

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cerezyme 400 enheter Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 400 enheter* imiglukeras**.

Efter beredning innehåller lösningen 40 enheter (ungefär 1,0 mg) imiglukeras per ml (400 U/10 ml). Innehållet i varje injektionsflaska måste spädas ut ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

* En enhet enzym (U) definieras som den mängd enzym som katalyserar hydrolysen av en mikromol av det syntetiska substratet para-nitrofenyl- β -d-glukopyranosid (pNP-Glc) per minut vid 37°C.

** Imiglukeras är en modifierad form av humant surt β -glukosidas och framställs genom rekombinant DNA-teknik med hjälp av cellodling av ovarieceller från kinesisk hamster (CHO), med mannosmodifiering för att riktas mot makrofager.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller 41 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Cerezyme är ett vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cerezyme (imiglukeras) är indicerat för användning som långsiktig enzymsättningsbehandling hos patienter med en bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom som är icke-neuronopatisk (typ 1) eller kroniskt neuronopatisk (typ 3), vilka uppvisar kliniskt signifikanta icke-neurologiska sjukdomsmanifestationer.

I icke-neurologiska manifestationer av Gauchers sjukdom ingår ett eller flera av följande tillstånd:

- anemi sedan andra orsaker uteslutits såsom järnbrist
- trombocytopeni
- skelettsjukdom sedan andra orsaker uteslutits såsom brist på vitamin D
- hepatomegali eller splenomegali

4.2 Dosering och administreringsätt

Sjukdomsbehandling ska ges av läkare med kunskap om behandling av Gauchers sjukdom.

Dosering

På grund av Gauchers sjukdoms heterogena och multisystemiska natur måste doseringen individualiseras för varje patient grundat på en omfattande utvärdering av sjukdomens alla kliniska manifestationer. När det individuella patientsvaret avseende alla relevanta kliniska manifestationer är väletablerat kan doser och administreringsfrekvens justeras med målsättningen att antingen bibehålla redan uppnådda optimala parametrar för alla kliniska manifestationer eller ytterligare förbättra de kliniska parametrar som ännu inte har normaliserats.

En rad doseringsregimer har visat sig vara effektiva mot några eller alla av sjukdomens icke-neurologiska manifestationer. Initiala doser på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har visat förbättring av hematologiska och viscerala parametrar inom 6 månaders behandling, och fortsatt användning har antingen förhindrat progress av eller förbättrat tillståndet vid skelettsjukdom. Tillförsel av doser så låga som 15 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har visats förbättra hematologiska parametrar och organomegali, men inte skelettparametrar. Den vanliga infusionsfrekvensen är en gång varannan vecka. Detta är den infusionsfrekvens för vilken det finns flest data.

Pediatrik population

Inga dosjusteringar krävs för den pediatrika populationen.

Effekten av Cerezyme på neurologiska symtom hos patienter med kronisk neuronopatisk Gauchers sjukdom har inte fastställts och ingen speciell dosregim kan rekommenderas för dessa manifestationer (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Efter beredning och spädning administreras läkemedlet genom intravenös infusion. Vid de initiala infusionerna ska Cerezyme administreras med en hastighet som inte överstiger 0,5 enhet per kg kroppsvikt per minut. Vid de följande administreringarna kan infusionshastigheten ökas men ska inte överstiga 1 enhet per kg kroppsvikt per minut. Ökningar av infusionshastigheten ska ske under övervakning av sjukvårdspersonal.

Infusion av Cerezyme i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar infusionerna väl under flera månader. Beslutet att låta patienten övergå till infusioner i hemmet ska göras efter utvärdering av och på rekommendation av behandlande läkare. Infusion av Cerezyme av patienten eller vårdpersonal i hemmet kräver utbildning av sjukvårdspersonal i klinisk miljö. Patienten eller vårdpersonalen skall få instruktion i infusionsteknik samt hur man för behandlingsdagbok. Patienter som upplever biverkningar under infusion måste omedelbart avbryta infusionsbehandling och kontakta sjukvårdspersonal. Därefter kan infusionerna behöva ges i klinisk miljö. Dos och infusionsfrekvens bör förbli konstant medan behandlingen ges i hemmet och får inte ändras annat än under övervakning av sjukvårdspersonal.

För anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Läkare och sjukvårdspersonal uppmanas att registrera patienter med Gauchers sjukdom, inklusive de med kroniska neuronopatiska sjukdomsmanifestationer, i "ICGG Gaucher Registry" (se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Aktuella data från en screening-ELISA följd av en bekräftande analys med radioimmunoprecipitation antyder att det under det första året av behandling bildas IgG-antikroppar mot imiglukeras hos ca 15% av de behandlade patienterna. Det visar sig att de patienter som utvecklar IgG-antikroppar oftast gör det under de första 6 månaderna av behandlingen men sällan utvecklar antikroppar mot Cerezyme efter 12 månaders behandling. Patienter som misstänks ha en minskad respons på behandlingen bör monitoreras regelbundet beträffande IgG-antikropps bildning mot imiglukeras.

Patienter med antikroppar mot imiglukeras löper högre risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8). Om en patient uppvisar någon reaktion som skulle kunna tyda på överkänslighet, bör testning avseende bildning av IgG-antikroppar mot imiglukeras ske. I likhet med andra intravenösa proteinprodukter kan svåra överkänslighetsreaktioner av allergityp uppkomma, men det är mindre

vanligt. Om dessa reaktioner uppkommer bör Cerezyme-infusionen avbrytas omedelbart och lämplig medicinsk behandling sättas in. Följ aktuella medicinska standarder för akut behandling.

Patienter som har utvecklat antikroppar eller symptom på överkänslighet mot Ceredase (alglukeras) bör behandlas med försiktighet vid tillförsel av Cerezyme (imiglukeras).

Natrium

Detta läkemedel innehåller 41 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Det administreras i 0,9 % natriumklorid intravenös lösning (se avsnitt 6.6). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsad erfarenhet från 150 graviditeter (i huvudsak baserad på spontan rapportering och litteraturgenomgång) finns tillgänglig, vilken pekar på att användning av Cerezyme är till nytta för kontrollen av underliggande Gauchers sjukdom under graviditet. Dessa data indikerar dessutom ingen missbildningspotential eller fostertoxicitet med Cerezyme, även om den statistiska bevisningen är svag. Fetal död har rapporterats i sällsynta fall, men det är inte klart om denna är relaterad till användningen av Cerezyme eller till den underliggande Gaucher-sjukdomen.

Inga djurstudier har utförts för att bedöma Cerezymes effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln. Det är inte känt om Cerezyme passerar via placentan till det utvecklande fostret.

Hos gravida patienter med Gauchers sjukdom samt hos kvinnor som avser att bli gravida måste en risk-nyttabedömning av behandlingen göras för varje graviditet. Patienter med Gauchers sjukdom och som blir gravida kan uppleva en period av ökad sjukdomsaktivitet under graviditeten och puerperiet. Det innefattar en ökad risk för skelettmanifestationer, förvärrad cytopeni, blödning och ökad behov av blodtransfusion. Det är känt att både graviditet och amning innebär en påfrestning för moderns kalciumhomeostas och för att påskynda benomsättningen. Detta kan göra att man belastas med en skelettsjukdom vid Gauchers sjukdom.

Behandlingsnaiva kvinnor bör tillrådas att överväga att påbörja behandlingen före konceptionen för att uppnå optimal hälsa. Hos kvinnor som behandlas med Cerezyme bör man överväga att fortsätta behandla under hela graviditeten. Noggrann övervakning av graviditeten och de kliniska manifestationerna av Gauchers sjukdom är nödvändig för att kunna individualisera dosen efter patientens behov och terapivar.

