# Инструкция
## по медицинскому применению препарата
## ЦЕРЕЗИМ® (CEREZYME®)

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** ЦЕРЕЗИМ®

**Международное непатентованное название:** имиглюцераза

**Лекарственная форма**:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

Каждый флакон содержит:

*Активный ингредиент:* имиглюцераза** 200 ЕД или 400 ЕД*.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, натрия цитрата дигидрат, лимонной кислоты моногидрат, полисорбат 80.

* ЕД обозначает количество фермента, которое катализирует гидролиз 1 микромоля синтетического субстрата пара-нитрофенил β-D-глюкопиранозида (pNP-Glc) за 1 минуту при температуре 37°C.

** модифицированная форма глюкоцереброзидазы, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии.

**Описание:**

Лиофилизированный порошок или лиофилизат белого или почти белого цвета.

**Описание восстановленного раствора:**

Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

**Фармакотерапевтическая группа**: фермент-имиглюцераза

АТХ код: A16AB02

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Имиглюцераза (рекомбинантная макрофаг-нацеленная β-глюкоцереброзидаза) катализирует гидролиз глюколипида - глюкоцереброзида, до глюкозы и церамида, путем нормальной деградации мембранных липидов.

В основном, глюкоцереброзид образуется в результате гематопоэтического обмена клеток. Болезнь Гоше характеризуется функциональной недостаточностью ферментной активности β-глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению липида глюкоцереброзида в тканевых макрофагах, которые переполняются этим липидом и носят название “клетки Гоше”.

Клетки Гоше обычно обнаруживаются в печени, селезёнке и костном мозге и, иногда, также в лёгких, почках и кишечнике. Ко вторичным гематологическим проявлениям заболевания относятся тяжелая анемия и тромбоцитопения в сочетании с характерной для болезни Гоше прогрессирующей гепатоспленомегалией. Наиболее распространенными и, зачастую, наиболее истощающими и инвалидизирующими последствиями болезни Гоше являются скелетные осложнения. К возможным скелетным осложнениям

относятся остеонекроз, остеопения с вторичными патологическими переломами, недостаточность ремоделирования, остеосклероз и костные кризы.

Контролируемых клинических исследований эффективности препарата в отношении неврологических проявлений заболевания не проводилось. Поэтому заключений об эффектах ферменто-заместительной терапии в отношении неврологических проявлений заболевания не имеется.

**Фармакокинетика**

В результате внутривенных инфузий 4 доз имиглюцеразы (7.5, 15, 30, 60 ЕД/кг массы тела) в течение 1 часа, устойчивая ферментная активность достигалась к 30 минуте. После инфузии ферментная активность в плазме быстро снижалась с периодом полувыведения от 3,6 до 10,4 минут. Плазменный клиренс варьировал от 9,8 до 20,3 мл/мин/кг (среднее значение ± стандартное отклонение, 14,5 ± 4,0 мл/мин/кг). Объем распределения в пересчете на вес пациента, колебался от 0,09 до 0,15 л/кг (среднее значение ± стандартное отклонение, 0,12 ± 0,02 л/кг). Вероятно, эти показатели не зависят от дозы или продолжительности инфузии, однако, каждую дозу и скорость инфузии изучали только у 1 или 2 пациентов.

**Показания к применению**

Для длительной ферменто-заместительной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейронопатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями), у которых имеются

клинически значимые не неврологические проявления данного заболевания.

К не неврологическим проявлениям болезни Гоше относятся один или более из следующих симптомов:

- анемия (после исключения других причин, таких, как дефицит железа)
- тромбоцитопения
- костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D)
- гепатомегалия или спленомегалия

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному ингредиенту или другим компонентам препарата.

**С осторожностью**

Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам, у которых наблюдается образование антител или симптомов повышенной чувствительности к Цередазе (альглюцеразе).

**Применение при беременности и лактации**

Достаточных данных о применении имиглюцеразы у беременных женщин нет. Церезим® не должен применяться у беременных женщин, кроме случаев явной необходимости (при четких показаниях и анализе соотношения польза / риск для матери и плода).

Не известно, выделяется ли имиглюцераза с молоком, поэтому при применении препарата кормящим матерям следует соблюдать осторожность.

**Способ применения и дозы**

Для внутривенной инфузии.

Каждый флакон препарата предназначен только для однократного применения.

После восстановления и разведения (см. инструкцию по восстановлению и разведению препарата), препарат вводят путем внутривенных инфузий в течение 1-2 часов. Альтернативно, подходящую дозу можно вводить со скоростью, не превышающей 1 ЕД/кг массы тела в минуту.

Вследствие гетерогенности и мультисистемной природы болезни Гоше, режим дозирования должен быть индивидуальным для каждого пациента и должен основываться на всесторонней оценке клинических проявлений заболевания.

