KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CEREZYME 400 U/10 mL infüzyonluk konsantre çözelti için toz
Steril

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir CEREZYME flakonu 400 U* imigluseraz** içermektedir.

Sulandırılarak hazırlandıktan sonra, çözelti her mL'de 40 U (400 U/10 mL) imigluseraz içerir. Her flakon kullanımdan önce daha da seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6).

*Enzim birimi (U); 37°C'de, dakikada 1 mikromol para-nitrofenil β-D-glikopiranosid (pNP-Glc) sentetik substratının hidrolizini katalize eden enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır.

**İmigluseraz insan asid ß-glukosidaz'ın modifiye formu olup, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Çin Hamster Yumurtalık (CHO) hücre kültüründe makrofajları hedeflemek için mannoz modifikasyonu ile üretilmiştir.

Yardımcı Madde(ler):
Her bir flakon 41 mg sodyum içermektedir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz
CEREZYME beyaz ilakirli beyaz renkte bir tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CEREZYME (imigluseraz), non-nöronopatik (Tip 1) veya kronik nöronopatik (Tip 3) Gaucher hastalığı teşhisi konan hastalar ve bu hastalığın nörolojik belirtiler dışındaki bulgularını klinik olarak anlamlı şekilde gösterenlerin uzun dönem enzim replasman tedavisinde endikedir.

Gaucher hastalığının nörolojik olmayan belirtileri aşağıdaki durumların bir ya da daha fazlasını içermektedir:

- demir eksikliği gibi nedenlerin dışlandığı anemi
- trombositopeni
- D vitamini eksikliği gibi nedenlerin dışlandığı kemik hastalığı
- hepatomegali veya splenomegali

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Tedavi, Gaucher hastalığının tedavisi hakkında bilgisi olan doktorlar tarafından takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Gaucher hastalığının heterojenitesi ve multi sistemik tutulum göstermesi nedeniyle, dozaj hastalığın klinik bulgularının ayrıntılı değerlendirmesine dayanılarak her hasta için bireysel olarak belirlenmelidir. İlgili tüm klinik bulgular'a ait bireysel hasta cevapları iyi bilindiğinden, uygulamanın dozajı ve sıklığı tüm klinik bulgularda en iyi parametrelere ulaşacak şekilde belirlenmeli veya o ana kadar normalize olmayan parametrelerde iyileşme sağlanması hedeflenmelidir.

Farklı dozaj aralıklarının, hastalığın nörolojik olmayan belirtilerinin bir kısmına veya tümüne karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Başlangıç dozu olarak, iki haftada bir kez vücut ağırlığına göre 60 U/kg olarak verildiğinde, 6 aylık tedavi sonrasında hematolojik ve visseral parametrelerde iyileşme görülmüş ve devam eden kullanımın kemik hastalığındaki ilerlemeyi durdurduğu veya iyileştirdiği gösterilmiştir. 2 haftada bir kez vücut ağırlığına göre 15 U/kg gibi küçük dozların uygulanmasında, hematolojik parametrelerde ve organomegalilerde iyileşme gözlenirken, kemik parametrelerinde iyileşme görülmemiştir. Genellikle ve hasta için en uygun infüzyon sıklığı her 2 haftada birdir. Bu infüzyon sıklığı, en fazla klinik verinin varolduğu dozajdır.

<u>Uygulama Şekli:</u>

Rekonstitüsyon ve seyreltme sonrası hazırlanan çözelti intravenöz olarak uygulanmalıdır. CEREZYME'ın, ilk infüzyonundaki hızı kg başına dakikada 0.5 ünite'yi geçmeyecek şekilde uygulanmalıdır. Sonraki uygulamalardaki infüzyon hızı artırılabilinir ancak kg başına dakikada 1 ünite'yi geçmemelidir. İnfüzyon hızı artışı bir doktor gözetiminde gerçekleştirilmelidir.

