

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cerezyme 400 Unità polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 400 unità* di imiglucerasi**.

La soluzione ricostituita contiene 40 unità (circa 1,0 mg) di imiglucerasi per ml (400 U/10 ml).

*Una unità enzimatica (U) corrisponde alla quantità di enzima necessaria per catalizzare l'idrolisi di una micromole del substrato sintetico paranitrofenil-β-D-glucopiranoside (pNP-Glc) in un minuto a 37 °C.

**L'imiglucerasi è una forma modificata di β-glucosidasi acida umana prodotta mediante tecniche di DNA ricombinante da colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO) con modifica del mannosio per l'orientamento dei macrofagi.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Questo medicinale contiene sodio, ed è somministrato in una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6). La soluzione ricostituita contiene 1,24 mmol di sodio (400 U/10 mL). Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa
Cerezyme è una polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cerezyme (imiglucerasi) è indicato per l'uso come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine, in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Gaucher non neuropatica (Tipo 1) o neuropatica cronica (Tipo 3), i quali evidenzino inoltre significative manifestazioni cliniche non neurologiche della malattia.

Le manifestazioni non neurologiche della malattia di Gaucher includono una o più delle condizioni seguenti:

- anemia dopo esclusione di altri fattori causali, quali carenza di ferro;
- trombocitopenia;
- interessamento osseo dopo esclusione di altri fattori causali quali carenza di Vitamina D;
- epatomegalia o splenomegalia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La gestione della malattia deve essere seguita da medici esperti nel trattamento del morbo di Gaucher.

Posologia

A causa della eterogeneità e della natura multisistemica della malattia di Gaucher, il dosaggio deve essere personalizzato per ciascun paziente sulla base di una valutazione complessiva di tutte le

manifestazioni cliniche della malattia. Una volta stabilita correttamente la risposta dei singoli pazienti a tutte le manifestazioni cliniche rilevanti, i dosaggi e la frequenza di somministrazione possono essere regolati con l'obiettivo di conservare i parametri ottimali già raggiunti per tutte le manifestazioni cliniche o migliorare ulteriormente i parametri clinici non ancora normalizzati.

Vari regimi posologici si sono dimostrati efficaci per alcune o per tutte le manifestazioni non neurologiche della patologia. Le dosi iniziali sino a 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane hanno dimostrato un miglioramento dei parametri ematologici e viscerali entro 6 mesi di terapia e l'uso continuato ha arrestato la progressione o ha migliorato i problemi ossei. La somministrazione di basse dosi quali 15 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane ha dimostrato di migliorare i parametri ematologici e l'organomegalia, ma non i parametri ossei. La frequenza normale di infusione è una volta ogni 2 settimane; si tratta della frequenza di infusione per la quale sono disponibili più dati.

Popolazione pediatrica

Non è necessaria alcuna correzione della dose per la popolazione pediatrica.

L'efficacia di Cerezyme sui sintomi neurologici dei pazienti con malattia di Gaucher neuropatica cronica non è stata stabilita con esattezza e non è possibile raccomandare uno specifico regime posologico per queste manifestazioni (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Una volta ricostituito e diluito, il preparato viene somministrato mediante infusione endovenosa. Nelle infusioni iniziali, Cerezyme deve essere somministrato a una velocità non superiore a 0,5 unità per kg di peso corporeo al minuto. Alle successive somministrazioni, la velocità di infusione può essere aumentata, ma senza superare 1 unità per kg di peso corporeo al minuto. Gli incrementi della velocità di infusione devono avvenire sotto la supervisione di un operatore sanitario.

