МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ 013386/01- 270415
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Церезим®

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 200 ЕД и 400 ЕД

Джензайм Корпорейшн, США
Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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. ** Имиглюцераза – это модифицированная форма кислой β –

Старая редакция	Новая редакция
клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии.	глюкозидазы человека, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами.
Фармакологические свойства **Фармакодинамика** Имиглюцераза (рекомбинантная макрофаг-нацеленная (ß-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 (ß - 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	**Фармакологические свойства** **Фармакодинамика** Болезнь Гоше – редкое аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, вызванное недостаточностью лизосомального фермента - кислой β-глюкозидазы. Этот фермент катализирует реакцию гидролиза глюкозилцерамида, ключевого компонента липидной структуры клеточных мембран, до глюкозы и церамида. У пациентов с болезнью Гоше происходит недостаточный распад глюкозилцерамида, что приводит к накоплению большого количества данного субстрата в лизосомах макрофагов (они называются «клетками Гоше»), вследствие чего возникают распространенные вторичные патологические изменения. Клетки Гоше обычно обнаруживаются в печени, селезенке и костном мозге, иногда - в легких, почках и кишечнике. С клинической точки зрения, болезнь Гоше характеризуется гетерогенным фенотипическим спектром. Наиболее частыми проявлениями заболевания являются гепатоспленомегалия,

Старая редакция	Новая редакция
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 ферментозаместительной терапии в отношении неврологических проявлений заболевания не имеется.	тромбоцитопения, анемия и патологические изменения костной ткани. Эти изменения часто являются наиболее инвалидизирующими проявлениями болезни Гоше. Они включают: инфильтрацию костного мозга, остеонекроз, боль в костях и костные кризы, остеопению и остеопороз, патологические переломы и нарушение роста костей. Болезнь Гоше связана с повышенной продукцией глюкозы и повышенной степенью энергетических затрат в покое, что может вносить вклад в появление повышенной утомляемости и развитие кахексии. У пациентов с болезнью Гоше также могут быть слабо выраженные воспалительные изменения. Кроме того, болезнь Гоше связана с повышенным риском развития диспротеинемии в форме гипергаммаглобулинемии, поликлональной гаммапатии, моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии и миеломной болезни. Как правило, течение болезни Гоше характеризуется прогрессированием с риском развития необратимых осложнений, с течением времени появляющихся со стороны различных органов. Клинические проявления болезни Гоше могут неблагоприятно сказываться на качестве жизни. Болезнь Гоше характеризуется проблемой повышенной заболеваемости и ранней смертности. При появлении признаков и симптомов в детском возрасте, как правило, заболевание протекает

Старая редакция	Новая редакция
	тяжелее. У детей болезнь Гоше может привести к задержке роста и полового развития. Имиглюцераза (рекомбинантная макрофаг-таргетированная β-глюкозидаза) замещает недостаток фермента, гидролизуя глюкозилцерамид, таким образом купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Церезим приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшение или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. Церезим снижает степень энергетических затрат в покое. Было показано, что он улучшает как ментальные, так и физические характеристики качества жизни пациентов с болезнью Гоше. Церезим снижает уровень хитотриозидазы - биомаркера накопления глюкозилцерамида в макрофагах и ответа на проводимую терапию. При применении у детей Церезим приводит к нормальному половому развитию и наверстыванию роста, что во взрослом возрасте проявляется нормальным ростом и нормальной минеральной плотностью костной ткани. Скорость и степень выраженности реакции на лечение Церезимом зависит от дозы. Как

Старая редакция	Новая редакция
	правило, улучшения со стороны систем органов быстрее появляются в системах с более высокой скоростью метаболизма, например, - со стороны системы крови, по сравнению с теми, где этот процесс происходит медленнее, - как, например, костная ткань. В регистре пациентов с болезнью Гоше Объединенной международной груп-пы по изучению болезни Гоше (ICGG) анализ большой группы пациентов (n=528) с болезнью Гоше 1 типа показал эффект Церезима, зависимый от времени и дозы, в отношении гематологических и висцеральных проявлений (число тромбоцитов, концентрация гемоглобина, размер печени и селезенки) в дозах, составлявших 15, 30 и 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели. Пациенты, получавшие 60 ЕД/кг раз в 2 недели продемонстрировали более быстрое улучшение и наибольший максимальный эффект лечения по сравнению с пациентами, получавшими более низкие дозы. Сходным образом, в регистре пациентов с болезнью Гоше (ICGG) анализ минеральной плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) показал, что у 342 пациентов после 8 лет терапии был достигнут нормальный уровень минеральной плотности костной ткани при