CEREZYME'ın kronik nöronopatik Gaucher hastalarının nörolojik semptomlarındaki etkinliği henüz kanıtlanmamıştır ve bu belirtiler için özel bir doz önerilmemektedir. (bkz.Bölüm 5.1.)

Evde CEREZYME infüzyonu, infüzyonlarını iyi tolere eden hastalar için düşünüebilir. Hastanın evde infüzyon alma kararı, tedavi eden doktorun kararı ve tavsiyeleri sonucunda verilmelidir. CEREZYME infüzyonunun, evde hasta ya da hasta bakıcısı tarafından uygulanması, klinik ortamda bir sağlık çalışanı tarafından verilecek eğitimi gerektirmektedir. Hasta ya da hasta bakıcı, infüzyon tekniği ve tedavi ajandasının tutulması konusunda eğitilecektir. Hasta infüzyon sırasında advers etki ile karşılaştığında derhal infüzyonu durdurmalı ve bir sağlık çalışanına başvurmalıdır. Daha sonraki infüzyonların klinik ortamda yapılmasına gerek olabilir. Doz ve infüzyon hızı, evdeyken sabit kalmalı ve sağlık çalışanı gözetiminde olmadan değiştirilmemelidir.

Tıbbi ürünün, uygulamadan önceki hazırlama ve sulandırma talimatları için bkz. Bölüm 6.6.

Sağlık profesyonelleri, kronik nöronopatik belirtileri olan Gaucher hastaları da dahil olmak üzere hastalarını "ICGG Gaucher Registry"ye kaydetmeleri yönünde teşvik edilmektedir. (bkz. Bölüm 5.1)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/karaciğer yetmezliği
Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz önerisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon
Pediatrik popülasyon için herhangi bir doz önerisi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyon için herhangi bir doz önerisi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı şiddetli aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.4.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:
Eldeki veriler, ELİSA yöntemi ile yapılan taramalar sonucunda, tedavi gören hastaların yaklaşık % 15'inde tedavinin birinci yılı sonunda imigluseraza karşı immünglobulin G (IgG) antikorunun geliştiğini göstermektedir. IgG antikorlarının oluştuğu hastalarda antikorlar, çoğunlukla tedavinin ilk 6 ayı içerisinde gelişirken bu antikorların 12. aydan sonra ender olarak geliştiği gözlenmiştir. Tedavi yanıtının azaldığına dair şüphelenilen hastaların imigluseraza karşı IgG antikor gelişimi açısından düzenli aralıklarla takip edilmeleri önerilmektedir.

İmigluseraza karşı antikor geliştiren hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişme riski daha fazladır (bkz. Bölüm. 4.8.). Aşırı duyarlılığı düşündüren reaksiyon gelişen hastaların, imigluseraz antikorları açısından teste tabi tutulması önerilmektedir. Diğer intravenöz protein ürünlerinde olduğu gibi, şiddetli, alerjik-tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlar gelişebilir. Eğer böyle bir reaksiyon gelişirse, CEREZYME infüzyonunun derhal kesilmesi önerilmektedir ve uygun tıbbi tedaviye başlanmalıdır. Acil tedavi için güncel tıbbi standartlar dikkate alınmalıdır.

Ceredase'a (algluseraza) karşı aşırı duyarlılık semptomları gözlenen veya antikor geliştirmiş olan hastalara CEREZYME (imigluseraz) uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

İnfüzyon Kaynaklı Reaksiyonlar (IAR)

İmigluseraz ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem, kaşıntı, döküntü, ürtiker, göğüs rahatsızlığı, titreme, yorgunluk, infüzyon bölgesi yanması, infüzyon bölgesi rahatsızlığı, infüzyon bölgesi şişmesi, pireksi ve geçici hipertansiyon gibi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IAR) gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Cerezyme uygulamasından önce hastanın klinik durumu dikkatlice değerlendirilmelidir.