Per i pazienti che tollerano bene le infusioni per diversi mesi, può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire l'infusione di Cerezyme a domicilio. La decisione di passare all'infusione domiciliare per il paziente deve essere presa dopo la valutazione e raccomandazione da parte del medico curante. L'infusione di Cerezyme eseguita a domicilio dal paziente o da una persona che se ne prende cura richiede la formazione da parte di un operatore sanitario in un contesto clinicamente controllato. Il paziente o la persona che se ne prende cura verranno istruiti sulla tecnica di infusione e nella compilazione di un diario di trattamento. I pazienti che manifestano eventi avversi durante l'infusione devono immediatamente **interrompere il processo di infusione** e rivolgersi ad un operatore sanitario. Le infusioni successive potrebbero dover essere somministrate in un contesto clinicamente controllato. La dose e la velocità dell'infusione devono rimanere invariate in caso di somministrazione domiciliare e non devono essere modificate senza la supervisione di un operatore sanitario.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il personale medico è invitato a registrare i pazienti affetti da morbo di Gaucher, inclusi i pazienti con manifestazioni neuropatiche croniche, nel "ICGG Gaucher Registry" (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

I dati attuali, ottenuti da uno screening ELISA seguito da un'analisi di radio immunoprecipitazione di conferma, suggeriscono che durante il primo anno di terapia, nel 15% dei pazienti trattati si

sviluppano anticorpi della classe IgG anti-imiglucerasi. Sembra che i pazienti che sviluppano anticorpi della classe IgG lo facciano con maggior frequenza entro i primi 6 mesi di trattamento e raramente lo facciano dopo 12 mesi di terapia. Si suggerisce di monitorare periodicamente la formazione di anticorpi IgG anti imiglucerasi nei pazienti in cui si sospetta una diminuzione della risposta al trattamento.

I pazienti con anticorpi all'imiglucerasi hanno un rischio più elevato di sviluppare reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui un paziente dovesse manifestare una reazione che indica ipersensibilità, si consiglia di eseguire ulteriori prove sugli anticorpi anti-imiglucerasi. Come per qualsiasi prodotto proteico per infusione endovenosa, sono possibili gravi reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, anche se si verificano con una frequenza non comune. Se tali reazioni si manifestano, si raccomanda l'interruzione immediata dell'infusione di Cerezyme e l'instaurazione del trattamento medico appropriato. Vanno osservate le pratiche mediche standard in vigore per i trattamenti di emergenza.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi o sintomi di ipersensibilità verso il Ceredase (alglucerasi) devono essere trattati con cautela durante la somministrazione di Cerezyme (imiglucerasi).

Sodio

Questo medicinale contiene sodio e viene somministrato in soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6). Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio. Questo medicinale contiene 280 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 14% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

È disponibile una limitata esperienza derivante dagli esiti di 150 gravidanze (basata principalmente su segnalazioni spontanee e su revisione della letteratura), che suggerisce come l'uso di Cerezyme sia utile per controllare la malattia di Gaucher durante la gravidanza. Inoltre questi dati non evidenziano un effetto tossico teratogenico (malformativo) per il feto da parte di Cerezyme, sebbene tale evidenza sia modesta dal punto di vista statistico. In rari casi è stata riferita morte del feto, sebbene non sia chiara la sua correlazione all'uso di Cerezyme o alla malattia di Gaucher di fondo.

Non sono stati eseguiti studi in animali per valutare gli effetti di Cerezyme su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale. Non è noto se Cerezyme passi attraverso la placenta al feto in gestazione.

Nelle pazienti Gaucher in gravidanza o che intendono procreare è necessario procedere a una valutazione caso per caso del rapporto rischio-beneficio del trattamento. Le pazienti con malattia di Gaucher in stato di gravidanza possono andare incontro ad un periodo di intensificazione della patologia durante la gravidanza e il puerperio. Ciò include un aumentato rischio di manifestazioni scheletriche, esacerbazione della citopenia, emorragia e maggiore bisogno di trasfusioni. È risaputo che sia la gravidanza che l'allattamento stressano l'omeostasi materna del calcio ed accelerano il turnover osseo. Ciò può contribuire al carico di malattia a livello scheletrico indotto dalla malattia di Gaucher.

