

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cerezyme 400 Units Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten* Imiglucerase**.

Nach dem Auflösen enthält die Lösung 40 Einheiten (etwa 1,0 mg) Imiglucerase pro ml (400 Einheiten/10 ml). Jede Durchstechflasche muss vor Gebrauch weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

* Eine Enzymeinheit (E) ist die Menge Enzym, die die Hydrolyse von 1 Mikromol des synthetischen Substrats para-Nitrophenyl- β -D-Glucopyranosid (pNP-GLc) in einer Minute bei 37 °C katalysiert.

** Imiglucerase ist eine modifizierte Form von humaner saurer β -Glukozerebrosidase und wird durch rekombinante DNA-Technologie mittels einer Zellkultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) mit Mannose-Modifizierung für das Targeting von Makrophagen produziert.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 41 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Cerezyme ist ein weißes bis weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cerezyme (Imiglucerase) ist für die langfristige Enzymsubstitutionstherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher-Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen Manifestationen der Krankheit bestimmt.

Die nicht neurologischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit umfassen eines oder mehrere der folgenden Symptome:

- Anämie nach Ausschluss anderer Ursachen, z. B. Eisenmangel
- Thrombozytopenie
- Knochenerkrankung nach Ausschluss anderer Ursachen, z. B. Vitamin-D-Mangel
- Hepatomegalie oder Splenomegalie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Krankheitsmanagement sollte von einem Arzt überwacht werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist.

Dosierung

Wegen der Heterogenität und der multisystemischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit sollte die Dosis auf der Basis einer gründlichen Untersuchung aller klinischen Manifestationen individuell für jeden Patienten bestimmt werden. Sobald das individuelle Ansprechen für alle relevanten klinischen Manifestationen hinreichend gesichert ist, können Dosierung und Infusionsintervall mit dem Ziel angepasst werden, um entweder bereits erreichte Therapieziele aufrechtzuerhalten oder die klinischen Parameter, die sich noch nicht normalisiert haben, zu verbessern.

Verschiedene Dosierungsschemata haben sich als wirksam für einige oder alle der nicht neurologischen Manifestationen der Erkrankung erwiesen. Initialdosen von 60 E/kg Körpergewicht alle 2 Wochen haben innerhalb eines Behandlungszeitraums von 6 Monaten zu einer Besserung der hämatologischen und der viszeralen Parameter geführt, und die Dauertherapie mit dieser Dosierung hat entweder die Knochenkrankung gebessert oder deren Progression aufgehalten. Es hat sich gezeigt, dass bereits Dosen von nur 15 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche die hämatologischen Parameter und die Organomegalie bessern, jedoch nicht die Knochenparameter. Das übliche Infusionsintervall ist einmal alle zwei Wochen; für dieses Infusionsintervall liegen die meisten Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es ist keine Dosisanpassung für Kinder und Jugendliche erforderlich.

Die Wirkung von Cerezyme auf die neurologischen Symptome von Patienten mit chronisch neuronopathischer Gaucher-Krankheit wurde noch nicht nachgewiesen, so dass für diese Manifestationen kein spezielles Dosierschema empfohlen werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Nach dem Auflösen und Verdünnen wird das Präparat durch intravenöse Infusion verabreicht. Bei den ersten Infusionen sollte Cerezyme mit einer Rate von nicht mehr als 0,5 Einheiten je Kilogramm Körpergewicht pro Minute verabreicht werden. Bei nachfolgenden Infusionen kann die Infusionsrate erhöht werden, sie sollte jedoch 1 Einheit je Kilogramm Körpergewicht pro Minute nicht überschreiten. Erhöhungen der Infusionsrate sollten unter Aufsicht eines Arztes erfolgen.