Старая редакция	Новая редакция
	применении дозы Церезима, равной 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели, но этого не было отмечено при более низких дозах – 15 и 30 ЕД/кг однократно раз в 2 недели (Wenstrup и др., 2007). В исследовании по оценке 2 групп пациентов, получавших средние дозы в 80 ЕД/кг и 30 ЕД/кг раз в 4 недели, среди пациентов, степень инфильтрации костного мозга ≥ 6, у большего числа в группе с более высокой дозой (33%; n=22) было достигнуто снижение инфильтрации на 2 балла после 24 месяцев терапии Церезимом по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу (10%; n=13) (de Fost и др., 2006). Терапия Церезимом в дозе 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели привела к снижению выраженности болей в спине по прошествии 3 месяцев, в течение 12 месяцев уменьшилась выраженность костных кризов, а минеральная плотность костной ткани улучшилась в течение 24 месяцев терапии (Sims и др., 2008). Врачам и медицинским работникам рекомендуется регистрировать пациентов с болезнью Гоше, включая тех, у которых были отмечены хронические нейропатические проявления данного заболевания, в регистре пациентов с болезнью Гоше Объединенной международной группы по изучению болезни Гоше (ICGG). В данном

Старая редакция	Новая редакция
	регистре собраны анонимные данные по пациентам. Целью создания регистра пациентов с болезнью Гоше (ICGG) было улучшение понимания болезни Гоше и оценка эффективности ферментозаместительной терапии, в конечном итоге являясь предпосылкой повышения безопасности и эффективности применения Церезима.
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.	**Влияние на фертильность, применение при беременности и в период грудного вскармливания** Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей (главным образом основанных на спонтанных сообщениях и литературных данных) свидетельствует о том, что применение Церезима помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. Кроме того, эти данные не подтвердили наличия токсического действия Церезима на плод, вызывающего мальформации, хотя статистических данных было мало. Сообщения о гибели плода поступали редко и точно неизвестно, были ли эти случаи связаны с применением Церезима, или обусловлены наличием болезни Гоше. Доклинических исследований на животных в отношении оценки влияния Церезима на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие не

Старая редакция	Новая редакция
	проводилось. Нет сведений о том, проникает ли Церезим через плаценту к развивающемуся плоду. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. У забеременевших пациенток с болезнью Гоше может возникнуть период повышения активности заболевания во время беременности и в послеродовой период, что проявляется повышенным риском развития изменений со стороны костей, обострением цитопении, кровотечениями и повышением необходимости в гемотрансфузии. Как известно, беременность и грудное вскармливание оказывают стрессовое влияние на обмен кальция у матери и ускоряют процесс ремоделирования костной ткани. Это может вносить вклад в степень выраженности костных изменений при болезни Гоше. Женщинам, не получавшим лечения, необходимо порекомендовать рассмотреть вопрос о начале терапии до зачатия с целью достижения оптимального уровня общего состояния. У женщин, получающих Церезим, должен быть рассмотрен вопрос о продолжении терапии на протяжении всей беременности. Для индивидуального подбора дозы в соответствии с потребностями пациентки и ее реакцией на