Различные режимы дозирования продемонстрировали эффективность в отношении некоторых или всех не неврологических проявлений заболевания. Применение начальных доз 60 ЕД/кг массы тела однократно каждые 2 недели продемонстрировало улучшение гематологических и висцеральных параметров в течение 6 месяцев терапии, а продолжение лечения приводило к приостановлению прогрессирования или уменьшало выраженность костных поражений.

Применение доз ниже 2,5 ЕД/кг массы тела три раза в неделю или однократное введение 15 ЕД/кг массы тела каждые 2 недели

продемонстрировало улучшение гематологических показателей и органомегалии, но не влияло на параметры костной системы.

Обычно используемая и наиболее удобная для пациента частота проведения инфузий составляет один раз в две недели; большинство данных представлено именно в отношении этой частоты проведения инфузий.

Необходимо регулярно оценивать реакцию пациентов на лечение и корректировать применяемые дозы (увеличивать или снижать) на основании всесторонней оценки реакции пациента в отношении всех клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения и стабилизации индивидуальной реакции пациента на лечение (в отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания), может быть проведена коррекция дозы для продолжения эффективного лечения, при условии продолжения тщательного наблюдения за реакцией пациента на лечение и общим состоянием его здоровья. Обычно интервалы между контрольными обследованиями пациента составляют от 6 до 12 месяцев.

Исследований эффективности препарата в отношении неврологических симптомов у пациентов с хроническими нейронопатическими проявлениями болезни Гоше не проводилось, поэтому специальный режим дозирования для лечения этих проявлений не установлен.

Инструкция по восстановлению и разведению препарата

Лиофилизат восстанавливают водой для инъекций с последующим разведением с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенных инъекций и затем вводят путем внутривенной инфузии. На основании индивидуального для больного режима

дозирования, необходимо определить число флаконов, содержимое которых должно быть восстановлено, и достать их из холодильника. В некоторых случаях допускается небольшое изменение дозы во избежание неполного использования содержимого флаконов. Дозы могут округляться до наиболее близкой величины, соответствующей числу полных флаконов, но так, чтобы ежемесячно вводимая доза существенно не изменялась.

Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях.

*Восстановление*

Содержимое каждого флакона восстанавливают добавлением 5,1 мл (для дозировки 200 ЕД) или 10,2 мл (для дозировки 400 ЕД) воды для инъекций, избегая введения воды для инъекций сильной струёй, после чего осторожно перемешивают раствор, не допуская образования пены. Объем восстановленного раствора составляет 5,3 мл (для дозировки 200 ЕД) или 10,6 мл (для дозировки 400 ЕД), а pH восстановленного раствора - приблизительно 6.1.

Восстановленный раствор должен быть прозрачным, безцветным и не должен содержать посторонних частиц. После восстановления необходимо сразу же развести содержимое флаконов.

Перед разведением необходимо провести визуальный осмотр восстановленного раствора на наличие посторонних частиц и изменение цвета. Не использовать флаконы при наличии в полученном растворе посторонних частиц или при изменении цвета раствора!

*Разведение*

Восстановленный раствор содержит 40 ЕД имиглюцеразы в 1 мл (200 ЕД/5 мл или 400 ЕД/10 мл). Извлекаемый объем

восстановленного раствора из каждого флакона составляет 5,0 мл (для дозировки 200 ЕД) или 10,0 мл (для дозировки 400 ЕД). В зависимости от предписанной дозы, извлеченные объемы восстановленного раствора из нескольких флаконов соответствующей дозировки объединяют и разводят 0,9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объёма 100 - 200 мл. Полученный раствор осторожно перемешивают.

**Побочное действие**

Ниже представлены нежелательные реакции, классифицированные по системам органов и частоте возникновения (частые: от ≥ 1/100 до < 1/10 и редкие: от ≥ 1/1000 до < 1/100). В каждой группе нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения степени их выраженности.

| | | |
|---|---|---|
| Со стороны центральной и периферической нервной системы | Редко | Головокружение, головная боль, парестезия |
| Со стороны сердца | Редко | Тахикардия, цианоз |
| Со стороны сосудистой системы | Редко | Приливы, гипотензия |
| Со стороны дыхательной системы | Часто | Респираторные симптомы |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта | Редко | Рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки | Часто | Крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь |

| | | |
|---|---|---|
| Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Редко | Артралгия |
| Общие расстройства и нежелательные реакции в месте введения препарата | Редко | Чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцес в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости |

У небольшого числа пациентов сообщалось о возникновении нежелательных эффектов, связанных со способом введения препарата: дискомфорт, зуд, жжение, отек или стерильный абсцесс в месте венопункции.

Приблизительно у 3% пациентов сообщалось о предположительных реакциях повышенной чувствительности. Подобные симптомы появлялись во время проведения инфузии или же вскоре после ее окончания; они включали в себя зуд, приливы, крапивницу/ангионевротический отек, дискомфорт в области грудной клетки, тахикардию, цианоз, респираторные симптомы и парестезию. Редко сообщалось о развитии гипотензии, ассоциируемой с повышенной чувствительностью. При возникновении подобных симптомов пациентам следует прекратить инфузию препарата и обратиться к лечащему врачу. Обычно при возникновении подобных симптомов назначают антигистаминные и /или кортикостероидные препараты.

