vidjeti 4.8). Ako bolesnik razvije reakciju koja ukazuje na preosjetljivost, savjetuje se naknadno testiranje na antitijela imigluceraze. Kao i kod svih drugih intravenskih proteinskih pripravaka, moguće su teške reakcije preosjetljivosti, ali nisu česte. Ako se takve reakcije pojave, preporučuje se odmah prekinuti infuziju Cerezymea te odmah započeti odgovarajuću medicinsku terapiju. Treba primijeniti trenutne medicinske standardne za hitno liječenje.

Bolesnicima u kojih su se razvila antitijela ili simptomi preosjetljivosti na Ceredase (algluceraza), Cerezyme (imiglucerazu) treba davati s oprezom.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom, kao što su angioedem, pruritus, osip, urtikarija, nelagoda u prsnom košu, zimica, umor, žarenje na mjestu primjene infuzije, nelagoda na mjestu primjene infuzije, oticanje na mjestu primjene infuzije, pireksija i prolazna hipertenzija, zabilježene su u bolesnika liječenih imiglucerazom (vidjeti dio 4.8).

Prije primjene lijeka Cerezyme potrebno je pažljivo razmotriti kliničko stanje bolesnika.

Za prevenciju ili smanjenje reakcija povezanih s infuzijom mogu se primijeniti antihistaminici, antipiretici i/ili kortikosteroidi. Međutim, reakcije povezane s infuzijom mogu se pojaviti i nakon što su bolesnici primili premedikaciju. Ako se pojave blage ili umjerene reakcije povezane s infuzijom, bez obzira na premedikaciju, smanjenje brzine infuzije ili privremeni prekid infuzije može ublažiti simptome. Nastupe li teške reakcije povezane s infuzijom, treba razmotriti trenutni prekid primjene lijeka Cerezyme i započeti odgovarajuće liječenje. Potrebno je razmotriti koristi i rizike ponovne primjene lijeka Cerezyme nakon teških reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.8).

Natrij

Ovaj lijek sadrži 41 mg natrija po bočici, što odgovara 2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Primjenjuje se s 0,9% intravenskom otopinom natrij klorida (vidjeti 6.6.). O tome treba voditi računa kod bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom soli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Fertilnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupna su ograničena iskustva od 150 trudnoća (primarno se temelje na spontanim izvještajima i podacima iz literature) koja navode da je primjena Cerezymea korisna za kontroliranje temeljne Gaucherove bolesti tokom trudnoće. Nadalje, ti podaci ne navode Cerezymeovu malformativnu toksičnost za fetus, iako ima malo statističkih dokaza. Smrt fetusa jer rijetko prijavljena, iako nije jasno da li je to povezano s primjenom Cerezymea ili postojanjem Gaucherove bolesti.

Nisu provedena istraživanja na životinjama kako bi se procijenio učinak Cerezymea na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj i postnatalni razvoj. Nije poznato prelazi li Cerezyme kroz posteljicu na fetus u razvoju.

Kod trudnih bolesnica s Gaucherovom bolesti i onima koje namjeravaju zatrudnjeti, potrebno je provesti procjenu dobiti i rizika liječenja za svaku trudnoću. Bolesnice koje imaju Gaucherovu bolest i zatrudne mogu iskusi razdoblje povećane aktivnosti bolesti tokom trudnoće i babinja. To uključuje povećani rizik od koštanih manifestacija, pogoršanja citopenije, krvarenja i povećane potrebe za transfuzijom. Poznato je da trudnoća i dojenje mogu uzrokovati stres na homeostazu kalcija kod majki te ubrzati pretvorbu kosti. To može pridonijeti pogoršanju koštane bolesti kod Gaucherove bolesti.

Liječenje žena koje prije nisu bile liječene trebalo bi razmotriti kako bi se razmislilo o početku terapije prije začeća s ciljem da se zadrži optimalno zdravlje. Trebalo bi razmisliti o nastavku terapije Cerezymeom tokom trudnoće kod žena koje ga primaju. Temeljiti nadzor trudnoće i kliničkih manifestacija Gaucherove bolesti je potreban za individualiziranje doze u skladu s potrebama pacijenta i reakcijama na terapiju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se aktivna supstanca lijeka u ljudsko mlijeko, međutim, vrlo je vjerovatno da se probavlja u gastrointestinalnom traktu djeteta.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Cerezyme ne utiče na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama ili je taj utjecaj zanemariv.