Si deve consigliare alle donne naïve al trattamento di considerare l'avvio della terapia prima del concepimento, per ottimizzare lo stato di salute. Nelle donne che ricevono Cerezyme deve essere preso in considerazione il proseguimento della terapia per l'intera gravidanza. Per individuare la dose in base alle esigenze e alla risposta terapeutica della paziente è necessario un attento monitoraggio della gravidanza e delle manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher.

Allattamento al seno

Non è noto se questo principio attivo venga escreto nel latte umano, tuttavia è probabile che l'enzima venga digerito nel tratto gastrointestinale del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cerezyme non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione sistemica organica e alla frequenza (comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)) nella tabella di seguito. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, parestesia*	
Patologie cardiache		Tachicardia*, cianosi*	
Patologie vascolari		Vampate*, ipotensione*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*, tosse*		
Patologie gastrointestinali		Vomito, nausea, crampi addominali, diarrea	
Disturbi del Sistema immunitario	Reazioni da ipersensibilità		Reazioni anafilattoidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria/angioedema*, prurito*, eritema*		
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mal di schiena*	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Fastidio in sede di infusione, bruciore in sede di infusione, gonfiore in sede di infusione, ascesso sterile in sede di infusione, fastidio al torace*, febbre, irrigidimenti, affaticamento	

Complessivamente nel 3% circa dei pazienti sono comparsi sintomi riconducibili ad una ipersensibilità verso il prodotto (* indicati nella tabella precedente). L'insorgenza di questi sintomi è avvenuta durante o poco dopo le infusioni. In generale questi sintomi rispondono al trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi. I pazienti devono essere informati circa l'opportunità di sospendere il trattamento e contattare il personale medico quando si verificano questi sintomi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Nei pazienti sono stati usati dosaggi fino a 240 U/kg di peso corporeo una volta ogni due settimane.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: enzima-imiglucerasi (β -glucocerebrosidasi ricombinante mirata ai macrofagi) Codice ATC: A16AB02.

Meccanismo d'azione

La malattia di Gaucher è un raro disturbo metabolico ereditario dovuto a un deficit dell'enzima lisosomiale β -glucosidasi acida umana. Tale enzima scompone il glucosilceramide, un componente chiave della struttura lipidica delle membrane cellulari, in glucosio e ceramide. Negli individui affetti dalla malattia di Gaucher, la degradazione del glucosilceramide è insufficiente, con un conseguente accumulo di grandi quantità di tale substrato all'interno dei lisosomi dei macrofagi (denominati "cellule di Gaucher") e conducendo a una diffusa patologia secondaria.

Le cellule di Gaucher si trovano principalmente nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, oltre che occasionalmente in polmoni, reni e intestino. Clinicamente, la malattia di Gaucher presenta uno spettro fenotipico eterogeneo. Le manifestazioni più frequenti della malattia sono epatosplenomegalia, trombocitopenia, anemia e patologie scheletriche. Le anomalie scheletriche sono in genere le caratteristiche più debilitanti e invalidanti della malattia di Gaucher. Tali manifestazioni scheletriche includono infiltrazione del midollo osseo, osteonecrosi, dolore osseo e crisi ossee, osteopenia e osteoporosi, fratture patologiche e arresto della crescita. La malattia di Gaucher è associata a un incremento della produzione di glucosio e del tasso di dispendio energetico a riposo, in grado di contribuire all'affaticamento e alla cachessia. I pazienti affetti dalla malattia di Gaucher possono inoltre presentare un profilo infiammatorio di grado basso. In aggiunta, la malattia di Gaucher è stata associata a un maggiore rischio di anomalie dell'immunoglobuline, come l'iperimmunoglobulinemia, la gammopatia policlonale, la gammopatia monoclonale ad origine indeterminata (MGUS) e il mieloma multiplo. La storia naturale della malattia di Gaucher mostra in genere una progressione, con il rischio di complicazioni irreversibili che interessano nel tempo vari organi. Le manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher possono influire negativamente sulla qualità di vita. La malattia di Gaucher è associata a una maggiore morbosità e a una mortalità precoce.