Patienten können Cerezyme-Infusionen zu Hause erhalten, wenn sie ihre Infusionen über mehrere Monate hinweg gut vertragen. Die Entscheidung, ob Infusionen zu Hause verabreicht werden sollen, bedarf entsprechender Evaluierung und Empfehlung des behandelnden Arztes. Für die Verabreichung von Cerezyme-Infusionen zu Hause durch den Patienten oder Pflegepersonal ist die Schulung durch medizinisches Fachpersonal in einem klinischen Umfeld erforderlich. Der Patient oder das Pflegepersonal werden in der Verabreichung von Infusionen und dem Führen eines Behandlungsprotokolls geschult. Wenn während der Infusion unerwünschte Ereignisse auftreten, muss der Patient unverzüglich **die Infusion stoppen und** sich an medizinisches Fachpersonal wenden. Die nächsten Infusionen sollten in einem klinischen Umfeld verabreicht werden. Dosierung und Infusionsrate müssen bei der Verabreichung zu Hause konstant bleiben und dürfen nicht ohne Beaufsichtigung durch medizinisches Fachpersonal geändert werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Ärzte oder weiteres medizinisches Fachpersonal werden aufgefordert, Gaucher-Patienten, und zwar auch diejenigen Patienten mit chronisch neuronopathischen Manifestationen der Erkrankung, im „ICGG-Gaucher-Register“ zu registrieren (siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Die bisherigen Daten unter Verwendung eines ELISA-Tests, gefolgt von einer Bestätigung dienenden Radioimmunpräzipitations-Assay, deuten darauf hin, dass im ersten Jahr der Therapie bei etwa 15 % der behandelten Patienten IgG-Antikörper gegen Imiglucerase gebildet werden. Dabei zeigt sich, dass bei Patienten, die IgG-Antikörper entwickeln, dies meist innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate geschieht und dass die Bildung von Antikörpern gegen Cerezyme nach mehr als 12-monatiger Therapie selten ist. Patienten, bei denen der Verdacht besteht, dass sie vermindert auf die Behandlung ansprechen, sollten in regelmäßigen Abständen auf die Bildung von IgG-Antikörpern gegen Imiglucerase überwacht werden.

Patienten mit Antikörpern gegen Imiglucerase haben ein höheres Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.8). Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion, wird eine nachfolgende Prüfung auf Antikörper gegen Imiglucerase empfohlen. Wie bei jedem intravenösen Eiweißprodukt sind schwere allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich, sie treten allerdings nur selten auf. Wenn solche Reaktionen auftreten, sollte die Infusion von Cerezyme sofort unterbrochen werden und eine angemessene medizinische Behandlung sollte eingeleitet werden. Die aktuellen medizinischen Standards für Notfallbehandlung sind zu beachten.

Die Verabreichung von Cerezyme (Imiglucerase) bei Patienten, die Antikörper oder Symptome einer Überempfindlichkeit gegen Ceredase (Alglucerase) entwickelt haben, sollte mit Vorsicht durchgeführt werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 41 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Es wird in isotonischer Natriumchloridlösung intravenös verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es stehen begrenzte Erfahrungen aus 150 Schwangerschaften (basierend zum Großteil auf spontanen Berichten und Literaturhinweisen) zur Verfügung, die den Schluss nahe legen, dass Cerezyme auch in der Schwangerschaft bei der Behandlung der Gaucher-Krankheit erfolgreich sein kann. Des Weiteren ergeben sich aus diesen Daten keine Hinweise auf ein missbildendes Toxizitätspotential durch Cerezyme für den Fetus, trotz der begrenzten statistischen Nachweise. Über intrauterinen Fruchttod wurde selten berichtet. Unklar ist, ob dies ursächlich auf den Einsatz von Cerezyme oder die Gaucher-Krankheit zurückzuführen ist.

Zur Beurteilung der Wirkung von Cerezyme auf die Schwangerschaft, die Entwicklung von Embryo/Fetus, den Geburtsvorgang und die postnatale Entwicklung wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Es ist zurzeit noch unbekannt, ob Cerezyme über die Plazenta in den sich entwickelnden Fetus gelangt.

Bei schwangeren Patientinnen mit Gaucher-Krankheit und bei Patientinnen, die schwanger werden möchten, ist für jede Schwangerschaft eine Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich der Behandlung erforderlich. Bei Patientinnen mit Gaucher-Krankheit, die schwanger werden, kann sich im Verlauf der Schwangerschaft und des Wochenbetts eine Phase erhöhter Krankheitsaktivität einstellen. Damit verbunden ist ein erhöhtes Risiko von Knochenkomplikationen, einer Verstärkung der Zytopenie, Blutungen und eines erhöhten Bluttransfusionsbedarfs. Es ist bekannt, dass Schwangerschaft und Stillzeit eine erhöhte Belastung im Calcium-Stoffwechsel der Mutter darstellen und damit den Knochenabbau beschleunigen. Dies kann eine Zunahme der Knochenkomplikation als Teil der Gaucher-Krankheit zur Folge haben.