4.8 Neželjeni efekti

Tabelarni prikaz neželjenih efekata

Neželjeni efekti navedeni su prema organskim sistemima i učestalosti [često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)] i rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) u donjoj tablici. Unutar svake skupine učestalosti, neželjeni efekti su poredani prema težini, od najtežih prema manje teškima.

MedDRA klasifikacija prema organskim sistemima	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
--	-------	-------------	---------	-----------

Poremećaji živčanog sistema		omaglica, glavobolja, parestezija		
Srčani poremećaji		Tahikardija, cijanoza		
Vaskularni poremećaji		crvenilo lica, hipotenzija		Prolazna hipertenzija
Reaspiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma	Dispneja, kašalj			
Gastrointestinalni poremećaji		povraćanje, mučnina, grčevi u trbuhu, proljev		
Poremećaji imunološkog sistema	Reakcije preosjetljivosti		Anafilaktoidne reakcije	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija/angioedem, pruritus, osip*			
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgija, bol u leđima		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		nelagoda na mjestu primjene, žarenje na mjestu primjene, otok na mjestu primjene, sterilni apces na mjestu primjene, nelagoda u prsima, vrućica, zimica, umor		

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost (uključujući anafilaksiju)

Simptomi koji upućuju na preosjetljivost zabilježeni su sveukupno u približno 3% bolesnika. Pojava takvih simptoma poput parestezije, tahikardije, cijanoze, crvenila lica, hipotenzije, dispneje, kašlja, urtikarije/angioedema, pruritusa, osipa, bolova u leđima i nelagode u prsima nastupila je tokom infuzije ili neposredno nakon nje (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom, kao što su angioedem, pruritus, osip, urtikarija, nelagoda u prsima, zimica, umor, žarenje na mjestu primjene infuzije, nelagoda na mjestu primjene infuzije, oticanje na mjestu primjene infuzije, pireksija i prolazna hipertenzija, zabilježene su u bolesnika liječenih imiglucerezom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. Primijenjene doze za bolesnike bile su do 240U/kg tjelesne

težine jedanput u dvije sedmice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: enzim-imigluceraze (rekombinirana β -glukocerebrozidaza s djelovanjem na makrofage), ATC kod: A16AB02.

Cerezyme 400 jedinica (40 jedinica/ ml), prašak za koncentrat za rastvor za infuziju je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Gaucherova bolest je rijedak recesivno nasljedni metabolički poremećaj koji je rezultat manjka lizozomalnog enzima β -glukozidaze. Ovaj enzim razbija na dijelove glukosilceramid, ključni sastojak lipidne strukture membrane stanica, u glukozu i ceramid. Kod pojedinaca s Gaucherovom bolesti, degradacija glukosilceramida nije dovoljna pa dolazi do akumulacije velike količine ovog supstrata unutar lizosoma makrofaga (tzv. „Gaucherove stanice“), što vodi do raširene sekundarne patologije.

Gaucherove stanice obično se nalaze u jetri, slezeni i koštanoj srži, a katkad i u plućima, bubrezima i crijevima. Klinički gledajući, Gaucherova bolest je heterogenog fenotipskog spektra. Najčešće manifestacije bolesti uključuju hepatosplenomegaliju, trombocitopeniju, anemiju i koštane komplikacije. Koštane abnormalnosti često su najteže i najonemogućavajuće karakteristike Gaucherove bolesti. Te koštane manifestacije uključuju infiltraciju u koštanu srž, osteonekrozu, koštane bolove i koštane krize, osteopeniju i osteoporozu, patološke frakture i onemogućavanje rasta. Gaucherova bolest je povezana s povećanom proizvodnjom glukoze i povećanom potrošnjom energije u stanju mirovanja što može pridonijeti umoru i općoj iscrpljenosti. Bolesnici s Gaucherovom bolesti također mogu imati vrlo nisku mogućnost upale. Osim toga, Gaucherova bolest je povezana s povećanim rizikom od abnormalnosti imunoglobulina kao što je hiperimunoglobulinemija, poliklonalna gamopatija, monoklonalna gamopatija neodređenog značenja (MGUS) i multipli mijelom. Prirodna historija Gaucherove bolesti uobičajeno pokazuje progresiju s rizikom od nepovratnih komplikacija koje se mogu pojaviti u različitim organima tokom vremena. Kliničke manifestacije Gaucherove bolesti mogu štetno uticati na kvalitetu života. Gaucherovu bolest karakterizira povećan morbiditet i rani mortalitet. Znaci i simptomi prisutni u djetinjstvu tipično ukazuju na teži oblik Gaucherove bolesti. Kod djece Gaucherova bolest može uzrokovati zastoje u rastu i odgodu puberteta.

