

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 12580/05.05.06	
689/31.01.06	<i>Мел</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦЕРЕЗИМ 400 U Прах за концентрат за инфузионен разтвор

CEREZYME 400 U Powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Церезим/Cerezyme съдържа 400 единици (U) * имиглукераза/imiglucerase.

*Ензимната единица (U) се определя като количеството ензим, което катализира хидролизата на един микропол (μmol) от синтетичния субстрат пара-нитрофенил β -D-глокопиранозид (pNP-Glc) в минута при 37°C.

За помощните вещества виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.
Церезим/Cerezyme е бял до сивобелезникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Церезим/Cerezyme (имиглукераза/imiglucerase) се прилага за продължително ензимозаместващо лечение при пациенти с потвърдена диагноза на неневронопатична (Тип 1) или хронична невронопатична болест на Гоше (Тип 3), които имат клинично значими неврологични прояви на болестта.

Неврологичните прояви на болестта на Гоше включват едно или няколко от следните състояния:

- анемия след изключване на други причини, като например железен дефицит;
- тромбоцитопения;
- костно заболяване след изключване на други причини, като например витамин D дефицит;
- хепатомегалия или спленомегалия.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението трябва да се провежда от лекари с опит в поведението при болест на Гоше.

След разтваряне и разреждане (виж б.6), приготвеният разтвор се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 1 до 2 часа. Като алтернатива, подходящата доза Церезим/Cerezyme може да се приложи при скорост на инфузия не превишаваща 1 единица на кг телесно тегло в минута.



Дози за възрастни, деца и стари хора

Поради хетерогенния и мултисистемен характер на болестта на Гоше, дозите трябва да се съставят индивидуално за всеки пациент въз основа на изчерпателна оценка на клиничните прояви на болестта.

Ред схеми на дозиране са доказали своята ефективност по отношение на някои или всички неврологични прояви на болестта. Начални дози от 60 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици са показали подобрене на хематологичните и висцералните параметри в рамките на 6 месечно лечение, а продължителната употреба е довела или до спиране на напредването или до подобрене на костното заболяване.

Показано е, че приложението на много ниски дози от порядъка на 2,5 U/kg телесно тегло три пъти седмично или 15 U/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици, подобрява хематологичните параметри и органомегалията, но не и костните параметри.

Обичайната и най-удобна за пациента честота на инфузията е веднъж на всеки 2 седмици. Това е и честотата на инфузията, за която са по-голямата част от данните, които са известни.

Отговорът при пациента трябва да се оценява регулярно и дозите трябва да се увеличават или намаляват на базата на цялостна оценка на отговора на пациента по отношение на всички клинични прояви на болестта. След като индивидуалният отговор на пациента по отношение на всички подлежащи на оценка клинични прояви на болестта е добре установен и стабилизирани, дозите могат да бъдат пригодени за продължително ефективно лечение, като параметрите за оценка на отговора и състоянието на пациента остават под близък контрол. Обичайният период между контролите варира от 6 до 12 месеца.

Препоръчва се медицинските и здравните работници да регистрират пациентите с болест на Гоше, включително тези с хронични невропатични прояви на болестта, в "ICGG Gaucher Registry" (виж раздел 5.1.).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност (алергия) към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества. (Вж. раздел 4.4 "Свръхчувствителност").

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Свръхчувствителност

Наличната информация показва, че през първата година от лечението, се образуват IgG (имуноглобулин G) антитела към имиглуцераза/imiglucerase при около 15% от лекуваните пациенти. Изглежда, че пациентите, които образуват IgG антитела, обикновено го правят през първите 6 месеца от началото на лечението и рядко развиват антитела към Церезим/Cerezyme (имиглуцераза/imiglucerase) след 12-ия месец от началото на лечението. Препоръчва се пациентите, съмнителни за намален отговор към лечението да бъдат контролирани периодично за образуване на IgG антитела към имиглуцераза/imiglucerase.



Пациентите с антитела към Церезим/Cerezyme (имиглуцераза/imiglucerase) имат по-висок риск от реакции на свръхчувствителност (вж. раздел 4.8 "Нежелани лекарствени реакции"). Ако пациентът е имал реакция, която се предполага, че е била свръхчувствителност, се препоръчва последващо изследване за антитела към имиглуцераза/imiglucerase. В редки случаи са наблюдавани анафилактични реакции. По-нататъшното лечение с имиглуцераза/imiglucerase следва да се провежда много внимателно. Повечето пациенти успешно продължават лечението след намаляване на скоростта на инфузията и предварително лечение с антихистамини и/или кортикостероиди.

Церезим/Cerezyme (имиглуцераза/imiglucerase) трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които са образували антитела или са имали симптоми на свръхчувствителност към Церезим/Ceredase (alglucerase).