Segni e sintomi presenti nell'infanzia rappresentano in genere casi più gravi della malattia di Gaucher. Nei bambini, la malattia di Gaucher può causare ritardi della crescita e della pubertà.

L'ipertensione polmonare è una complicazione nota della malattia di Gaucher. I pazienti sottoposti a splenectomia hanno un rischio maggiore di ipertensione polmonare. La terapia con Cerezyme riduce la necessità di una splenectomia in gran parte dei casi, inoltre un trattamento precoce con Cerezyme è

stato associato a un minore rischio di ipertensione polmonare. Si raccomanda una valutazione di routine per rilevare la presenza di ipertensione polmonare dopo la diagnosi di malattia di Gaucher e nel corso del tempo. In particolare, i pazienti a cui è stata diagnosticata un'ipertensione polmonare, devono ricevere dosaggi adeguati di Cerezyme, al fine di controllare la malattia di Gaucher sottostante così come devono essere valutati per la necessità di trattamenti aggiuntivi specifici per l'ipertensione polmonare.

Effetti farmacodinamici

L'imiglucerasi (β -glucosidasi acida ricombinante mirata ai macrofagi) sostituisce l'attività dell'enzima mancante, idrolizzando il glucosilceramide, correggendo la patofisiologia iniziale e impedendo una patologia secondaria. Cerezyme riduce le dimensioni di milza e fegato, migliora o normalizza la trombocitopenia e l'anemia, migliora o normalizza la densità minerale ossea e il carico del midollo osseo e riduce o elimina il dolore osseo e le crisi ossee. Cerezyme riduce il tasso di dispendio energetico a riposo. È stato mostrato che Cerezyme migliora gli aspetti fisici e psichici della qualità della vita della malattia di Gaucher. Cerezyme riduce la chitotriosidasi, un biomarker per l'accumulo di glucosilceramide nei macrofagi e per la risposta al trattamento. Nei bambini, è stato mostrato che Cerezyme consente il normale sviluppo puberale e incrementa la crescita, portando a un'altezza e a una densità minerale ossea normali in età adulta.

Efficacia e sicurezza clinica

Il tasso e l'estensione della risposta al trattamento con Cerezyme dipendono dalla dose. In genere, i miglioramenti negli organi e apparati con un tasso di ricambio più rapido, come il sistema ematopoietico, si notano molto più rapidamente rispetto a quelli con un ricambio più lento, come le ossa.

In un'analisi dell'ICGG Gaucher Registry di una grande coorte di pazienti (n=528) con malattia di Gaucher di tipo 1, è stato osservato un effetto dipendente da durata e dose per il Cerezyme relativamente ai parametri ematologici e viscerali (conteggio delle piastrine, concentrazione dell'emoglobina, volume di milza e fegato) all'interno della gamma di dose da 15, 30 e 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane. I pazienti trattati con 60 U/kg di peso corporeo ogni 2 settimane hanno mostrato un miglioramento più rapido e un maggiore effetto massimo del trattamento rispetto ai pazienti che hanno assunto le dosi inferiori.

In modo simile, in un'analisi dell'ICGG Gaucher Registry della densità minerale ossea utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) in 342 pazienti, dopo 8 anni di trattamento, è stata ottenuta una densità minerale ossea normale con una dose di Cerezyme di 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane, ma non con dosi inferiori di 15 e 30 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane (Wenstrup et al, 2007).

In uno studio che ha valutato 2 coorti di pazienti trattati con una dose mediana di 80 U/kg di peso corporeo ogni 4 settimane e una dose mediana di 30 U/kg di peso corporeo ogni 4 settimane, tra i pazienti con un punteggio di carico del midollo osseo ≥ 6 , più pazienti nella coorte a dosaggio maggiore (33%; n=22) hanno ottenuto una riduzione nel punteggio di 2 punti dopo 24 mesi di trattamento con Cerezyme rispetto ai pazienti nella coorte a dosaggio inferiore (10%; n=13) (de Fost et al, 2006).