Plućna hipertenzija je poznata komplikacija Gaucherove bolesti. Pacijenti koji su se podvrgli splenektomiji skloniji su povećanom riziku od plućne hipertenzije. Liječenje Cerezymeom smanjuje potrebu za splenektomijom u većini slučajeva i rani početak liječenja Cerezymeom povezan je sa smanjenim rizikom od plućne hipertenzije. Preporučene su redovne provjere kako bi se detektirala prisutnost plućne hipertenzije nakon dijagnosticiranja Gaucherove bolesti i tokom narednog vremena. Posebno bi bolesnici s dijagnozom plućne hipertenzije trebali primiti odgovarajuće doze Cerezymea u svrhu kontrole Gaucherove bolesti, te u svrhu procjene potrebe za dodatnim i specifičnim tretmanima plućne hipertenzije.

Farmakodinamički efekti

Imigluceraza (rekombinantni makrofag s ciljanim djelovanjem na kiselinu β -glukozidaza) zamjenjuje aktivnost deficijentnog enzima, hidrolizirajućeg glukosilceramida, pa tako ispravlja inicijalnu patofiziologiju i sprječava sekundarnu patologiju. Cerezyme smanjuje veličinu slezene i jetre, poboljšava ili normalizira trombocitopeniju i anemiju, poboljšava ili normalizira gustoću minerala u kostima i opterećenje na koštanu srž, te reducira ili eliminira koštane bolove i koštane krize. Cerezyme smanjuje stepen potrošnje energije u stanju mirovanja. Cerezyme dokazano poboljšava mentalne i fizičke aspekte kvalitete života bolesnika s Gaucherovom bolesti. Cerezyme smanjuje hitotriozidazu, biomarker za akumulaciju glukosilceramida u makrofagima i reakciju na liječenje. Kod djece je Cerezyme dokazano omogućio normalni pubertetski razvoj te je potaknuo rast kako bi se nadoknadio zaustavljeni razvoj, a to je rezultiralo normalnom visinom i gustoćom minerala u kostima u odrasloj dobi.

Klinička efikasnost i sigurnost

Stepen i raspon reakcije na liječenje Cerezymeom ovisi o dozi. Općenito govoreći, poboljšanja u organima s visokim stepenom poboljšanja, kao što su hematološka, mogu se primijetiti puno brže nego ona u organima s niskim stepenom poboljšanja, kao što su kosti.

U ICGG Gaucherovom registru analizirana je velika skupina bolesnika (n=528) s Gaucherovom bolesti tipa 1, prilikom kojeg je praćen učinak Cerezymea ovisno o dozi za hematološke i visceralne parametre (trombocitna slika/broj trombocita, koncentracija hemoglobina, veličina slezene i jetre) unutar raspona doze od 15, 30 i 60 U/kg tjelesne težine jednom svake dvije sedmice. Bolesnici liječeni dozom od 60 U/kg tjelesne težine svake dvije sedmice pokazali su brže poboljšanje i veći maksimalni učinak u usporedbi s bolesnicima koji su primali manje doze.

Također, skupini od 342 bolesnika iz ICGG Gaucherova registra analizirana je i gustoća minerala u kostima DXA denzitometrijom (apsorpciometrija pomoću rendgenskih zraka dviju različitih jačina), a nakon 8 godina terapije postignuta je normalna gustoća minerala u kostima s dozom Cerezymea od 60 U/kg tjelesne težine jedanput u dvije sedmice, ali ne s nižim dozama od 15 i 30 U/kg tjelesne težine jedanput u dvije sedmice (Wenstrup i dr., 2007.).