**Передозировка**

Не сообщалось о случаях передозировки препарата.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействий**

Исследований взаимодействия препарата не проводилось. Поэтому препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

**Особые указания**

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения болезни Гоше.

Желательно, чтобы врач или медицинские работники регистрировали пациентов с болезнью Гоше, включая пациентов с хроническими нейронопатическими проявлениями заболевания, в «ИЦГГ Регистр Гоше».

Препарат содержит натрий и вводится после разведения 0,9% раствором хлорида натрия. После восстановления раствор содержит 0,62 ммоль натрия (200 ЕД/5 мл) или 1,24 ммоль натрия (400 ЕД/10 мл). Эту информацию необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с котролируемым потреблением натрия.

Разведенный раствор рекомендуется вводить больному сразу или не позднее 3 часов после его приготовления. Разведенный раствор препарата 0,9 %-ным раствором натрия хлорида сохраняет свою химическую стабильность в течение 24 часов при хранении при температуре 2°С - 8°С в защищенном от света месте, однако, микробиологическая безопасность зависит от соблюдения

асептических условий при восстановлении и разведении препарата. Препарат не содержит консервантов.

Весь неиспользованный препарат и остаточные материалы должны быть уничтожены в соответствии с требованиями местных инструкций.

Гиперчувствительность

Полученные на настоящий момент данные свидетельствуют о том, что в течение первого года терапии IgG антитела к имиглюцеразе образуются приблизительно у 15% пациентов, получающих терапию. Предполагают, что формирование IgG антител у таких пациентов вероятнее всего происходит в течение первых 6-ти месяцев терапии, и что после 12 месяцев терапии антитела к Церезиму® образуются редко. В связи с этим рекомендуется проводить периодический мониторинг формирования IgG антител к имиглюцеразе у пациентов с подозреваемым снижением реакции на лечение.

У пациентов, имеющих антитела к Церезиму® (имиглюцераза) существует более высокий риск развития реакций повышенной чувствительности (см. раздел "Побочное действие"). Если у пациента развиваются предполагаемые реакции повышенной чувствительности, рекомендуется провести исследование на наличие антител к имиглюцеразе. Как и при применении других протеинсодержащих препаратов, возможно развитие тяжелых реакций повышенной чувствительности аллергического типа. При возникновении таких реакций следует немедленно прекратить инфузию препарата и предпринять соответствующие меры.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия является известным осложнением болезни Гоше. Легочная гипертензия наблюдается у пациентов, как получающих, так и не получающих ферменто-заместительную терапию. Какой-либо взаимосвязи развития легочной гипертензии с ферменто-заместительной терапией не установлено. Пациентов с респираторными симптомами необходимо обследовать на наличие легочной гипертензии.

Терапевтическую эффективность следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Стандартно рекомендуемый мониторинг улучшения состояния при проведении терапии с применением имиглюцеразы включает в себя измерение уровня гемоглобина и тромбоцитов каждые 3 месяца, оценку размера селезенки и печени (КТ или МРТ) каждые 12 месяцев, МРТ всей бедренной кости, рентген бедренной кости и позвоночника, проведение денситометрии каждые 12 месяцев, а также определение метаболических биомаркеров, таких как хитотриозидаза, каждые 3 месяца.

Принимая во внимание степень выраженности болезни Гоше до начала лечения, симптоматику и возраст пациента, по усмотрению лечащего врача может потребоваться дополнительный мониторинг.

При достижении терапевтических целей и после тщательной оценки со стороны лечащего врача, частота мониторинга может быть уменьшена

**Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами**

Церезим® не влияет или несущественно влияет на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами.

**Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 200 ЕД или 400 ЕД во флаконах из стекла типа I, емкостью 20 мл, закрывающихся пробкой из силиконизированного бутила и алюминиевой крышкой, на которую надет пластиковый колпачок марки «FLIP OFF». Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре 2°С - 8°С (в холодильнике).

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Фирма-производитель**

| | |
|---|---|
| Джензайм Лтд., | Genzyme Ltd. |
| Холлэндс Роуд 37, Хаверхилл | Hollands Road 37, |
| Суффолк CB9 8PU, | Haverhill Suffolk CB9 8PU |
| Великобритания | United Kingdom |

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства.

Адрес Представительства ООО «Джензайм СиИИ ГмбХ» в РФ:

119334, г. Москва, ул. Косыгина, 15, офис 604-606

тел.: (495) 939-85-20, факс: (495) 939-80-56

И.о.Главы представительства

ООО «Джензайм СиИИ ГмбХ» в РФ Д.В. Беляков

И.о.Директора ИДКЭДС А.Н.Васильев