Il trattamento con Cerezyme a un dosaggio di 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane ha mostrato un miglioramento nel dolore osseo dopo solo 3 mesi, una riduzione delle crisi ossee entro 12 mesi e un miglioramento nella densità minerale ossea dopo 24 mesi di trattamento (Sims et al, 2008).

L'abituale frequenza di infusione è una volta ogni due settimane (vedere paragrafo 4.2). La terapia di mantenimento con infusione ogni 4 settimane (Q4) al medesimo dosaggio cumulativo dello schema bisettimanale (Q2) è stata studiata in pazienti adulti con Malattia di Gaucher di tipo 1 residua in fase stabile. Costituiscono un endpoint composto predefinito variazioni dal valore basale dei livelli di emoglobina, delle piastrine, dei volumi epatico e splenico, crisi ossee, e manifestazioni di malattia ossea; costituiva un ulteriore endpoint il raggiungimento o il mantenimento di obiettivi terapeutici

stabiliti della malattia di Gaucher per i parametri ematologici e viscerali. Il 63% dei pazienti trattati ogni 4 settimane (Q4) e l'81% di quelli infusi ogni 2 settimane (Q2) raggiungevano l'endpoint composto al mese 24. La differenza non era statisticamente significativa in base all'IC del 95% (-0.357, 0.058). L'89% dei pazienti trattati Q4 e il 100% di quelli Q2 raggiungevano l'endpoint basato sugli obiettivi terapeutici. La differenza non era statisticamente significativa in base all'IC del 95% (-0.231, 0.060). Un regime d'infusione ogni 4 settimane potrebbe essere un'opzione terapeutica per alcuni pazienti con malattia di Gaucher residua in fase stabile, ma i dati clinici a supporto sono limitati.

Non sono stati effettuati studi controllati per valutare l'efficacia di Cerezyme sulle manifestazioni neurologiche della malattia. Pertanto non si possono trarre conclusioni sull'effetto della terapia enzimatica sostitutiva sulle manifestazioni neurologiche della malattia.

Il personale medico è invitato a registrare i pazienti affetti da morbo di Gaucher, inclusi pazienti con manifestazioni neuropatiche croniche, nel "ICGG Gaucher Registry". I dati dei pazienti verranno raccolti in modo anonimo. Gli obiettivi del "ICGG Gaucher Registry" sono quelli di migliorare la comprensione del morbo di Gaucher e di valutare l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva con conseguente miglioramento della sicurezza ed efficacia dell'uso di Cerezyme.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Durante 1 ora di infusione endovenosa di quattro dosi (7.5, 15, 30, 60 U/kg) di imiglucerasi una condizione di equilibrio in cui l'attività enzimatica è costante viene raggiunta in 30 minuti. Dopo l'infusione, l'attività enzimatica plasmatica diminuisce rapidamente con una emivita di 3.6 – 10.4 minuti. La clearance plasmatica varia tra 9.8 e 20.3 ml/min/kg (media \pm DS 14.5 \pm 4.0 l/min/kg). Il volume di distribuzione corretto in base al peso varia da 0,09 a 0,15 l/kg (media \pm DS 0.12 \pm 0.02 l/kg). Queste variabili non sembrano essere influenzate dalla dose e dalla durata dell'infusione. Tuttavia, sono stati studiati solo 1 o 2 pazienti per ciascun livello di dose e per velocità di infusione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo,
sodio citrato (per regolare il pH),
acido citrico monoidrato (per regolare il pH),
polisorbato 80.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini intatti:

3 anni.

Soluzione diluita:

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, la conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso saranno di responsabilità dell'utilizzatore e non dovranno superare 24 ore a 2 °C-8 °C, al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Cerezyme è fornito in flaconcini di vetro borosilicato tipo I (trasparente) da 20 ml. La chiusura è costituita da un tappo di materiale siliconato con capsula di tenuta con aletta.