U istraživanju s dvije skupine bolesnika liječenih srednjom dozom od 80 U/kg tjelesne težine jedanput u četiri sedmice i srednje doze od 30 U/kg tjelesne težine jedanput u četiri sedmice, među bolesnicima s vrijednostima opterećenja koštane srži ≥ 6 , kod više bolesnika u skupini koja je liječena višom dozom (33%; n=22) postignuto je smanjenje vrijednosti za 2 tačke nakon 24 mjeseca liječenja Cerezymeom u usporedbi s bolesnicima u skupini koji su liječeni nižom dozom (10%; n=13) (de Frost i dr., 2006.).

Liječenje Cerezymeom dozom od 60 U/kg jedanput u dvije sedmice pokazalo je poboljšanje koštanih bolova već nakon 3 mjeseca, smanjenje koštanih kriza unutar 12 mjeseci i poboljšanje gustoće minerala u kostima nakon 24 mjeseca liječenja (Sims i dr., 2008.).

Uobičajena frekvencija infuzije je jedanput u dvije sedmice (vidjeti 4.2). Istražena je terapija održavanja jedanput u četiri sedmice (Q4) s istom kumulativnom dozom kao i jedanput u dvije sedmice (Q2) kod odraslih bolesnika sa stabilnom Gaucherovom bolesti tipa 1. Promjene od početnih vrijednosti za hemoglobin, trombocite, volumen jetre i slezene, koštane krize i koštane bolesti zajedno su sačinjavale prethodno definirane kompozitne vrijednosti za kraj istraživanja; postignuće ili održavanje zadanih terapijskih ciljeva Gaucherove bolesti za hematološke i visceralne parametre sačinjavali su dodatni kriteriji za kraj istraživanja. Šezdeset i tri posto (63%) bolesnika iz skupine Q4 i 81% iz skupine Q2 ispunili su kompozitne vrijednosti za kraj istraživanja u 24 mjesecu liječenja: razlika nije bila statistički značajna na temelju 95% CI (-0,357, 0,058). Osamdeset i devet posto (89%) bolesnika iz skupine Q4 i 100% iz skupine Q2 ispunili su terapijske vrijednosti za kraj istraživanja utemeljene na ciljevima: razlika nije bila statistički značajna na temelju 95% CI (-0,231, 0,060). Infuzija po režimu Q4 može predstavljati opciju liječenja za neke odrasle bolesnika sa stabilnom osnovnom Gaucherovom bolesti tipa 1, ali klinički podaci su ograničeni.

Kontrolisane kliničke studije o učinkovitosti Cerezymea na neurološke manifestacije te bolesti nisu provedene. Stoga se ne mogu donijeti zaključci o učinkovitosti enzimске nadomjesne terapije na neurološke manifestacije te bolesti.

Ljekare i zdravstvene stručnjake treba poticati na registraciju bolesnika s Gaucherovom bolesti, uključujući one s hroničnim neuropatskim manifestacijama bolesti, u "ICGG Gaucher registar". Podaci o bolesnicima biti će anonimni. Cilj „ICGG Gaucher registra“ je povećati razumijevanje Gaucherove bolesti i procijeniti učinkovitost enzimске nadomjesne terapije, što će dovesti do veće sigurnosti i učinkovitosti primjene Cerezymea.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pri jednosatnim intravenskim infuzijama 4 doze (7,5, 15, 30, 60 U/kg) imigluceraze, dinamička ravnoteža enzimске aktivnosti postizala se nakon 30 minuta. Nakon infuzije ubrzano se smanjuje enzimska aktivnost plazme s vremenom poluživota u rasponu od 3,6 do 10,4 minuta. Klirens plazme u rasponu je od 9,8 do 20,3 ml/min/kg, (srednja vrijednost $\pm$ S.D, $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Obujam raspodjele usklađene s težinom u rasponu je od 0,09 do 0,15 l/kg (srednja vrijednost $\pm$ S.D $0,12 \pm 0,02$ l/kg). Čini se da te varijable ne ovise o dozi ili trajanju infuzije, ali samo su kod jednog ili dva bolesnika ispitane pri svakoj dozi i brzini infuzije.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

Neklinički podaci pokazuju da nema posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke neškodljivosti, toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza te genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Manitol

Natrij citrat (za prilagođavanje pH)

Citratna kiselina monohidrat (za prilagođavanje pH)

Polisorbat 80.

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku studija o inkompatibilnosti lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice
3 godine.