Старая редакция	Новая редакция
	лечение необходим тщательный контроль течения беременности и клинических проявлений болезни Гоше. Нет данных о том, проникает ли действующее вещество препарата в грудное молоко или нет, однако, вероятнее всего данный фермент все-таки поступает в желудочно-кишечный тракт ребенка.
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	**Способ применения и дозы** Для внутривенной инфузии. Каждый флакон Церезима предназначен только для однократного применения. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Церезим необходимо вводить со скоростью, не превышающей 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника. Инфузию Церезима можно проводить в домашних условиях у пациентов, у которых отмечалась хорошая реакция на введение препарата в течение нескольких месяцев. Решение о возможности введения препарата дома принимается после получения соответствующей оценки и рекомендаций лечащего врача. Инфузия Церезима самим пациентом или лицом, осуществляющим уход, требует подготовки, проводимой медицинским работником в условиях

Старая редакция	Новая редакция
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	клиники. Пациенту или лицу, осуществляющему за ним уход, объясняется техника проведения инфузии и необходимость ведения дневника. Пациентам, у которых появились нежелательные явления в ходе инфузии, необходимо немедленно **прекратить инфузию** и обратиться за медицинской помощью. Для последующих инфузий могут потребоваться условия клиники. Доза и частота инфузий не должны изменяться при проведении их дома, а также не должны изменяться без наблюдения медицинского работника. Вследствие гетерогенности и мультисистемной природы болезни Гоше режим дозирования должен быть индивидуальным для каждого пациента и основываться на всесторонней оценке клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения индивидуальной реакции пациента на лечение (в отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания) может быть проведена коррекция дозы и частоты введения препарата либо для поддержания уже достигнутых оптимальных показателей клинического состояния, либо для последующего улучшения тех клинических показателей, которые еще не были нормализованы. Различные режимы дозирования

Старая редакция	Новая редакция
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.	продемонстрировали эффективность в отношении некоторых или всех не неврологических проявлений заболевания. Применение начальных доз 60 ЕД/кг 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 по 15 ЕД/кг однократно каждые 2 недели продемонстрировало улучшение гематологических показателей и сокращение органомегалии, но не влияло на параметры костной системы. Обычная частота инфузий составляет один раз в 2 недели; это та частота, в отношении которой приведено большинство данных. Обычно частота инфузий составляет один раз в 2 недели . Исследование поддерживающей терапии раз в 4 недели (Q4) в той же суммарной дозе, что и при терапии раз в 2 недели (Q2), было проведено у взрослых пациентов с устойчивыми остаточными проявлениями болезни Гоше 1 типа. Изменения в уровне гемоглобина, числе тромбоцитов, размере селезенки и печени, показатели костных кризов и изменений со стороны костной ткани по сравнению с исходными значениями составляли предварительно

Старая редакция	Новая редакция
	определенную комбинированную конечную точку исследования; достижение и поддержание установленного положительного терапевтического эффекта по гематологическим и висцеральным проявлениям болезни Гоше составляли дополнительную конечную точку. 63% пациентов, получавших режим Q4, и 81%, получавших Q2, соответствовали комбинированной конечной точке при оценке через 24 месяца; различия не были статистически достоверны при доверительном интервале 95% (-0,357; 0,058). 89% пациентов, получавших терапию в режиме Q4, и 100%, получавших в режиме Q2, соответствовали конечной точке, основанной на положительном терапевтическом эффекте; различия не были статистически достоверны при доверительном интервале 95% (-0,231; 0,060). Режим Q4 может быть терапевтически обоснован для некоторых взрослых пациентов с устойчивыми остаточными проявлениями болезни Гоше 1 типа, но в данный момент имеется мало клинических данных. *Применение у детей* Нет необходимости в специальном подборе дозы для детей. Исследований эффективности препарата в отношении неврологических симптомов у

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов с хроническими нейронопатическими проявлениями болезни Гоше не проводилось, поэтому специальный режим дозирования для лечения этих проявлений не установлен. 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.
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	Инструкция по восстановлению и разведению препарата Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий восстанавливают водой для инъекций с последующим разведением с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для в/в инъекций и затем вводят путем в/в инфузии. На основании индивидуального для

Старая редакция	Новая редакция
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	пациента 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 струей, 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, бесцветным и не должен содержать посторонних частиц. После восстановления необходимо сразу же