Per avere un volume sufficiente da permettere una somministrazione accurata, ogni flaconcino è formulato per contenere un'eccedenza di 0.6 ml.

Confezioni: 1, 5 o 25 flaconcini per cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun flaconcino di Cerezyme è esclusivamente monouso.

La polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili (p.p.i.), diluita con una soluzione di sodio cloruro allo 0.9% per infusione endovenosa e somministrata per via endovenosa.

Determinare il numero di flaconcini che deve essere ricostituito in base alle posologie degli schemi terapeutici dei singoli pazienti e togliere i flaconcini dal frigorifero.

Occasionalmente, si possono fare piccoli aggiustamenti nel dosaggio per evitare di scartare flaconcini parzialmente utilizzati. I dosaggi possono essere arrotondati alla quantità che corrisponde al completo uso del flaconcino, purché il dosaggio somministrato mensilmente rimanga sostanzialmente inalterato.

Utilizzare una tecnica asettica

Ricostituzione

Ricostituire ciascun flaconcino con 10.2 ml di acqua p.p.i.; è necessario evitare che il getto di acqua sulla polvere sia forte e, miscelando delicatamente, evitare la formazione di schiuma nella soluzione; il volume ricostituito è di 10.6 ml. Il pH della soluzione ricostituita è circa 6.1.

Dopo la ricostituzione, è un liquido trasparente, incolore, privo di materiale estraneo. La soluzione ricostituita deve essere diluita ulteriormente. Prima di una ulteriore diluizione, la soluzione ricostituita di ciascun flaconcino deve essere controllata visivamente in modo da escludere l'eventuale presenza di particelle estranee e di decolorazione. Non usare i flaconcini che presentino particelle estranee o decolorazione.

Dopo la ricostituzione, diluire immediatamente i flaconcini e non conservare per un uso successivo.

Diluizione

La soluzione ricostituita contiene 40 unità di imiglucerasi per ml. Il volume ricostituito consente di aspirare con precisione 10.0 ml (pari a 400 unità) da ciascun flaconcino. Prelevare 10.0 ml di soluzione ricostituita da ciascun flaconcino e combinare i volumi estratti. A questo punto diluire i volumi combinati con una soluzione di sodio cloruro 0.9% per somministrazioni endovenose per ottenere un volume finale da 100 a 200 ml. Miscelare lentamente la soluzione per infusione.

Somministrazione

Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro in linea a basso legame proteico da 0.2 µm per asportare qualunque particella proteica. Questo non causerà alcuna perdita di attività dell'imiglucerasi. Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita entro le 3 ore. Il prodotto diluito in soluzione di sodio cloruro allo 0.9% per infusione endovenosa manterrà la

stabilità chimica, se conservato fino a 24 ore tra 2 °C e 8 °C al buio, ma la sicurezza a livello microbiologico dipenderà dal fatto che la ricostituzione e la diluizione siano state effettuate in modo asettico.

Cerezyme non contiene conservanti. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/053/003 Cerezyme 400 Unità 1 flaconcino polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/97/053/004 Cerezyme 400 Unità 5 flaconcini polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/97/053/005 Cerezyme 400 Unità 25 flaconcini polvere per concentrato per soluzione per infusione

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 novembre 1997

Data dell'ultimo rinnovo: 17/09/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genzyme Corporation
500 Soldiers Field Road – Allston, MA 02134, Stati Uniti
Lonza Biologics Inc., 101 International Drive, Portsmouth, NH 03801, Stati Uniti

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i medicinali ;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Materiale educativo per l'uso di Cerezyme mediante somministrazione domiciliare, composto da:

- Manuale per i pazienti con malattia di Gaucher che seguono una terapia infusionale a domicilio
- Guida per gli operatori sanitari sul trattamento di pazienti affetti da malattia di Gaucher.