Amning

Det är inte känt om den aktiva substansen utsöndras i bröstmjolk, men enzymet smälts troligen i barnets mag-tarmkanal.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cerezyme har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar listas enligt klassificering av organsystem och frekvens (vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) samt sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)) i nedanstående tabell. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, parestesier*	
Hjärtat		Takykardi*, cyanos*	
Blodkärl		Blodvallning*, hypotoni*	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné*, hosta*		
Magtarmkanalen		Kräkning, illamående, magkramper, diarré	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner		Anafylaktiska reaktioner
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria/angioödem*, klåda*, hudutslag*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, ryggvärk*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Obehag vid infusionsstället, sveda vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället, steril abscess vid injektionsstället, obehag i bröstet*, feber, stelhet, trötthet	

Symptom som tyder på överkänslighet (markerade med * i ovanstående tabell) har noterats hos ungefär 3% av patienterna. Dessa symptom har uppkommit under eller kort tid efter infusionerna. Dessa symptom svarar i allmänhet på behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider. Patienter bör rådas att avbryta infusionen med medicinen och ta kontakt med läkare om dessa symptom inträffar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).*

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Doser på upp till 240 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka har använts hos patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Enzymer - imiglukeras (rekombinant makrofag-riktad β -glukocerebrosidas), ATC-kod: A16AB02.

Verkningsmekanism

Gauchers sjukdom är en sällsynt recessivt nedärvd metabolisk sjukdom som orsakas av brist på det lysosomala enzymet surt β -glukosidas. Detta enzym bryter ned glukosylceramid, en viktig del av cellmembranens lipidstruktur, till glukos och ceramid. Hos personer med Gauchers sjukdom är nedbrytningen av glukosylceramid otillräcklig, vilket leder till ackumulering av stora mängder av detta substrat i makrofagernas (kallas "Gaucherceller") lysosomer, vilket leder till omfattande sekundär patologi.

Gauchercellerna finns normalt i lever, mjälte och benmärg och ibland i lungor, njurar och tarm. Kliniskt sett är Gauchers sjukdom ett heterogent fenotypiskt spektrum. De oftast förekommande sjukdomsmanifestationerna är hepatosplenomegali, trombocytopeni, anemi och skelettpatologi. Skelettavvikelseerna är ofta de mest försvagande och funktionsnedsättande inslagen vid Gauchers sjukdom. Dessa skelettmanifestationer omfattar benmärgsinfiltration, osteonekros, bensmärta och benkris, osteopeni och osteoporos, patologiska frakturer och försämrad tillväxt. Gauchers sjukdom är förknippad med ökad glukosproduktion och snabbare viloenergiförbrukning, vilket kan bidra till trötthet och kakexi. Patienter med Gauchers sjukdom kan också ha en lågradig inflammatorisk profil. Dessutom har Gauchers sjukdom varit förknippad med ökad risk för immunglobulinavvikelse såsom hyperimmunglobulinemi, polyklonal gammopati, monoklonal gammopati av okänd betydelse (MGUS) och multipelt myelom. Naturalhistorien för Gauchers sjukdom uppvisar vanligtvis progression med risk för irreversibla komplikationer som med tiden uppstår i olika organ. De kliniska manifestationerna av Gauchers sjukdom kan ha en negativ inverkan på livskvaliteten. Gauchers sjukdom är förknippad med ökad morbiditet och tidig mortalitet.

De tecken och symptom som uppträder i barndomen representerar en allvarligare form av Gauchers sjukdom. Hos barn kan Gauchers sjukdom leda till tillväxthämning och försenad pubertet.