Razrijeđen rastvor

Sa stajališta mikrobiološke neškodljivosti, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se lijek ipak ne upotrijebi odmah, korisnik je odgovoran za način i uslove čuvanja, te se lijek ne smije čuvati duže od 24 sata na temperaturi između 2°C i 8°C i mora biti zaštićen od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).
Za uslove čuvanja razrijeđenog lijeka, vidjeti sekciju 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarašnjeg pakovanja (spremnika)

Cerezyme je pakiran u prozirne bočice od borosilikatnog stakla tipa i od 20 ml. Zatvaraju se silikoniziranim čepom (butil guma) i sigurnosnim flip-off poklopcem.

Kako bi se osigurala dovoljna količina za tačno odmjeravanje, svaka je bočica napunjena tako da sadrži višak od 0,6 ml.

Veličine pakovanja: 1 bočica u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu, rukovanje i posebne mjere za odlaganje

Svaka bočica Cerezymea je za jednokratnu upotrebu

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju treba rekonstituirati s vodom za injekcije razrijeđenom s 0,9% intravenskom otopinom natrij hlorida i onda primijeniti intravenskom infuzijom.

Odredite prema propisanim dozama koliko je bočica potrebno rekonstituirati za pojedinog bolesnika i izvadite te bočice iz frižidera.

Povremeno je moguće manje prilagođavanje doza kako bi se spriječilo odbacivanje djelomično iskorištenih bočica. Doze mogu biti zaokružene na brojem najbližu punu bočicu ako se ukupna mjesečna doza pritom bitno ne mijenja.

Primijenite aseptički postupak

Rekonstitucija

Rekonstituirajte jednu bočicu s 10,2 ml vode za injekcije; izbjegavajte nagli dodir vode za injekcije s praškom (vodu dodajte u prašak postepeno) i blago promiješajte kako biste izbjegli pjenjenje otopine. Rekonstituirani volumen je 10,6 ml. pH-faktor rekonstituirane otopine iznosi približno 6,1.

Nakon rekonstitucije sadržaj je bistar, bezbojan, tekući i nema stranih čestica. Rekonstituiran rastvor treba dalje razrijediti. Prije daljnjeg razrjeđivanja, vizualno provjerite je li rekonstituirana rastvor u svakoj bočici čist i stabilne boje. Ne upotrebljavajte bočice u kojima se nazire nečistoća ili promjena boje. Nakon rekonstitucije, odmah razrijedite sadržaj bočica i ne spremajte ih za kasniju upotrebu.

Razrjeđivanje

Rekonstituirana rastvor sadrži 40 jedinica imigluceraze u ml. Rekonstituirani volumen dopušta oduzimanje tačno 10,0 ml (jednako količini od 400 jedinica) iz svake bočice. Oduzmite 10,0 ml rekonstituirane otopine iz

svake bočice i pomiješajte oduzete volumene. Zatim razrijedite pomiješane volumene s 0,9%-tnim intravenskim rastvorom natrij hlorida do ukupnog volumena od 100 do 200 ml. Blago pomiješajte rastvor za infuziju.

Administracija

Kako bi se uklonile moguće čestice proteina preporučuje se razrijeđenu otopinu primjenjivati kroz inline filter niskog vezanja proteina debljine 0,2 µm. Takav postupak neće prouzročiti gubitak aktivnosti imigluceraze. Primjena razrijeđene otopine preporučuje se unutar 3 sata. Lijek razrijeđen u 0,9%-tnom intravenskom rastvoru natrij hlorida zadržat će hemijsku stabilnost ako se čuva do 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C zaštićen od svjetlosti, ali će mikrobiološka neškodljivost ovisiti o tome jesu li rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u sterilnim uvjetima.

Cerezyme ne sadrži konzervanse. Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijali treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

6.7 Režim izdavanja

ZU-Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika.

7. PROIZVOĐAČ

Proizvođač (administrativno sjedište)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto proizvodnje)

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

Nositelj odobrenja u Bosni i Hercegovini

Amicus Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJENJE LIJEKA U PROMET U BOSNI I HERCEGOVINI

CEREZYME, 400 jedinica (40 jedinica/ ml), prašak za koncentrat za rastvor za infuziju: 04-07.3-2-7103/21 od 17.01.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 01.06.2026.