Behandlungsnaiven Frauen sollte geraten werden, vor der Empfängnis eine Therapie in Betracht zu ziehen, um einen optimalen Gesundheitszustand zu erreichen. Bei Frauen, die mit Cerezyme behandelt wurden, sollte eine Fortsetzung der Therapie während der gesamten Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Schwangerschaft und der klinischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit ist für die individuelle Dosiseinstellung gemäß dem Bedarf der Patientin und der Beurteilung des Therapieerfolges erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieser aktive Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass das Enzym im Magen-Darm-Trakt des Kindes verdaut wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cerezyme hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit (häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) in der Tabelle unten aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie*	
Herzerkrankungen		Tachykardie*, Zyanose*	
Gefäßerkrankungen		Flush*, Hypotonie*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe*, Husten*		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Übelkeit, Bauchkrämpfe, Durchfall	
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensibilitätsreaktionen		Anaphylaktoide Reaktionen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria/Angioödem*, Pruritus*, Ausschlag*		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Beschwerden an der Infusionsstelle, brennendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, steriler Abszess an der Injektionsstelle, Engegefühl in der Brust*, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit	

Anzeichen einer Überempfindlichkeit (in der obenstehenden Tabelle mit * markiert) wurden insgesamt bei etwa 3 % der Patienten beobachtet. Diese Anzeichen traten während oder kurz nach der Infusion auf. Diese Symptome sprechen generell auf eine Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden an. Den Patienten sollte empfohlen werden, beim Auftreten dieser Symptome die Infusion abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet. Bei Patienten wurden Dosierungen bis zu 240 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche angewendet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzyme – Imiglucerase (rekombinante, makrophagengängige, β -Glukozerebrosidase), ATC-Code: A16AB02.

Wirkmechanismus

Die Gaucher-Krankheit ist eine seltene rezessiv vererbte Stoffwechselstörung, die aus einem Mangel des lysosomalen Enzyms saure β -Glukozerebrosidase herrührt. Dieses Enzym spaltet Glukosylceramid, eine wesentliche Komponente der Lipidstruktur von Zellmembranen, in Glukose und Ceramid auf. Bei Personen, die unter der Gaucher-Krankheit leiden, ist der Glukozerebrosid-Abbau mangelhaft, was zur Ansammlung von großen Mengen dieses Substrats innerhalb der Lysosomen von Makrophagen (als „Gaucher-Zellen“ bezeichnet) führt und wiederum komplexe sekundäre Pathologien zur Folge hat.

Gaucher-Zellen finden sich typischerweise in der Leber, in der Milz und im Knochenmark, gelegentlich aber auch in der Lunge, in der Niere und im Darm. Klinisch stellt die Gaucher-Krankheit ein heterogenes phänotypisches Spektrum dar. Zu den häufigsten Manifestationen der Krankheit gehören Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie, Anämie und Skelettpathologien. Die Skelettveränderungen sind häufig die am stärksten beeinträchtigenden und behindernden Manifestationen der Gaucher-Krankheit. Diese Skelettmanifestationen sind Knochenmarkinfiltration, Osteonekrose, Knochenschmerzen und Knochenkrisen, Osteopenie und Osteoporose, pathologische Frakturen und Wachstumsstörungen. Die Gaucher-Krankheit wird mit einem erhöhten Glukoseverbrauch und einem erhöhten Energieumsatz im Ruhezustand in Zusammenhang gebracht, was zu Müdigkeit und Kachexie beitragen kann. Patienten, die an der Gaucher-Krankheit leiden, können außerdem ein niedriggradiges Entzündungsprofil aufweisen. Darüber hinaus wurde die Gaucher-Krankheit mit einem erhöhten Risiko von Immunoglobulinanomalien wie z. B. Hyperimmunoglobulinämie, polyklonale Gammopathie, monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz (MGUS) und multiplem Myelom in Verbindung gebracht. Der natürliche Verlauf der Gaucher-Krankheit weist im Allgemeinen eine Progression mit dem Risiko von irreversiblen Komplikationen auf, die im Laufe der Zeit in verschiedenen Organen entstehen. Die klinischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit können die Lebensqualität beeinträchtigen. Die Gaucher-Krankheit steht mit einer erhöhten Morbidität und einer früheren Mortalität in Zusammenhang. In der Kindheit auftretende Anzeichen und Symptome stellen typischerweise eine schwerere Form der Gaucher-Krankheit dar. Bei Kindern kann die Gaucher-Krankheit zu Wachstumsverzögerung und verspäteter Pubertät führen.