Antihistaminikler, antipiretikler ve/veya kortikosteroidler IAR'ları önlemek veya azaltmak için verilebilir. Ancak, ön tedavi sonrası hastalarda IAR'lar yine de ortaya çıkabilir. Eğer tedavi öncesi hafif veya orta düzeyde IAR'lar ortaya çıkarsa, infüzyon oranının düşürülmesi

veya geçici olarak durdurulması semptomları hafifletebilir. Şiddetli IAR'lar oluşursa, Cerezyme uygulamasının derhal durdurulması düşünülmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. Ciddi IAR'lar sonrası Cerezyme'in yeniden uygulanmasının faydaları ve riskleri değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Sodyum
Bu tıbbi ürün, Dünya Sağlık Örgütü tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının % 2'sine eşdeğer 1 mL başına 41 mg sodyum içerir. (bkz. Bölüm 6.6). Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

İzlenebilirlik
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CEREZYME ve diğer ilaçlar arasında hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gebe olmayı planlayan Gaucher hastalarında her gebelik için tedavinin risk-yarar değerlendirmesi gereklidir.

Daha önce tedavi almayan kadınların, gebe kalmadan önce ideal sağlık durumuna ulaşmaları amacıyla, tedaviye bu dönemde başlamalarının gerektiği yönünde önerilerde bulunulmalıdır. CEREZYME tedavisi alan kadınlarda tedavinin gebelik boyunca devam ettirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Dozun hastanın ihtiyaçlarına ve terapötik cevabına göre bireyselleştirilmesi amacıyla gebeliğin ve Gaucher hastalığının klinik belirtilerinin yakından izlenmesi gereklidir.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik döneminde altta yatan Gaucher hastalığının kontrol altına alınmasında CEREZYME kullanımının yararlı olduğunu gösteren 150 gebeden elde edilen sınırlı sayıda deneyim (birincil olarak spontan raporlama ve literatüre dayanan) bulunmaktadır. Ayrıca bu veriler düşük istatiksel kanıt bulunmasına rağmen, CEREZYME'ın fetüs üzerinde malformasyon yapıcı toksisiteye yol açmadığını göstermektedir. CEREZYME kullanımı veya altta yatan Gaucher hastalığıyla ilişkisi net olarak bilinmemekle birlikte nadir fetal ölümler bildirilmiştir.

CEREZYME'ın gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerine etkilerini değerlendirmek için hayvan çalışmaları yürütülmemiştir. CEREZYME'ın plasenta yoluyla gelişmekte olan fetüse geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gaucher hastalığı teşhisi konmuş gebeler, gebelik ve doğum sonrası dönemde hastalığın

etkilerinin arttığı bir dönem yaşayabilir. Bunlar iskeletle ilgili belirtiler, sitopeninin alevlenmesi, hemoraji ve transfüzyon ihtiyacında artma risklerinde artışı kapsamaktadır. Gebelik ve laktasyonun maternal kalsiyum dengesini etkilediği ve kemikte kalsiyum döngüsünü hızlandırdığı bilinmektedir. Bu durum Gaucher teşhisi konanlarda iskelet hastalığı bulgularının artmasında rol oynayabilir.

CEREZYME, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
İlacın etkin maddesinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak, muhtemelen enzim bebeğin gastrointestinal sisteminde sindirime uğramaktadır.

Laktasyon dönemi boyunca CEREZYME'ın dikkatli kullanımı önerilmektedir.

Üreme yeteneği (fertilite)
CEREZYME'ın üreme yeteneği üzerine etkileri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makina kullanma üzerine herhangi bir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi:
Advers ilaç reaksiyonları sistem organ sınıfına ve sıklığa göre (çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (≤ 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor))aşağıdaki tabloda listelenmiştir. Her bir sıklık gruplanması içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet derecesine göre sunulmaktadır.