Pulmonell hypertoni är en känd komplikation till Gauchers sjukdom. Patienter som har genomgått splenektomi har ökad risk för pulmonell hypertoni. Behandling med Cerezyme minskar i de flesta fall behovet av splenektomi och tidig behandling med Cerezyme har varit förknippad med minskad risk för pulmonell hypertoni. Rutinmässig utvärdering för att upptäcka förekomst av pulmonell hypertoni efter diagnos på Gauchers sjukdom och framöver rekommenderas. I synnerhet bör patienter som diagnostiserats med pulmonell hypertoni få adekvata doser av Cerezyme för att säkerställa kontroll av bakomliggande Gauchers sjukdom och de bör även utvärderas med avseende på behovet av ytterligare specifika behandlingar mot pulmonell hypertoni.

Farmakodynamisk effekt

Imiglukeras (rekombinant makrofagriktat surt β -glukosidas) återställer den otillräckliga enzymaktiviteten genom att hydrolysera glukosylceramid, och korrigerar följaktligen initial patofysiologi och förhindrar sekundär patologi. Cerezyme ger minskad mjält- och everstorlek, förbättrad eller normaliserad trombocytopeni och anemi, förbättrad eller normaliserad benmineraltäthet och benmärgsinfiltration, samt minskad eller eliminerad bensmärta och benkris. Cerezyme sänker viloenergiförbrukningen. Cerezyme har visats förbättra såväl mentala som fysiska aspekter av livskvaliteten vid Gauchers sjukdom. Cerezyme minskar chitotriosidas, en biomarkör för glukosylceramidackumulering i makrofager och för svar på behandling. Hos barn har Cerezyme visats möjliggöra normal pubertetsutveckling och inducera snabbare tillväxt, vilket leder till normal längd och benmineraltäthet i vuxen ålder.

Klinisk effekt och säkerhet

Hastigheten hos och omfattningen av svaret på behandling med Cerezyme är dosberoende. I allmänhet kan förbättringar i organsystem med snabbare omsättning, såsom hematologiska organsystem, observeras mycket snabbare än i dem med långsammare omsättning, såsom skelettbenen.

I en ICGG Gaucher Registry-analys av en stor kohort av patienter (n=528) med Gauchers sjukdom typ I, observerades en tids- och dosberoende effekt för Cerezyme på hematologiska och visceral parameter (trombocytantal, hemoglobinkoncentration, mjält- och levervolym) inom dosområdet 15, 30 och 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka. Patienter som behandlades med 60 E/kg kroppsvikt varannan vecka visade snabbare förbättring och högre maximal behandlingseffekt jämfört med patienter som fick de lägre doserna.

I en ICGG Gaucher Registry-analys av benmineraltäthet med hjälp av dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) hos 342 patienter efter 8 års behandling visades på samma sätt att normal benmineraltäthet uppnåddes med en dos av Cerezyme på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka, men inte med de lägre doserna 15 och 30 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka (Wenstrup et al, 2007).

I en studie som undersökte 2 kohorter av patienter som behandlats med en mediansdos på 80 E/kg kroppsvikt var 4:e vecka och en mediansdos på 30 E/kg kroppsvikt var 4:e vecka, uppnådde fler patienter i den högre doskohorten (33 %; n=22) en minskning på 2 poäng efter 24 månaders behandling med Cerezyme jämfört med patienter i den lägre doskohorten (10 %; n=13) när det gällde patienter med benmärgsinfiltration på ≥ 6 poäng (de Fost et al, 2006).

Behandling med Cerezyme vid en dos på 60 E/kg kroppsvikt en gång varannan vecka visade förbättring av bensmärta redan efter 3 månader, minskad benkris inom 12 månader och förbättrad bentäthet efter 24 månaders behandling (Sims et al, 2008).