Белодробна хипертония

Белодробната хипертония е познато усложнение на болестта на Гоше. Наблюдавано е както при пациенти, при които се прилага ензимозаместващо лечение, така и при пациенти, при които не се прилага. Не е установена причинна връзка с ензимозаместващото лечение. Пациентите с респираторни симптоми трябва да бъдат изследвани за наличие на белодробна хипертония.

Ефикасността на Церезим/Cerezyme за неврологичните симптоми на пациентите с хронична невронопатична форма на болест на Гоше не е установена и за тези прояви не могат да се препоръчат специални схеми на дозиране (виж раздел 5.1).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Взаимодействието на Церезим/Cerezyme с други лекарствени продукти не е проучвано. Други форми на взаимодействие, като например с храната, са малко вероятни.

4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания върху животни за установяване въздействието на Церезим/Cerezyme върху репродуктивната им система.

Не е известно дали Церезим/Cerezyme може да предизвика увреждане на плода при прилагане при бременна жена, а също и дали може да засегне репродуктивните възможности. Церезим/Cerezyme трябва да се прилага при бременни жени само ако е крайно необходим и след внимателен анализ на рисковете и ползите както за майката така и за плода.

Не е известно дали това лекарство преминава в майчиното мляко, поради което трябва много да се внимава при прилагане на Церезим/Cerezyme на кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Церезим/Cerezyme няма или оказва само пренебрежимо въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), отчетени като свързани с Cerezyme, са изброени в таблицата по-долу по клас на системи органи и честота (чести и не чести).

Тялото като цяло – общи нарушения	Не чести: Неприятно усещане в гърдите, температура, втрисане, умора
Нарушения в дихателната система	Чести: Респираторни симптоми
Нарушения в стомашно-чревната система	Не чести: Гадене, повръщане, диария, коремни спазми
Централна и периферна нервна система	Не чести: Главоболие, световъртеж
Сърдечносъдови нарушения, общи	Не чести: Цианоза, хипотония
Нарушения на сърдечните честота и ритъм	Не чести: Тахикардия
Нарушения при кожата и лигавиците	Чести: Уртикария / ангиоедем, сърбеж, обрив
Съдови (извънсърдечни) нарушения	Не чести: Зачервяване
Нарушения в мястото на прилагане	Не чести: Дискомфорт, парене, подуване, стерилен абсцес

При малък брой пациенти са съобщавани нежелани ефекти, свързани с пътя на въвеждане: дискомфорт, сърбеж, парене, подуване или стерилен абсцес на мястото на венепункцията.

Симптоми, предполагащи свръхчувствителност, са наблюдавани при около 3% от пациентите. Тези симптоми са се появявали по време на инфузиите или малко след това; те включват сърбеж, зачервяване, уртикария/ангиоедем, неприятно усещане в гърдите, тахикардия, цианоза и респираторни симптоми. Рядко се съобщава и за хипотония, свързана със свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат съветвани, при поява на такива симптоми, да преустановят инфузията на продукта и да се свържат със своя лекар.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случай на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ензими - имиглицераза/imiglucerase (рекомбинантна макрофаг-ориентирана β -глюкоцереброзидаза) АТС-код: A16AB02.



Имиглицераза/imiglucerase (рекомбинантна макрофаг-ориентирана β -глюкоцереброзидаза) катализира хидролизата на гликолипида глюкоцереброзид до глюкоза и церамид, следвайки нормалния път за разграждане на мембранните липиди.

Глюкоцереброзидът се получава главно при хемопоетичната клетъчна обмяна. Болестта на Гоше се характеризира с функционална недостатъчност на β -глюкоцереброзидазната ензимна активност и води до натрупване на липиден глюкоцереброзид в тъканните макрофаги, които стават големи и се наричат клетки на Гоше.

Клетките на Гоше се намират обикновено в черния дроб, далака и костния мозък, а понякога и в белите дробове, бъбреците и червата. Вторичните хематологични последствия включват тежка анемия и тромбоцитопения като допълнение към характерната прогресивна хепатоспленомегалия. Скелетните усложнения са обичайна и често най-омаломощаваща и инвалидизираща проява на болестта на Гоше. Възможни скелетни усложнения са: остеонекроза, остеопения с вторични патологични фрактури, недостатъчно ремоделиране, остеосклероза и костни кризи.

Не са провеждани контролирани клинични изпитвания на ефикасността на Cerezyme за неврологични прояви на болестта. Затова не могат да се правят изводи за ефекта от ензимозаместващото лечение върху неврологичните прояви на болестта.