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık reaksiyonları		Anafilaktik reaksiyonlar	
Sinir sistemi bozuklukları		Baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi		
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi, siyanoz		
Vasküler hastalıklar		Sıcak basması, hipotansiyon		Geçici hipertansiyon
Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal hastalıkları	Dispne ve öksürük			
Gastrointestinal		Bulantı, kusma, abdominal kramp, diyare		

hastalıklar				
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ürtiker / anjioödem, prürit, döküntü			
Kas iskelet ve hastalıkları		Artralji, sırt ağrısı		
Genel bozuklular ve uygulama bölgesinde görülen bozukluklar		İnfüzyon bölgesinde rahatsızlık, infüzyon bölgesi yanması, infüzyon bölgesi şişmesi, enjeksiyon bölgesinde steril apse, göğüs rahatsızlığı, ateş, sertlik ve yorgunluk		

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Aşırı duyarlılık (anafilaksi dâhil)

Aşırı duyarlılığa bağlı semptomlar, hastaların yaklaşık % 3'ünde bildirilmiştir. Parestezi, taşikardi, siyanoz, kızarma, hipotansiyon, dispne, öksürük, ürtiker/anjiyoödem, pruritus, döküntü, bel ağrısı ve göğüs rahatsızlığı gibi semptomlar infüzyon sırasında veya sonrasında kısa bir süre içerisinde ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.4.).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Imigluseraz ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem, pruritus, döküntü, ürtiker, göğüs rahatsızlığı, titreme, yorgunluk, infüzyon bölgesi yanması, infüzyon bölgesi rahatsızlığı, infüzyon bölgesi şişmesi, ateş ve geçici hipertansiyon gibi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IAR) gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli Advers Reaksiyonların Raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr: e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Hastalarda doz vücut ağırlığına göre 240 Ünite/kg'ye kadar kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Enzimler-imigluseraz (rekombinan makrofaj hedefli β-glikoserebrosidaz).

ATC kodu: A16AB02

Etki mekanizması
Gaucher hastalığı, bir lizozomal enzim olan asid β- glukosidaz eksikliği ile sonuçlanan nadir görülen, kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu enzim, hücre membranın'ın lipid yapısındaki anahtar rolündeki glikoseramidi glukoz ve seramide parçalar. Gaucher hastalığı olanlarda, glikoseramid yıkımının yetersiz olmasından dolayı, bu substrat makrofajlardaki (Gaucher hücresi) lizozomlarda büyük miktarlarda birikerek, yaygın sekonder patolojilere yol açar.

Gaucher hücreleri tipik olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ve bazen de akciğer, böbrek ve bağırsakta bulunur. Gaucher hastalığı, klinik olarak farklı fenotipik yelpaze sunar. En sık görülen bulgular hepatosplenomegali, trombositopeni, anemi ve iskelet patolojisidir. İskelet bozukluklukları Gaucher hastalığının en çok güçsüzleştiren ve sekel bırakan özelliğidir. Bu iskelet tutulumları kemik iliği tutulumu, osteonekroz, kemik ağrısı ve kemik krizi, osteopeni ve osteoporozi, patolojik kırıklar ve büyüme geriliğidir. Gaucher hastalığı, artan glukoz yapımı ve artan istirahat enerjisi tüketimi ile ilişkilidir ki bu yorgunluk ve kaşeksiye neden olur. Gaucher hastalığı olan hastalar ayrıca düşük dereceli inflamatuvar profile sahiptirler. Gaucher hastalığı ayrıca hiperimmünoglobulinemi, poliklonal gammopati, önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS) ve multipl myelom gibi immünglobulin anormaliklerinin riskinde artış ile ilişkilidir. Gaucher hastalığı doğal seyrinde, genelde zaman içinde çeşitli organlarda ortaya çıkan, geri dönüşümsüz komplikasyon riski göstermektedir. Gaucher hastalığının tutulumları yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Gaucher hastalığı artan morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir. Çocukluk çağında işaret ve semptomların ortaya çıkması halinde Gaucher hastalığı daha şiddetli görülmektedir. Gaucher hastalığı çocuklarda büyüme geriliği ve puberte gecikmesine neden olabilir.