Старая редакция	Новая редакция
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!	развести содержимое флаконов. Перед разведением необходимо провести визуальный осмотр восстановленного раствора на наличие посторонних частиц и изменение цвета. Нельзя использовать флаконы при наличии в полученном растворе посторонних частиц или при изменении цвета раствора. После восстановления содержимое флаконов сразу разводится, препарат не хранится для последующего применения.
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.	*Разведение* Восстановленный раствор содержит 40 ЕД имиглюцеразы в 1 мл. Извлекаемый объем восстановленного раствора из каждого флакона составляет 5,0 мл (для дозировки 200 ЕД). Извлекается 5,0 мл (для дозировки 200 ЕД) или 10,0 мл (для дозировки 400 ЕД) восстановленного раствора из каждого флакона, полученный объем объединяется, затем его разводят 0,9% раствором хлорида натрия для в/в инъекций до общего объема 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	**Побочное действие** Ниже представлены нежелательные реакции, классифицированные по системам органов и частоте возникновения (часто – от ≥1/100 до <1/10, нечасто (от ≥1/1,000 до

<table>
<tr><th colspan="3">Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td colspan="3">< 1/100). В каждой группе нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения степени их выраженности.</td><td><1/100) и редко (от ≥1/10000 до <1/1000)). В каждой группе нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения степени их тяжести.</td></tr>
<tr><td>Со стороны центральной и периферической нервной</td><td>Редко</td><td>Головокружение, головная боль, парестезия</td><td rowspan="10"><table>
<tr><td>Нарушения со стороны нервной системы</td><td>Нечасто</td><td>Головокружение, головная боль, парестезия*</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны сердца</td><td>Нечасто</td><td>Тахикардия*, цианоз*</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны сосудистой системы</td><td>Нечасто</td><td>Приливы*, гипотензия*</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</td><td>Часто</td><td>Одышка*, кашель*</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</td><td>Нечасто</td><td>Рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея</td></tr>
<tr><td>Нарушения со стороны иммунной системы</td><td>Часто</td><td>Реакции гиперчувствительности</td></tr>
<tr><td></td><td>Редко</td><td>Анафилактич</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Со стороны сердца</td><td>Редко</td><td>Тахикардия, цианоз</td></tr>
<tr><td>Со стороны сосудистой</td><td>Редко</td><td>Приливы, гипотензия</td></tr>
<tr><td>Со стороны дыхательной</td><td>Часто</td><td>Респираторные симптомы</td></tr>
<tr><td>Со стороны желудочно-кишечного</td><td>Редко</td><td>Рвота, тошнота, спастические боли и в животе,</td></tr>
<tr><td>Со стороны кожи и подкожной</td><td>Часто</td><td>Крапивница/ ангионевротический отек, зуд,</td></tr>
<tr><td>Со стороны скелетно-мышечной и соединительно</td><td>Редко</td><td>Артралгия</td></tr>
<tr><td>Общие расстройства и нежелательные реакции в месте введения препарата</td><td>Редко</td><td>Чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцес в месте инъекции, дискомфорт в области грудной</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
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.	<table><tr><td></td><td></td><td>еские реакции</td></tr><tr><td>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</td><td>Часто</td><td>Крапивница/ ангионевротический отек*, зуд*, сыпь*</td></tr><tr><td>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</td><td>Нечасто</td><td>Артралгия, боли в спине*</td></tr><tr><td>Общие расстройства и нежелательные реакции в месте введения препарата</td><td>Нечасто</td><td>Чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки*, лихорадка, озноб, чувство усталости</td></tr></table> Всего приблизительно у 3% пациентов были выявлены симптомы,

Старая редакция	Новая редакция
	свидетельствующие о гиперчувствительности (обозначенные * в таблице выше). Они были зарегистрированы в ходе инфузий или сразу после них. Как правило, такие симптомы купируются применением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов. Пациентам следует порекомендовать прекратить инфузию препарата и связаться с лечащим врачом при появлении таких симптомов.
Передозировка Не сообщалось о случаях передозировки препарата.	**Передозировка** О случаях передозировки препарата не сообщалось. У пациентов использовались дозировки до 240 ЕД/кг однократно раз в две недели.
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	**Особые указания** При ведении пациентов с болезнью Гоше лечащим врачам необходимо консультироваться с врачами, имеющими опыт терапии данной патологии. Врачам и медицинским работникам рекомендуется регистрировать пациентов с болезнью Гоше, включая тех, у которых были отмечены нейропатические проявления данного заболевания, в регистре пациентов с болезнью Гоше Объединенной международной группы по изучению болезни Гоше (ICGG). Данный лекарственный препарат содержит натрий и вводится внутривенно после разведения в