Препоръчва се медицинските и здравните работници да регистрират пациентите с болест на Гоше, включително тези с хронични невропатични прояви на болестта, в "ICGG Gaucher Registry" (регистър на ICGG - International Collaborative Gaucher Group – международна група за сътрудничество в областта на болестта на Гоше). В този регистър данните за пациентите се събират анонимно. Целите на "ICGG Gaucher Registry" са да се подобри разбирането за болестта на Гоше и да се оценяват резултатите от ензимозаместващото лечение, което в крайна сметка води до усъвършенстване на безопасното и ефикасно използване на Церезим/Cerezyme.

5.2 Фармакокинетични свойства

При едночасови интравенозни инфузии на 4 дози (7,5, 15, 30, 60 U/kg) имиглицераза/imiglucerase, равновесна ензимна активност се постига след 30 минути. След инфузията, плазмената ензимна активност бързо намалява с време на полуживот вариращо от 3,6 до 10,4 минути. Плазменият клирънс варира от 9,8 до 20,3 ml/min/kg (средно \pm S.D. $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Обемът на разпределение, коригиран за теглото, варира от 0,09 до 0,15 l/kg (средно \pm S.D. $0,12 \pm 0,02$ l/kg). Тези променливи не изглеждат да се влияят от дозата или продължителността на инфузията, но само един или двама пациенти са изследвани за всяко ниво на дозиране и скорост на инфузията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че няма специфични опасности за хора на база информацията от изследванията за безопасност за основните системи, токсичност на единична или многократни дози и мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Mannitol, sodium citrate, citric acid monohydrate, polysorbate 80.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Поради липса на изследвания за несъвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони:

2 години.

Разреден разтвор:

От гледна точка на микробиологична безопасност продуктът трябва да се приложи незабавно. Ако не се приложи незабавно, съхраняването на вече употребен отчасти продукт и условията преди употреба са на отговорност на потребителя, като периодът на съхранение не бива да е повече от 24 часа и то да е при 2°C - 8°C и на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при 2 – 8 °C (в хладилник).

6.5 Данни за опаковката

Черезим/Cerezyme се доставя в 20 ml флакони от прозрачно стъкло. Затворени са с бутил силиконова тапа и набита върху тапата капачка с повдигаща се нагоре пластина.

За да се осигури достатъчно обем за точно дозиране, всеки флакон е предвиден да има 0,6 ml допълнително.

Размери на опаковката: 1, 5 или 25 флакона в картонена опаковка.

Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

6.6 Препоръки при употреба

Всеки флакон Cerezyme е само за еднократна употреба. След разтваряне всеки флакон Cerezyme съдържа 400 единици имиглуцераза/imiglucerase в 10,0 ml (40 единици на ml).

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разтворен с вода за инжекции, разреден с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид и след това да бъде въведен като интравенозна инфузия.

Определете броя на флаконите за разтваряне, въз основа на индивидуалната схема на дозиране на пациента и извадете флаконите от хладилника.

Понякога могат да се правят малки промени в дозите, за да се избегне изхвърлянето на частично употребени флакони. Дозите могат да се закръгляват до най-близкия пълен флакон, но приложената месечна доза следва да остава без промяна.



Използвайте асептична техника

Разтваряне

Разтворете всеки флакон с 10,2 мл вода за инжекции; избягвайте пускането на силна струя вода върху праха и, чрез леко смесване, избягвайте образуването на пяна в разтвора. Обемът на разтвора е 10,6 ml. pH на разтвора е приблизително 6,1.

Преди да продължите с разреждането, прегледайте визуално разтвора във всеки флакон за наличието на чужди частици или промяна на цвета. Не използвайте флакони, в които се забелязва наличието на чужди частици или промяна на цвета. Разрежете веднага разтворените флакони и не ги съхранявайте за по-нататъшна употреба.

Разреждане

Разтворът съдържа 40 единици (U) имиглукераза/imiglucerase в ml. Обемът на разтвора позволява прецизното изтегляне на 10,0 ml (равен на 400 единици (U)) от всеки флакон. Изтеглете 10,0 ml разтвор от всеки флакон и съберете изтеглените обеми. Разрежете събраните обеми в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид до общ обем от 100 до 200 ml. Смесете с леко разклащане инфузионния разтвор.

Препоръчва се разреденият разтвор да бъде приложен в рамките на 3 часа. Разреденият в 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид продукт ще запази химическата си стабилност до 24 часа, ако се съхранява при температура от 2 до 8 °C на защитено от светлина място. Микробиологичната безопасност обаче ще зависи от това дали разтварянето и разреждането са били извършени асептично.

Serezyme не съдържа консерванти. Всеки неизползван разтвор или отпадъчен материал трябва да бъде изхвърлен в съответствие с местните разпоредби.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, The Netherlands.

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

20020358.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО/

13.05.2002.

10. ДАТА НА /ЧАСТИЧНА/ АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