Pulmoner hipertansiyon, Gaucher hastalığının bilinen bir komplikasyonudur. Splenektomi geçiren hastalarda pulmoner hipertansiyon riski yüksektir. CEREZYME tedavisi, birçok vakada splenektomi ihtiyacını azaltmakta ve CEREZYME ile erken tedavi pulmoner hipertansiyon riskini azaltmaktadır. Gaucher hastalığı tanısı sonrasında pulmoner hipertansiyonu tespit etmek açısından rutin taramalar önerilmektedir. Pulmoner hipertansiyon tespit edilen Gaucher hastaları, CEREZYME'ı yeterli dozda almalıdırlar.

Farmakodinamik Etkileri
İmigluseraz (makrofaj hedefli rekombinant asid beta glukosidaz), eksik enzim aktivitesinin yerini alarak glikoseramidi hidrolizler ve başlangıç patolojisini ve sekonder patolojiyi düzeltir. CEREZYME, dalak ve karaciğer boyutunu azaltır, trombositopeni ve anemiyi iyileştirir veya normalize eder, kemik mineral yoğunluğunu ve kemik iliği yükünü iyileştirir veya normalize eder ve kemik ağrısı ile kemik krizlerini azaltır veya ortadan kaldırır. CEREZYME istirahatte enerji tüketim oranını azaltır. CEREZYME, Gaucher hastalığındaki yaşam kalitesini zihinsel ve fiziksel açıdan iyileştirdiğini göstermiştir. CEREZYME, makrofajlardaki glikoseramid birikimini ve tedaviye cevabı gösteren, kitotriyosidaz biomarkerini azaltır. CEREZYME, çocuklarda normal pubertal gelişime erişilenebileceğini ve

büyümenin yakalanmasıyla, yetişkin dönemdeki normal boy ve kemik mineral yoğunluğuna ulaşılabileceğini göstermiştir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik
CEREZYME tedavisine cevabın hız ve kapsamı doza bağımlıdır. Genelde, hematoloji gibi hızlı döngüsü olan organ sistemleri, kemik gibi daha yavaş döngüsü olanlara kıyasla daha hızlı iyileşir.

Tip 1 Gaucher hastalığına sahip geniş bir hasta topluluğunun (n=528) ICGG Gaucher kayıt sistem analizinde, zaman ve doza bağımlı olarak CEREZYME'ın, iki haftada bir vücut ağırlığına göre 15, 30 ve 60 U/kg dozlarında, hematolojik ve viseral parametreler (trombosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, dalak ve karaciğer boyutu) gözlenmiştir. Vücut ağırlığına göre iki haftada bir 60 U/kg ile tedavi edilen hastalar, daha düşük doz alan hastalar ile karşılaştırıldığında daha hızlı iyileşme ve daha büyük bir maksimum tedavi etkisi göstermişlerdir.

Benzer bir şekilde, 342 hastada DXA yöntemi kullanılarak kemik mineral yoğunluğunun ICGG Gaucher kayıt sistem analizinde, 8 yıllık tedavi sonrasında iki haftada bir vücut ağırlığına göre 60 U/kg alanlar, iki haftada bir vücut ağırlığına göre 15 U/kg ile 30 U/kg alanlara göre, normal kemik mineral yoğunluğuna ulaşmışlardır (Wenstrup ve ark, 2007).

Kemik iliği yükü ≥ 6 olan ve 4 haftada bir ortalama vücut ağırlığına göre 80 U/kg ve 4 haftada bir ortalama vücut ağırlığına göre 30 U/kg tedavi edilen 2 hasta topluluğunda yapılan çalışmada, daha yüksek doz alan topluluktaki hastalar (% 33; n=22), 24 aylık CEREZYME tedavisi sonrasında diğer düşük doz alan topluluktaki hastalara (%10 ; n=13) göre skorda 2 puanlık azalma sağlamıştır. (de Fost ve ark., 2006).

CEREZYME ile 2 haftada bir vücut ağırlığına göre 60 U/kg ile tedavi sonrasında, 3 aydan sonra kemik ağrılarında iyileşme, 12 ay içinde kemik krizlerinde azalma ve 24 aylık tedavi sonrasında kemik mineral yoğunluğunda iyileşme gözlenmiştir. (Sims ve ark., 2008).