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Гиперчувствительность</u> 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	0,9% растворе хлорида натрия. После разведения раствор содержит 0,62 ммоль натрия (200 ЕД/5 мл) или 1,24 ммоль натрия (400 ЕД/10 мл). Это необходимо принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с ограничением соли. Разведенный раствор рекомендуется вводить через проходной фильтр, обладающий низкой белковосвязывающей активностью, с диаметром пор 0,2 мкм для удаления частиц белка, что не приведет к снижению активности имиглюцеразы. Разведенный раствор рекомендуется вводить пациенту сразу или не позднее 3 ч после его приготовления. Разведенный 0,9% раствором натрия хлорида раствор препарата сохраняет свою химическую стабильность в течение 24 ч при хранении при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте, однако, микробиологическая безопасность зависит от соблюдения асептических условий при восстановлении и разведении препарата. <u>Гиперчувствительность</u> Данные, полученные с использованием скринингового иммуносорбентного ферментного анализа (ELISA) и подтвержденные в ходе радиоиммунопреципитационно-го анализа, свидетельствуют о том, что в течение первого года терапии IgG-антитела к имиглюцеразе образуются приблизительно

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Легочная гипертензия</u> 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	у 15% пациентов, получающих терапию. Предполагают, что формирование IgG-антител у таких пациентов вероятнее всего происходит в течение первых 6 месяцев терапии, и что после 12 месяцев терапии антитела к Церезиму образуются редко. В связи с этим при подозрении на снижение ответа на терапию рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня IgG-антител к имиглюцеразе. У пациентов, имеющих антитела к имиглюцеразе, существует более высокий риск развития реакций повышенной чувствительности. Если у пациента развиваются предполагаемые реакции повышенной чувствительности, рекомендуется провести исследование на наличие антител к имиглюцеразе. Как и при применении других внутривенных протеинсодержащих препаратов, возможно развитие тяжелых реакций повышенной чувствительности аллергического типа, но они возникают редко. При возникновении таких реакций следует немедленно прекратить инфузию Церезима и предпринять соответствующие меры. Необходимо соблюдать действующие медицинские стандарты неотложной терапии. Если у пациентов было зарегистрировано образование антител к Цередазе (альглюцеразе) или появление симптомов гиперчувствительности, лечение Церезимом

Старая редакция	Новая редакция
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.	(имиглюцеразой) должно проводиться с осторожностью. <u>Легочная гипертензия.</u> Легочная гипертензия является известным осложнением болезни Гоше. Пациенты со спленэктомией в анамнезе имеют повышенный риск развития легочной гипертензии. Лечение Церезимом в большинстве случаев снижает потребность в проведении спленэктомии, а раннее начало терапии Церезимом снижало риск развития легочной гипертензии. Рекомендовано регулярное обследование на предмет выявления симптомов легочной гипертензии после постановки диагноза болезнь Гоше и в дальнейшем. Пациенты, которым поставлен диагноз легочная гипертензия, в частности, должны получать адекватные дозы Церезима для контроля болезни Гоше, а также у них должна проводиться оценка на предмет необходимости применения специальной терапии для лечения легочной гипертензии.
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 OPP». Каждый флакон с инструкцией по	**Форма выпуска** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 200 ЕД и 400 ЕД во флаконах из стекла типа I, емкостью 20 мл, закрывающихся пробкой из силиконизированного бутила и алюминиевой крышкой, на которую надет пластиковый колпачок. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в

Старая редакция	Новая редакция
применению помещают в картонную пачку.	картонную пачку.

Менеджер по регистрации

Джензайм, компания группы Санофи О.М. Ковбасенко