Den vanliga infusionsfrekvensen är en gång varannan vecka (se sektion 4.2) Underhållsbehandling var 4:de vecka (Q4) med samma totaldos som varannan veckas behandling (Q2) har undersökts på vuxna patienter med stabil residual Gaucher sjukdom typ 1. Förändringar från utgångsnivån av hemoglobin, trombocyter, lever- och mjältvolym, benkriser och bensjukdom utgjorde ett förutbestämt sammansatt effektmått; att uppnå eller vidhålla etablerade behandlingsmål för Gauchers sjukdom för hematologiska och visceral parameter omfattade ytterligare ett effektmått. 63% av Q4- och 81% av Q2- behandlade patienter uppfyllde det sammansatta effektmåttet efter månad 24; skillnaden var inte statistiskt signifikant baserat på 95% KI (-0,357; 0,058). 89% av Q4- och 100% av Q2- behandlade patienter uppfyllde det behandlingsmålsbaserade effektmåttet; skillnaden var inte statistiskt signifikant baserat på 95% KI (-0,231; 0,060). En Q4 infusionsregim kan vara en behandlingsmöjlighet för vissa vuxna patienter med stabil residual Gaucher sjukdom typ1, men kliniska data är begränsade.

Inga kontrollerade kliniska studier har utförts vad gäller effekten av Cerezyme på neurologiska sjukdomsmanifestationer. Därför kan man inte dra några slutsatser om effekten av enzymsättningsbehandling på de neurologiska sjukdomsmanifestationerna.

Läkare och sjukvårdspersonal uppmuntras att registrera patienter med Gauchers sjukdom, inklusive de med kroniska neuronopatiska sjukdomsmanifestationer, i "ICGG Gaucher Registry". Patientdata samlas in anonymt i detta Register. Syftet med "ICGG Gaucher Registry" är att öka kunskaperna om Gauchers sjukdom och att utvärdera effekten av enzymsättningsbehandling, vilket slutligen leder till en säkrare och effektivare användning av Cerezyme.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under en timmes intravenösa infusioner av fyra doser (7,5, 15, 30, 60 E/kg) av imiglukeras uppnåddes jämvikt i enzymaktiviteten på 30 minuter. Efter infusion minskade enzymaktiviteten i plasma snabbt med en halveringstid som varierade mellan 3,6 och 10,4 minuter. Plasmaclearance var mellan 9,8 och 20,3 ml/min/kg (medelvärde \pm standardavvikelse $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Distributionsvolymen korrigerad för vikt var mellan 0,09 och 0,15 l/kg (medelvärde \pm standardavvikelse $0,12 \pm 0,02$ l/kg).

Dessa variabler tycks inte påverkas av dosstorlek eller infusionens varaktighet; emellertid studerades bara en eller två patienter för varje dosnivå och infusionshastighet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data inte visat någon speciell risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, enstaka och upprepad dostoxicitet samt genotoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol,
natriumcitrat (för att justera pH-värdet),
citronsyramonohydrat (för att justera pH-värdet),
polysorbat 80.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Öppnade injektionsflaskor:

3 år

UTSPÄDD LÖSNING:

Ur mikrobiologisk säkerhetssynpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska inte vara mer än 24 timmar vid 2°C–8°C och lösningen ska skyddas från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cerezyme levereras i 20 ml injektionsflaskor av typ I borosilikatglas (klart). Förslutningen består av en silikoniserad butylpropp med ett petsäkert lock som dras av.

För att ge tillräcklig volym för korrekt dosering är varje injektionsflaska utformad för att innehålla 0,6 ml extra.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 25 injektionsflaskor per kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska med Cerezyme är endast för engångsbruk.

Pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste rekonstitueras med vatten för injektionsvätskor, spädas med 0,9% natriumklorid för intravenöst bruk och sedan administreras som intravenös infusion.

Bestäm utifrån den enskilde patientens doseringsregim det antal injektionsflaskor som ska rekonstitueras och ta ut injektionsflaskorna ur kylskåpet.

Ibland kan små dosjusteringar göras för att undvika att kassera injektionsflaskor som endast delvis är använda. Dosen kan avrundas till närmaste hel injektionsflaska, förutsatt att den dos som administreras per månad förblir i stort sett oförändrad.