CEREZYME'ın mutad infüzyonu 2 haftada birdir (bkz.Bölüm 4.2.). 4 haftalık (Q4) idame tedavisi ile aynı kümülatif dozdaki iki haftalık (Q2) dozun idame tedavisi, stabil olan tip 1 Gaucher hastalarında araştırılmıştır. Hemoglobin, trombosit, karaciğer ve dalak boyutunun başlangıca göre değişimi, önceden belirlenmiş bir sonlanma noktasını içermekte; Gaucher hastalığının hematolojik ve viseral parametreler için elde edilen veya tahmini belirlenmiş tedavi hedefleri ek bir sonlanma noktası oluşturmaktadır. Belirtilen dozlarda tedavi alanlardan Q4'lerin % 62'si ve Q2'lerin % 81'i 24'ncü ayın sonunda belirlenmiş sonlanma noktasına ulaşmışlardır; aradaki fark istatistiksel olarak % 95 GA'ya (-0,357; 0,058) göre anlamlı değildi. Tedavi alanlardan Q4'lerin % 89'u ve Q2'lerin % 100'ü başlangıçtaki sonlanım noktasına ulaşmışlardır; aradaki fark istatistiksel olarak % 95 GA'ya (-0,231 ; 0,060) göre anlamlı değildi. Q4 infüzyon rejimi, bazı stabil olan tip 1 Gaucher yetişkin hastaları için belki bir tedavi seçeneği olabilir ancak klinik veriler bununla ilgili henüz sınırlıdır.

CEREZYME'ın hastalığın nörolojik belirtileri üzerine etkililiğini gösteren kontrollü klinik çalışma yürütülmemiştir. Dolayısıyla enzim replasman tedavisinin hastalığın nörolojik belirtilerinin üzerine etkisi konusunda kesin sonuca gidilmemiştir.

Doktorlar veya sağlık mesleği mensupları, kronik nöronopatik belirtileri olan Gaucher hastaları da dahil olmak üzere hastalarını "ICGG Gaucher Registry"ye kaydetmeleri için

teşvik edilmektedirler. Bu kayıtta hasta verileri isim belirtilmeksizin toplanmaktadır. "ICGG Gaucher Registry"nin amaçları; Gaucher hastalığının anlaşılabilirliğini artırmak ve enzim replasman tedavisinin etkinliğini değerlendirmek, sonuç olarak CEREZYME'ın güvenlilik ve etkililiğinin gelişmesine öncülük etmektir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Emilim:
I.V. infüzyon yolu ile uygulandığı için geçerli değildir.

Dağılım:
Ağırlığa bağlı düzeltilmiş dağılım hacmi ise 0,09 ile 0,15 L/kg (Ortalama±Standart Sapma; 0,12 ± 0,02 L/kg) arasında değişmektedir. Bu değişkenlerin doz veya infüzyon süresinden etkilenmediği düşünülmekle birlikte her doz düzeyi ve infüzyon hızında sadece 1 veya 2 hasta incelenmiştir.

İmigluserazın 4 dozunun (7,5, 15, 30, 60 U/kg) bir saat içinde intravenöz infüzyonu sırasında, kararlı durumdaki enzimatik aktiviteye 30 dakikada ulaşılmaktadır. İnfüzyonu takiben plazma enzimatik aktivitesi, 3,6 ile 10,4 dakika arası değişen yarı ömürle hızla düşmüştür. Plazma klerensi 9,8 ile 20,3 mL/dk/kg (Ortalama ± Standart Sapma; 14,5 ± 4 mL/dk/kg) arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon:
Geçerli değildir.

