МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Церезим®

торговое наименование лекарственного препарата

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 400 ЕД

лекарственная форма, дозировка

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 270618 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	**Состав** Каждый флакон содержит: *Активный ингредиент:* имиглюцераза** 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

111199

Старая редакция	Новая редакция
1 минуту при температуре 37°С. ** Имиглюцераза – это модифицированная форма кислой β – глюкозидазы человека, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами.	1 минуту при температуре 37°С. ** Имиглюцераза – это модифицированная форма кислой β – глюкозидазы человека, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами.
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	**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

111199

Старая редакция	Новая редакция
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 клиники. Пациенту или лицу, осуществляющему за ним уход, объясняется техника проведения инфузии и необходимость ведения дневника.	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 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.	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	Вследствие гетерогенности и мультисистемной природы болезни Гоше

111197

Старая редакция	Новая редакция
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 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 прогресси-	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 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 прогресси-

111199

Старая редакция	Новая редакция
рования 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 определенную комбинированную конечную точку исследования; достижение и поддержание установ-	рования 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 определенную комбинированную конечную точку исследования; достижение и поддержание установ-

Старая редакция	Новая редакция
ленного 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	ленного 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

Старая редакция	Новая редакция
подборе дозы для детей. 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. 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	подборе дозы для детей. 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. 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

Старая редакция	Новая редакция
между контрольными обследованиями пациента составляют от 6 до 12 месяцев.	между контрольными обследованиями пациента составляют от 6 до 12 месяцев.
Инструкция по восстановлению и разведению препарата	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.	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 пациента режима дозирования необходимо определить число флаконов, содержимое которых должно быть восстановлено, и достать их из холодильника.	На основании индивидуального для 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.	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 препа-	Восстановление и разведение препа-

Старая редакция	Новая редакция
рата 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 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	рата должны проводиться в асептических условиях. *Восстановление* Содержимое каждого флакона восстанавливают добавлением 10,2 мл воды для инъекций, избегая введения воды для инъекций сильной струей, после чего осторожно перемешивают раствор, не допуская образования пены. Объем восстановленного раствора составляет 10,6 мл, а pH восстановленного раствора — приблизительно 6,1. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, бесцветным 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. Нельзя использовать флаконы при наличии в полученном растворе посторонних частиц или при изменении цвета раствора. После восстановления содержимое флаконов сразу

Старая редакция	Новая редакция
посторонних частиц или при изменении цвета раствора. После восстановления содержимое флаконов сразу разводится, препарат не хранится для последующего применения.	разводится, препарат не хранится для последующего применения.
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.	*Разведение* Восстановленный раствор содержит 40 ЕД имиглюцеразы в 1 мл. Извлекается 10,0 мл 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.
Особые указания При ведении пациентов с болезнью Гоше лечащим врачам необходимо консультироваться с врачами, имеющими опыт терапии данной патологии. Врачам и медицинским работникам	**Особые указания** При ведении пациентов с болезнью Гоше лечащим врачам необходимо консультироваться с врачами, имеющими опыт терапии данной патологии. Врачам и медицинским работникам

Старая редакция	Новая редакция
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 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).	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 0,9% растворе хлорида натрия. После разведения раствор содержит 1,24 ммоль натрия (400 ЕД/10 мл).
Это необходимо принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с ограничением соли.	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 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	Разведенный 0,9% раствором натрия

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Гиперчувствительность	Гиперчувствительность
Данные, полученные с использованием скринингового иммуносорбентного ферментного анализа (ELISA) и подтвержденные в ходе радиоиммунопреципитационного анализа, 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 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	Данные, полученные с использованием скринингового иммуносорбентного ферментного анализа (ELISA) и подтвержденные в ходе радиоиммунопреципитационного анализа, 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 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

111199

Старая редакция	Новая редакция
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 (имиглюцеразой) должно проводиться с осторожностью.	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 (имиглюцеразой) должно проводиться с осторожностью.

111199

Старая редакция	Новая редакция
Легочная гипертензия. 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.	Легочная гипертензия. 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 и 400 ЕД во флаконах из стекла типа I, емко-	**Форма выпуска** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 400 ЕД во флаконах из стекла типа I, емкостью 20 мл,

111199

Старая редакция	Новая редакция
стью 20 мл, закрывающихся пробкой из силиконизированного бутила и алюминиевой крышкой, на которую надет пластиковый колпачок. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	закрывающихся пробкой из силиконизированного бутила и алюминиевой крышкой, на которую надет пластиковый колпачок. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Менеджер по регистрации О.М. Ковбасенко

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА НЗА 20150071 51
«Санофи-авентис груп»
(Франция)
«Sanofi-aventis groupe»
(France)
* МОСКВА *

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 4
ФГБУ ЦЭСМП

111199