Pulmonale Hypertonie ist eine bekannte Komplikation der Gaucher-Krankheit. Bei Patienten, die sich einer Splenektomie unterzogen haben, besteht ein erhöhtes Risiko von pulmonaler Hypertonie. Durch eine Cerezyme-Therapie verringert sich in den meisten Fällen die Notwendigkeit einer Splenektomie und eine frühzeitige Behandlung mit Cerezyme wurde mit einem verminderten Risiko von pulmonaler Hypertonie in Zusammenhang gebracht. Nach der Diagnose der Gaucher-Krankheit und im Verlauf wird die routinemäßige Untersuchung zur Feststellung einer pulmonalen Hypertonie empfohlen. Patienten mit diagnostizierter pulmonaler Hypertonie sollten angemessene Cerezyme-Dosen erhalten, um eine Kontrolle der zugrunde liegenden Gaucher-Krankheit sicherzustellen, und auf die Notwendigkeit zusätzlicher spezifischer Behandlungen von pulmonaler Hypertonie untersucht werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Imiglucerase (rekombinante makrophagengängige saure β -Glukozerebrosidase) ersetzt die mangelnde Enzymaktivität, indem es Glukozerebrosid hydrolysiert und so die ursächliche Pathophysiologie korrigiert sowie sekundäre Pathologien verhindert. Cerezyme verkleinert die Größe von Milz und Leber, verbessert oder normalisiert die Thrombozytopenie und Anämie, verbessert oder normalisiert die Knochendichte und Knochenmarkinfiltration und vermindert oder beseitigt Knochenschmerzen und Knochenkrisen. Cerezyme reduziert den Energieumsatz im Ruhezustand. Cerezyme verbessert bei der Gaucher-Krankheit nachweislich die mentalen und körperlichen Aspekte der Lebensqualität. Cerezyme verringert Chitotriosidase, einen Biomarker für die Ansammlung von Glukozerebrosid in Makrophagen und das Ansprechen auf die Behandlung. Bei Kindern hat Cerezyme nachweislich eine normale pubertäre Entwicklung und Normalisierung des Wachstums herbeigeführt, was eine normale Körpergröße und Knochendichte im Erwachsenenalter zur Folge hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Geschwindigkeit und Umfang des Ansprechens auf die Behandlung mit Cerezyme sind dosisabhängig. Im Allgemeinen können Verbesserungen in Organsystemen mit einer schnelleren Umsatzrate wie z. B. dem hämatologischen System deutlich rascher beobachtet werden als in Systemen mit langsamerem Umsatz wie z. B. den Knochen.

In einer Analyse des ICGG-Gaucher-Registers an einer großen Kohorte von Patienten ($n = 528$) mit der Gaucher-Krankheit Typ 1 wurde ein zeit- und dosisabhängiger Effekt von Cerezyme bei hämatologischen und viszerale Parametern (Thrombozytenzahl, Hämoglobin-Konzentration, Milz- und Lebertvolumen) innerhalb des Dosisbereichs von 15, 30 und 60 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche beobachtet. Patienten, die mit 60 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche behandelt wurden, wiesen eine raschere Verbesserung und einen größeren maximalen Therapieeffekt im Vergleich zu Patienten, die niedrigere Dosen erhielten, auf.

In ähnlicher Weise wurde in einer vom ICGG-Gaucher-Register durchgeführten Analyse der Knochendichte mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) bei 342 Patienten nach 8-jähriger Behandlung eine normale Knochendichte bei einer Cerezyme-Dosis von 60 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche, nicht aber bei niedrigeren Dosen von 15 und 30 U/kg Körpergewicht jede zweite Woche erreicht (Wenstrup et al., 2007).

In einer Studie an 2 Kohorten von Patienten, die mit einer medianen Dosis von 80 E/kg Körpergewicht jede vierte Woche und einer medianen Dosis von 30 E/kg Körpergewicht jede vierte Woche behandelt wurden, erreichten unter den Patienten mit einem „Bone Marrow Burden Score“ (BMB-Score) ≥ 6 mehr Patienten in der Kohorte mit der höheren Dosierung (33 %; $n = 22$) eine Abnahme des BMB-Scores um 2 Punkte nach 24-monatiger Behandlung mit Cerezyme als in der Kohorte mit der niedrigen Dosierung (10 %; $n = 13$) (de Fost et al., 2006).

Bei der Behandlung mit Cerezyme in einer Dosis von 60 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche zeigten sich schon nach 3 Monaten eine Verbesserung bei Knochenschmerzen, innerhalb von 12 Monaten eine Abnahme von Knochenkrisen und nach 24 Monaten der Behandlung eine Verbesserung der Knochendichte (Sims et al., 2008).