Använd aseptisk teknik

Rekonstituering

Rekonstituera varje injektionsflaska med 10,2 ml vatten för injektionsvätskor: undvik att tillsätta vatten för injektionsvätskor för häftigt, och blanda försiktigt, så att lösningen inte skummar. Den rekonstituerade volymen är 10,6 ml. Den rekonstituerade lösningens pH är ungefär 6,2.

Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare. Kontrollera att den rekonstituerade lösningen i varje flaska inte innehåller partiklar eller är missfärgad före ytterligare spädning. Använd inte injektionsflaskor som innehåller främmande partiklar eller har missfärgat innehåll. Späd injektionsflaskorna omedelbart efter rekonstituering och spara dem inte för senare användning.

Spädning

Den rekonstituerade lösningen innehåller 40 enheter imiglukeras per ml. Den beredda volymen gör att man kan dra upp exakt 10,0 ml (likvärdigt med 400 enheter) från varje injektionsflaska. Dra upp 10,0 ml från varje injektionsflaska och slå samman de uttagna volymerna. Späd sedan den sammanslagna mängden med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk till en total volym av 100 till 200 ml. Blanda infusionslösningen försiktigt.

Administrering

Den utspädda lösningen bör administreras genom ett lågproteinbindande in-linefilter på 0,2µm för att avlägsna eventuella proteinpartiklar. Detta medför ingen minskning av aktiviteten hos imiglukeras. Den utspädda lösningen bör administreras inom 3 timmar. Produkten spädd med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk bibehåller kemisk stabilitet om den förvaras i högst 24 timmar vid 2°C till 8°C i skydd mot ljus, men mikrobiologisk säkerhet beror på om rekonstituering och spädning utförts aseptiskt.

Cerezyme innehåller inga konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 november 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Utbildningsmaterial att användas när Cerezyme ges som infusion i hemmet består av följande:

- Instruktion för patienter med Gauchers sjukdom som får infusion i hemmet
- Instruktion för sjukvårdspersonal som behandlar patienter med Gauchers sjukdom

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG (1 INJEKTIONSFLASKA, 5 INJEKTIONSFLASKOR,
25 INJEKTIONSFLASKOR)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cerezyme 400 enheter Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
imiglukeras

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter imiglukeras.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, natriumcitrat, citronsyramonohydrat och polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
5 injektionsflaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
25 injektionsflaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänd lösning ska kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/053/003 1 injektionsflaska pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/97/053/004 5 injektionsflaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/97/053/005 25 injektionsflaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cerezyme 400 U

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT / INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cerezyme 400 enheter pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
imiglukeras

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter imiglukeras.

6. ÖVRIGT

Sanofi B.V. - NL

Förvaras i kylskåp

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren
Cerezyme 400 enheter pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Imiglukeras

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cerezyme är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Cerezyme.
3. Hur Cerezyme ges.
4. Eventuella biverkningar.
5. Hur Cerezyme ska förvaras.
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cerezyme är och vad det används för

Cerezyme innehåller den aktiva substansen imiglukeras och används för att behandla patienter som har en bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom typ 1 eller typ 3, och som visar följande tecken på sjukdomen: anemi (blodbrist), en tendens att blöda lätt (på grund av lågt antal trombocyter - en typ av blodcell), förstoring av mjälte eller lever, eller skelettsjukdom.

Personer med Gauchers sjukdom har låga nivåer av ett enzym som kallas surt β -glukosidas. Detta enzym hjälper kroppen att kontrollera nivåerna av glukosylceramid. Glukosylceramid är en naturlig substans i kroppen och består av socker och fett. Vid Gauchers sjukdom kan nivåerna av glukosylceramid bli för höga.

Cerezyme är ett konstgjort enzym som kallas imiglukeras. Det kan ersätta det naturliga enzymet surt β -glukosidas som saknas eller inte är tillräckligt aktivt hos patienter med Gauchers sjukdom.