Eliminasyon:
Geçerli değildir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum
Geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik olmayan verilere göre güvenilirlik farmakolojisi, tek ve tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisite gibi rutin çalışmalar insanlara yönelik özel bir zararlı etkisi bulunmadığına işaret etmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol
Sodyum sitrat (pH ayarlanması için)
Sitrik asit monohidrat (pH ayarlanması için)
Polisorbat 80

6.2. Geçimsizlikler
Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
Raf Ömrü : 36 ay (açılmamış flakon)

Rekonstitüsyon sonrası raf ömrü :
Mikrobiyolojik güvenlilik açısından ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa,

kullanmadan önce saklanma ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 24 saatten fazla olmayacak şekilde, 2-8°C'de, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
2 – 8°C'de, buzdolabında saklayınız.
Sulandırılmış ilacın saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
CEREZYME, emniyet kilitli geçme kapağı olan, butil silikonize tıkaçlı ve Tip 1 borosilikat (şeffaf) cam'dan oluşan 20 mL'lik flakon şeklinde ambalajlanmıştır.

Her flakon yeterli hacmin tam olarak hazırlanmasının sağlanması amacıyla 0,6 mL fazla içerik oluşturacak şekilde tasarlanmıştır.

Ambalaj miktarı:
1 flakonluk ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Her bir flakon tek kullanımlıktır.

İnfüzyonluk konsantre çözelti için toz önce enjeksiyonluk su ile sulandırılır ve % 0,9'luk NaCl (I.V.) solüsyon ile seyreltilerek intravenöz infüzyon yolu ile uygulanır.

Hastanın uygulanacak dozaja göre kullanılacak flakon sayısı belirlenerek, flakonlar buzdolabından çıkarılır.

Bazı durumlarda, tamamı kullanılmamış flakon kalmaması amacıyla aylık uygulanan dozaj değişmemek şartı ile küçük doz ayarlamaları yapılabilir. Aylık uygulanan dozajın değişmemesi şartıyla, dozaj en yakın tam flakona yuvarlanabilir.

Aseptik teknik kullanılmalıdır.

Sulandırma
Her bir flakon 10,2 mL enjeksiyonluk su ile, toz ile birden bire karışmasını önlemek amacıyla yavaşça karıştırılarak ve köpük oluşmamasına dikkat edilerek sulandırılır. Elde edilen çözeltinin hacmi 10,6 mL, pH'ı ise yaklaşık 6.-2'dir.

Sulandırma sonrası berrak, renksiz ve yabancı madde içermeyen form alır. Sulandırılmış olan çözelti daha sonra seyreltilmelidir. Çözelti seyreltilmeden önce, her bir flakon yabancı maddeler ve renklenme açısından göz ile kontrol edilir. Renklenme olan veya opak partiküllerin görüldüğü flakonları kullanmayınız. Sulandırılmış flakonlar hemen seyreltilmeli ve daha sonra kullanım için saklanmamalıdır.

Seyreltme
Sulandırılmış çözelti her mL'sinde 40 U imigluseraz içermektedir. Sulandırılmış hacim her flakondan tam doz olan 10 mL'nin (400 U'ye eşit) çekilmesini sağlar. Her flakondan 10 mL çözelti alınıp çekilen çözeltiler birleştirilir. Daha sonra çözeltiler % 0,9 NaCl (I.V.i.v.) solüsyon ile total 100–200 mL'ye seyreltilir ve yavaşça karıştırılır.

Uygulama
Seyreltilmiş çözeltideki protein parçalarını uzaklaştırmak için, 0.2 mcm protein bağlayıcı

filtre kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu, imigluserazın etkinliğinde herhangi bir azalmaya sebep olmayacaktır. Seyreltilmiş çözeltinin 3 saat içinde uygulanması tavsiye edilmektedir. % 0.9 NaCl (I.V.) solüsyon ile seyreltilen ürün 2–8 °C'de ışıktan korunarak saklandığında 24 saat süresince kimyasal olarak stabildir. Fakat ürünün mikrobiyolojik güvenliği sulandırma ve seyreltme işlemlerinin aseptik olarak yapılmış olmasına bağlıdır.

CEREZYME herhangi bir koruyucu içermemektedir. Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
121/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 22.01.2007
Son ruhsat yenileme tarihi: 18.03.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