Das übliche Infusionsintervall ist 2-wöchentlich (siehe Abschnitt 4.2). Ein 4-wöchentlicher Infusionsrhythmus (Q4) mit derselben kumulativen Dosis wie die 2-wöchentliche Dosis (Q2) wurde bei erwachsenen Patienten mit stabiler Gaucher-Krankheit des Typs I untersucht. Die Änderungen hinsichtlich Hämoglobin, Thrombozyten, Leber- und Milzvolumen, Knochenkrisen und Knochenmarkinfiltration im Vergleich zum Ausgangswert stellten den definierten, kombinierten Endpunkt („composite endpoint“) dar; das Erreichen oder die Stabilisierung von bereits erreichten Therapiezielen für die hämatologischen und viszerale Parameter stellten einen weiteren Endpunkt dar. Dreiundsechzig Prozent der mit dem Q4-Regime behandelten Patienten und 81 % der mit dem Q2-Regime behandelten Patienten erreichten den kombinierten Endpunkt nach 24 Monaten; die Unterschiede, basierend auf dem 95 %-Konfidenzintervall (-0,357, 0,058), sind statistisch nicht signifikant. Neunundachtzig Prozent der mit dem Q4-Regime behandelten Patienten und 100 % der

mit dem Q2-Regime behandelten Patienten erreichten den zielorientierten therapeutischen Endpunkt; die Unterschiede, basierend auf dem 95 %-Konfidenzintervall (-0,231, 0,060), sind statistisch nicht signifikant. Ein 4-wöchentliches Infusionsintervall (Q4) stellt eine mögliche Therapieoption für Patienten mit stabiler Gaucher-Erkrankung Typ I dar, allerdings sind die klinischen Daten begrenzt.

Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Cerezyme für die neurologischen Manifestationen der Erkrankung durchgeführt. Daher können keine Schlüsse über die Wirkung der Enzymsubstitutionstherapie auf die neurologischen Manifestationen der Erkrankung gezogen werden.

Ärzte oder weiteres medizinisches Fachpersonal werden aufgefordert, Gaucher-Patienten, und zwar auch diejenigen Patienten mit chronisch neuronopathischen Manifestationen der Erkrankung, im „ICGG-Gaucher-Register“ zu registrieren. In diesem Register werden die Patientendaten anonym gesammelt. Die Ziele des „ICGG-Gaucher-Registers“ bestehen darin, ein besseres Verständnis der Gaucher-Krankheit zu erzielen und die Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie zu beurteilen, mit dem letztlichen Ziel einer Verbesserung der sicheren und wirkungsvollen Anwendung von Cerezyme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei intravenöser Infusion von vier Dosen Imiglucerase über eine Stunde (7,5, 15, 30, 60 E/kg) wurde die Steady-State-Enzymaktivität nach 30 Minuten erreicht. Nach der Infusion nahm die Enzymaktivität im Plasma mit einer Halbwertszeit von 3,6 bis 10,4 Minuten rasch ab. Die Plasma-Clearance lag im Bereich von 9,8 bis 20,3 ml/min/kg (Mittelwert \pm SD: $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Das gewichtskorrigierte Verteilungsvolumen lag im Bereich von 0,09 bis 0,15 l/kg (Mittelwert \pm SD: $0,12 \pm 0,02$ l/kg). Diese Variablen scheinen unabhängig von der Dosis und der Infusionsdauer zu sein. Es wurden allerdings nur ein oder zwei Patienten pro Dosierungsstufe und Infusionsrate untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol,
Natriumcitrat (zur Einstellung des pH-Werts),
Citronensäure-Monohydrat (zur Einstellung des pH-Werts),
Polysorbat 80.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen:
3 Jahre.

Verdünnte Lösung:

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn eine sofortige Verwendung nicht erfolgt, ist der Anwender für die Aufbewahrung und die Bedingungen vor der Verwendung verantwortlich. Die Lösung darf nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cerezyme wird in 20 ml Durchstechflaschen aus Borosilikatglas Typ I (klar) geliefert. Der Verschluss besteht aus einem silikonisierten Butyl-Stopfen mit Flip-off-Sicherheitsschnappdeckel.

Um genügend Volumen für eine genaue Entnahme zur Verfügung zu stellen, enthält jede Durchstechflasche ein Mehrvolumen von 0,6 ml.

Packungsgrößen: 1, 5 oder 25 Durchstechflaschen pro Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Cerezyme ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit Wasser für Injektionszwecke aufgelöst, mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt und dann intravenös infundiert werden.

Entsprechend der individuellen Dosis wird die benötigte Anzahl der Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank genommen.

Kleinere Dosisanpassungen können gelegentlich erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll. Die Dosis kann zur nächsten vollen Durchstechflasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt.

Aseptische Zubereitung

Rekonstitution

Den Inhalt jeder Durchstechflasche mit 10,2 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen. Das Wasser nicht zu stark einspritzen und durch vorsichtiges Mischen eine Schaumbildung vermeiden. Das Lösungsvolumen beträgt 10,6 ml; der pH-Wert der zubereiteten Lösung liegt bei etwa 6,2.