Informationen i den här bipacksedeln gäller alla patientgrupper inklusive barn, tonåringar, vuxna och äldre.

2. Vad du behöver veta innan du använder Cerezyme

Använd inte Cerezyme

- om du är allergisk mot imiglukeras eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (se avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Cerezyme:

- om du behandlas med Cerezyme kan du få en allergisk reaktion medan du får läkemedlet eller strax efteråt. Om du får en sådan reaktion måste du **tala om det för läkaren omedelbart**. Läkaren kan testa om du har en allergisk reaktion mot imiglukeras.
- vissa patienter med Gauchers sjukdom har högt blodtryck i lungorna (pulmonell hypertoni). Orsaken kan vara okänd, eller det kan bero på hjärt-, lung- eller leverproblem. Det kan uppkomma vare sig patienten behandlas med Cerezyme eller inte. Om du lider av **andfåddhet** måste du dock tala om det för läkaren.

Andra läkemedel och Cerezyme

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Cerezyme får inte ges blandat med andra läkemedel i samma infusion (dropp).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Försiktig användning av Cerezyme under graviditet och amning rekommenderas.

Cerezyme innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 41 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 2 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Det administreras i 0,9 % natriumklorid intravenös lösning. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur Cerezyme ges

Anvisningar om korrekt användning

Cerezyme ges via ett dropp i en ven (genom intravenös infusion).

Det levereras som ett pulver vilket ska blandas med sterilt vatten innan det ges.

Cerezyme ska endast användas under övervakning av en läkare som är kunnig i behandlingen av Gauchers sjukdom. Din läkare kan rekommendera att du får behandling i hemmet, förutsatt att du uppfyller vissa kriterier. Kontakta läkaren om du vill få behandling i hemmet.

Din dos är specifik för just dig. Läkaren räknar ut dosen med utgångspunkt från hur svåra dina symtom är, och andra faktorer. Rekommenderad dos är 60 enheter/kg kroppsvikt en gång varannan vecka.

Läkaren kontrollerar noga hur du reagerar på behandlingen, och kan ändra dosen (höja eller sänka) tills han/hon finner den bästa dosen för att kontrollera dina symtom.

När läkaren har funnit rätt dos kommer han/hon ändå att kontrollera dina reaktioner för att vara säker på att du använder rätt dos. Detta kan ske var 6:e till 12:e månad.

Det finns ingen information om vilken effekt Cerezyme har på hjärnbaserade symtom hos patienter med kronisk neuronopatisk Gauchers sjukdom. Därför kan ingen speciell dosregim rekommenderas.

ICGG Gaucher Registry

Du kan be läkaren att registrera din patientinformation i "ICGG Gaucher Registry". Syftet med detta register är att öka förståelsen för Gauchers sjukdom och att kontrollera hur väl enzymsättningsterapi, som Cerezyme, fungerar. Detta bör leda till en förbättring av säkerhet och effekt vid användningen av Cerezyme. Dina patientdata registreras anonymt – ingen får veta att informationen handlar om dig.

Om du har använt för stor mängd av Cerezyme

Det har inte rapporterats några fall av överdoser av Cerezyme.

Om du har glömt att använda Cerezyme

Om du har missat en infusion, kontakta läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- andfåddhet
- hosta
- nässelutslag/lokal svullnad i huden eller inne i munnen eller svalget
- klåda
- hudutslag

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- yrsel
- huvudvärk
- en känsla av att huden pirrar, sticker, svider eller domnar
- ökad hjärtfrekvens
- blåaktig hud
- rodnad
- blodtrycksfall
- kräkning
- illamående
- magkramper
- diarré
- ledsmärta
- obehag vid infusionsstället
- sveda vid infusionsstället
- svullnad vid infusionsstället
- böld vid injektionsstället
- obehag i bröstet
- feber
- stelhet
- trötthet
- ryggvärk

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- allvarlig överkänslighetsreaktion

Vissa biverkningar sågs främst medan patienter fick läkemedlet eller strax efter. Dessa var klåda, rodnad, nässelutslag/lokal svullnad i huden eller inne i munnen eller svalget, obehag i bröstet, ökad hjärtfrekvens, blåaktig hud, andfåddhet, en känsla av att huden pirrar, sticker, svider eller domnar, blodtrycksfall och ryggvärk. Om du får något av dessa symtom, **informera din läkare omedelbart**. Du kanske behöver ytterligare läkemedel för att förhindra en allergisk reaktion (t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.* Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cerezyme ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor:

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C)

Utspädd lösning:

Cerezyme bör användas omedelbart efter blandning med sterilt vatten. Den blandade lösningen i injektionsflaskan kan inte sparas utan bör genast spädas i en infusionspåse; endast utspädd lösning kan sparas i upp till 24 timmar om den förvaras svalt (2°C–8°C) och mörkt.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imiglukeras. Imiglukeras är en modifierad form av det mänskliga enzymet surt β -glukosidas och framställs genom rekombinant DNA-teknik. En injektionsflaska innehåller 400 enheter imiglukeras. Efter beredning innehåller lösningen 40 enheter imiglukeras per ml.
- Övriga innehållsämnen är: mannitol, natriumcitrat, citronsyramonohydrat, polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cerezyme, 400 enheter, levereras som ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (i en förpackning med 1, 5 eller 25 injektionsflaskor). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Cerezyme tillhandahålls som ett vitt till benvitt pulver. Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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 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 ΑΕΒΕ
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 20 245 4000

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Denna bipacksedel ändrades senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning – beredning, spädning och administrering

Varje injektionsflaska med Cerezyme är endast för engångsbruk. Efter beredning innehåller varje injektionsflaska med Cerezyme 400 enheter imiglukeras i 10,0 ml (40 enheter per ml).

Bestäm utifrån den enskilde patientens doseringsregim det antal flaskor som ska rekonstitueras och ta ut flaskorna ur kylskåpet.

Använd aseptisk teknik***Rekonstituering***

Rekonstituera varje flaska med 10,2 ml vatten för injektionsvätskor: undvik att tillsätta vatten för injektionsvätskor för häftigt, och blanda försiktigt, så att lösningen inte skummar. Den rekonstituerade volymen är 10,6 ml. Den rekonstituerade lösningens pH är ungefär 6,2.

Efter beredning är det en klar, färglös vätska, fri från partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare. Kontrollera att den rekonstituerade lösningen i varje flaska inte innehåller partiklar eller är missfärgad före ytterligare spädning. Använd inte flaskor som innehåller främmande partiklar eller har missfärgat innehåll.

Späd flaskorna omedelbart efter rekonstituering och spara dem inte för senare användning.

Spädning

Den rekonstituerade lösningen innehåller 40 enheter imiglukeras per ml. Den beredda volymen gör att man kan dra upp exakt 10,0 ml (likvärdigt med 400 enheter) från varje injektionsflaska. Dra upp 10,0 ml från varje flaska och slå samman de uttagna volymerna. Späd sedan den sammanslagna mängden med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk till en total volym av 100 till 200 ml. Blanda infusionslösningen försiktigt.

Administrering

Den utspädda lösningen bör administreras genom ett lågproteinbindande in-linefilter på 0,2µm för att avlägsna eventuella proteinpartiklar. Detta medför ingen minskning av aktiviteten hos imiglukeras. Den utspädda lösningen bör administreras inom 3 timmar. Produkten spädd med 0,9% natriumkloridlösning för intravenöst bruk bibehåller kemisk stabilitet om den förvaras i högst 24 timmar vid +2°C och +8°C skyddat mot ljus, men mikrobiologisk säkerhet beror på om rekonstituering och spädning utförts aseptiskt.

Cerezyme innehåller inga konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.