Nach dem Auflösen erhält man eine klare, farblose Flüssigkeit, die keine Fremdkörper enthält. Die erhaltene Lösung muss weiter verdünnt werden. Vor der weiteren Verdünnung soll die Lösung in jeder Durchstechflasche visuell auf Fremdpartikel und Verfärbung geprüft werden.

Durchstechflaschen mit Lösungen, die Fremdpartikel enthalten oder verfärbt sind, dürfen nicht verwendet werden. Nach dem Auflösen das Konzentrat sofort verdünnen und nicht für eine spätere Verwendung aufbewahren.

Verdünnung

Nach dem Auflösen enthält die Lösung 40 Einheiten Imiglucerase pro ml. Das rekonstituierte Volumen ermöglicht eine genaue Entnahme von 10,0 ml (entsprechend 400 Einheiten) aus jeder Durchstechflasche. Aus jeder Durchstechflasche 10,0 ml entnehmen und im Infusionsbehältnis vereinigen. Danach die Lösung mit ausreichend isotonischer Natriumchloridlösung verdünnen, so dass ein Gesamtvolumen von 100 bis 200 ml erreicht wird. Die Infusionslösung vorsichtig mischen.

Verabreichung

Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung durch einen 0,2-µm-Leitungsfiter (In-line-Filter) mit niedriger Proteinbindungsaffinität zu infundieren, um etwaige Proteinpartikel herauszufiltern. Die Imiglucerase-Aktivität wird dadurch nicht beeinflusst. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung innerhalb von 3 Stunden zu verabreichen. Die mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnte Lösung bleibt chemisch stabil, wenn sie vor Licht geschützt bei 2 °C bis 8 °C bis zu 24 Stunden aufbewahrt wird; die mikrobiologische Sicherheit hängt aber von der aseptischen Durchführung des AuflöSENS und Verdünnens ab.

Cerezyme enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. November 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Resilience US, Inc., 500 Soldiers Field Road, Allston, MA 02134, USA

Lonza Biologics Inc., 101 International Drive, Portsmouth, NH 03801, USA

Genzyme Corporation, 8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, USA

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste), und allen künftigen Aktualisierungen, festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Schulungsmaterialien zur Anwendung von Cerezyme als Heiminfusion, bestehend aus:

- Leitfaden für Patienten mit Morbus Gaucher, die eine Heiminfusion erhalten;
- Leitfaden für medizinische Fachkräfte, die Patienten mit Morbus Gaucher behandeln.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

(1 DURCHSTECHFLASCHE, 5 DURCHSTECHFLASCHEN, 25 DURCHSTECHFLASCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cerezyme 400 Units Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Imiglucerase

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Imiglucerase.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat und Polysorbat 80

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
5 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
25 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Reste nicht verwendeter Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/97/053/003 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/97/053/004 5 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/97/053/005 25 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Cerezyme 400 U

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT/DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Cerezyme 400 Units Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Imiglucerase

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Imiglucerase.

6. WEITERE ANGABEN

Sanofi B.V. – NL

Im Kühlschrank lagern.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Cerezyme 400 Units Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Imiglucerase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Cerezyme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cerezyme beachten?
3. Wie ist Cerezyme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cerezyme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Cerezyme und wofür wird es angewendet?

Cerezyme enthält den Wirkstoff Imiglucerase und wird zur Behandlung von Patienten mit einer bestätigten Diagnose der Gaucher-Krankheit Typ 1 oder Typ 3 mit folgenden Krankheitszeichen angewendet: Anämie (geringe Anzahl roter Blutkörperchen), Blutungsneigung (aufgrund einer geringen Anzahl von Blutplättchen, einer bestimmten Art von Blutzellen), Vergrößerung von Milz oder Leber oder eine Knochenerkrankung.

Patienten mit Gaucher-Krankheit haben niedrige Konzentrationen eines Enzyms namens saure β -Glukozerebrosidase. Dieses Enzym hilft dem Körper bei der Kontrolle der Glukozerebrosid-Konzentrationen. Glukozerebrosid ist eine natürliche Körpersubstanz aus Zucker und Fett. Bei der Gaucher-Krankheit können die Glukozerebrosid-Konzentrationen zu stark ansteigen.

Cerezyme ist ein künstliches Enzym, namens Imiglucerase, das das natürliche Enzym saure β -Glukozerebrosidase bei Patienten mit Gaucher-Krankheit, bei denen dieses Enzym fehlt oder nicht aktiv genug ist, ersetzen kann.

Die Angaben in dieser Packungsbeilage gelten für alle Patientengruppen, einschließlich Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen und älterer Menschen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cerezyme beachten?

Cerezyme darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Imiglucerase oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cerezyme anwenden.

- Wenn Sie mit Cerezyme behandelt werden, kann während der Anwendung des Arzneimittels oder kurz danach eine allergische Reaktion auftreten. Wenn bei Ihnen eine solche Reaktion auftritt, sollten Sie **umgehend Ihren Arzt verständigen**. Ihr Arzt kann durch einen Test feststellen, ob bei Ihnen eine allergische Reaktion gegen Imiglucerase vorliegt.
- Einige Patienten, die an der Gaucher-Krankheit leiden, können einen erhöhten Blutdruck in der Lunge haben (pulmonale Hypertonie). Die Ursache dafür kann unbekannt sein oder auf Herz-, Lungen- oder Leberprobleme zurückzuführen sein. Sie kann auch dann auftreten, wenn der Patient nicht mit Cerezyme behandelt wird. Falls bei Ihnen aber **Atemnot** auftritt, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt

Anwendung von Cerezyme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Cerezyme sollte nicht im Gemisch mit anderen Arzneimitteln in derselben Infusion (Tropf) angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Ein vorsichtiger Einsatz von Cerezyme während der Schwangerschaft und der Stillzeit wird empfohlen.

Cerezyme enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 41 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Es wird in isotonischer Natriumchloridlösung angewendet. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Cerezyme anzuwenden?

Hinweise für die Anwendung

Cerezyme wird über einen Tropf in eine Vene gegeben (durch intravenöse Infusion).

Das Arzneimittel liegt in Form eines Pulvers vor, das vor der Anwendung mit sterilem Wasser gemischt wird.

Cerezyme darf nur unter Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der über Kenntnisse in der Behandlung der Gaucher-Krankheit verfügt. Ihr Arzt kann eine Behandlung zu Hause befürworten, wenn Sie bestimmte Kriterien erfüllen. Setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie die Behandlung zu Hause erhalten möchten.

Ihre Dosis wird für Sie individuell festgelegt. Ihr Arzt wird Ihre Dosis je nach Schwere Ihrer Symptome und anhand von anderen Faktoren festlegen. Die empfohlene Dosis beträgt 60 Einheiten/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen.

Ihr Arzt wird genau überprüfen, wie Sie auf die Therapie ansprechen und kann eine Dosisanpassung (nach oben oder unten) vornehmen, bis er die beste Dosis zur Kontrolle Ihrer Symptome gefunden hat.

Auch wenn diese Dosis feststeht, wird Ihr Arzt weiterhin überprüfen, wie Sie auf die Therapie ansprechen, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Dosis verwenden. Diese Überprüfungen können alle 6 bis 12 Monate stattfinden.

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von Cerezyme auf die Gehirnsymptome von Patienten mit chronisch neuronopathischer Gaucher-Krankheit vor. Deshalb kann auch kein spezielles Dosierschema empfohlen werden.

Das ICGG-Gaucher-Register

Sie können Ihren Arzt bitten, Ihre Patientendaten im „ICGG-Gaucher-Register“ zu registrieren. Die Ziele dieses Registers bestehen darin, das Verständnis der Gaucher-Krankheit zu verbessern und die Wirksamkeit einer Enzymsubstitutionstherapie wie Cerezyme zu beurteilen. Dies dient letztlich dem Ziel einer Verbesserung der sicheren und wirksamen Anwendung von Cerezyme. Ihre Patientendaten werden anonym erfasst – niemand kann erkennen, dass es sich um Ihre Informationen handelt.

Wenn Sie eine größere Menge von Cerezyme angewendet haben, als Sie sollten

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Wenn Sie die Anwendung von Cerezyme vergessen haben

Wenn Sie eine Infusion vergessen haben, setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Atemlosigkeit
- Husten
- Nesselausschlag/lokalisierte Schwellung der Haut oder Schleimhaut in Mund oder Hals
- Juckreiz
- Hautausschlag

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Kribbeln, Stechen, Brennen oder Taubheitsgefühl der Haut
- Beschleunigte Herzfrequenz
- Bläuliche Haut
- Hitzewallungen
- Sinken des Blutdrucks
- Erbrechen
- Übelkeit
- Bauchkrämpfe
- Durchfall
- Gelenkschmerzen
- Beschwerden an der Infusionsstelle
- Brennen an der Infusionsstelle
- Schwellung an der Infusionsstelle
- Steriler Abszess an der Injektionsstelle
- Brustbeschwerden
- Fieber
- Rigor
- Müdigkeit
- Rückenschmerzen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Anaphylaktoide Reaktionen

Einige Nebenwirkungen wurden primär während der Anwendung des Arzneimittels oder kurz danach beobachtet. Dazu zählten Juckreiz, Hitzewallungen, Nesselausschlag/lokalisierte Schwellung der Haut oder Schleimhaut in Mund oder Hals, Brustbeschwerden, beschleunigte Herzfrequenz, bläuliche Haut, Atemlosigkeit, Kribbeln, Stechen, Brennen oder Taubheitsgefühl der Haut, Sinken des Blutdrucks und Rückenschmerzen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, **informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt**. Es kann sein, dass Sie weitere Arzneimittel benötigen, um eine allergische Reaktion zu verhindern (z. B. Antihistaminika und/oder Kortikosteroide).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist Cerezyme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Verdünnte Lösung:

Es wird empfohlen, Cerezyme unmittelbar nach dem Mischen mit sterilem Wasser zu verwenden. Die gemischte Lösung in der Durchstechflasche darf nicht aufbewahrt werden. Sie muss sofort in einem Infusionsbeutel verdünnt werden; nur die verdünnte Lösung kann bis zu 24 Stunden an einem kühlen (2 °C–8 °C), dunklen Ort aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Cerezyme enthält

- Der Wirkstoff ist: Imiglucerase. Imiglucerase ist eine modifizierte Form des menschlichen Enzyms saure β -Glukozerebrosidase, die mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wurde. Eine Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Imiglucerase. Nach dem Auflösen enthält die Lösung 40 Einheiten Imiglucerase pro ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Mannitol, Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat und Polysorbat 80.

Wie Cerezyme aussieht und Inhalt der Packung

Cerezyme 400 Units wird als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert (in einer Durchstechflasche; Packungsgrößen 1, 5 oder 25). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Cerezyme wird als weißes bis weißliches Pulver geliefert. Nach dem Auflösen erhält man eine klare, farblose Flüssigkeit, die keine Fremdkörper enthält. Die zubereitete Lösung muss weiter verdünnt werden.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел: +359 (0)2 4942 480

Malta

Sanofi S.r.l.

+39 02 39394275

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Polska

Sanofi sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

United Kingdom

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

<-----

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Gebrauchsinformation – Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung

Jede Durchstechflasche Cerezyme dient nur zum einmaligen Gebrauch. Nach dem Auflösen enthält jede Durchstechflasche Cerezyme 400 Einheiten Imiglucerase in 10,0 ml (40 Einheiten pro ml).

Entsprechend der individuellen Dosis wird die benötigte Anzahl der Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank genommen.

Aseptische Zubereitung

Rekonstitution

Den Inhalt jeder Durchstechflasche mit 10,2 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen; das Wasser nicht zu stark einspritzen und durch vorsichtiges Mischen eine Schaumbildung vermeiden. Das Lösungsvolumen beträgt 10,6 ml; der pH-Wert der zubereiteten Lösung liegt bei etwa 6,2.

Nach dem Auflösen erhält man eine klare, farblose Flüssigkeit, die keine Fremdkörper enthält. Die erhaltene Lösung muss weiter verdünnt werden. Vor der weiteren Verdünnung sollte die Lösung in jeder Durchstechflasche visuell auf Fremdpartikel und Verfärbungen geprüft werden.

Durchstechflaschen mit Lösungen, die Fremdpartikel enthalten oder verfärbt sind, dürfen nicht verwendet werden. Nach dem Auflösen das Konzentrat sofort verdünnen und nicht für eine spätere Verwendung aufbewahren.

Verdünnung

Nach dem Auflösen enthält die Lösung 40 Einheiten Imiglucerase pro ml. Das rekonstituierte Volumen ermöglicht eine genaue Entnahme von 10,0 ml (entsprechend 400 Einheiten) aus jeder Durchstechflasche. Aus jeder Durchstechflasche 10,0 ml entnehmen und im Infusionsbehältnis vereinigen. Danach die Lösung mit ausreichend isotonischer Natriumchloridlösung verdünnen, so dass ein Gesamtvolumen von 100 bis 200 ml erreicht wird. Die Infusionslösung vorsichtig mischen.

Verabreichung

Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung durch einen 0,2-µm-LeitungsfILTER (In-line-Filter) mit niedriger Proteinbindungsaffinität zu infundieren, um etwaige Proteinpartikel herauszufiltern. Die Imiglucerase-Aktivität wird dadurch nicht beeinflusst. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung innerhalb von 3 Stunden zu verabreichen. Die mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnte Lösung bleibt chemisch stabil, wenn sie vor Licht geschützt bei 2 °C bis 8 °C bis zu 24 Stunden aufbewahrt wird; die mikrobiologische Sicherheit hängt aber von der aseptischen Durchführung des AuflöSENS und Verdünnens ab.

Cerezyme enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.