Cerezyme 200 U-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 200 Einheiten* Imiglucerase**.
Nach dem Auflösen enthält die Lösung 40 Einheiten (etwa 1,0 mg) Imiglucerase pro ml (200 Einheiten/5 ml).

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

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

Sonstige Bestandteile:

Eine ausführliche Liste der Hilfsstoffe findet sich in Abschnitt 6.1.
Dieses Arzneimittel enthält Natrium und wird in intravenöser 0,9%iger Natriumchloridlösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Nach dem Auflösen enthält die Lösung 0,62 mmol Natrium (200 Einheiten/5 ml). Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

3. Darreichungsform

Pulver für ein Konzentrat für eine Infusionslösung.
Cerezyme ist ein weißes bis weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cerezyme (Imiglucerase) ist für die langfristige Enzymsubstitutionstherapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher-Krankheit mit klinisch signifikanten nicht-neurologischen Manifestationen der Krankheit bestimmt.
Die nicht-neurologischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit umfassen eines oder mehrere der folgenden Symptome:

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Dosierung

Wegen der Heterogenität und der multi-systemischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit sollte die Dosis auf der Basis einer gründlichen Untersuchung aller klinischen Manifestationen individuell für jeden Patienten bestimmt werden. Sobald das individuelle Ansprechen für alle relevanten klinischen Manifestationen hinreichend gesichert ist, können Dosierung und Infusionsintervall mit dem Ziel angepasst werden, entweder bereits erreichte Therapieziele aufrechtzuerhalten oder die klinischen Parameter, die sich noch nicht normalisiert haben, zu verbessern.
Verschiedene Dosierungsschemata haben sich als wirksam für einige oder alle der nichtneurologischen Manifestationen der Erkrankung erwiesen. Initialdosen von 60 E/kg Körpergewicht alle 2 Wochen haben innerhalb eines Behandlungszeitraums von 6 Monaten zu einer Besserung der hämatologischen und der viszeralen Parameter geführt, und die Dauertherapie mit dieser Dosierung hat entweder die Knochenerkrankung gebessert oder deren Progression aufgehalten. Es hat sich gezeigt, dass bereits Dosen von nur 15 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche die hämatologischen Parameter und die Organomegalie bessern, jedoch nicht die Knochenparameter. Das übliche Infusionsintervall ist einmal alle zwei Wochen; für dieses Infusionsintervall liegen die meisten Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es ist keine Dosisanpassung für Kinder und Jugendliche erforderlich.
Die Wirkung von Cerezyme auf die neurologischen Symptome von Patienten mit chronischneuronopathischer Gaucher-Krankheit wurde noch nicht nachgewiesen, so dass für diese Manifestationen kein spezielles Dosierschema empfohlen werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Nach dem Auflösen und Verdünnen wird das Präparat durch intravenöse Infusion verabreicht. Bei den ersten Infusionen sollte Cerezyme mit einer Rate von nicht mehr als 0,5 Einheiten je Kilogramm Körpergewicht pro Minute verabreicht werden. Bei nachfolgenden Infusionen kann die Infusionsrate erhöht werden, sie sollte jedoch 1 Einheit je Kilogramm Körpergewicht pro Minute nicht überschreiten. Erhöhungen der Infusionsrate sollten unter Aufsicht eines Arztes erfolgen.
Patienten können Cerezyme-Infusionen zu Hause erhalten, wenn sie ihre Infusionen über mehrere Monate hinweg gut vertragen. Die Entscheidung, ob Infusionen zu Hause verabreicht werden sollen, bedarf entsprechender Evaluierung und Empfehlung des behandelnden Arztes. Für die Verabreichung von Cerezyme-Infusionen zu Hause durch den Patienten oder Pflegepersonal ist die Schulung durch medizinisches Fachpersonal in einem klinischen Umfeld erforderlich. Der Patient oder das Pflegepersonal werden in der Verabreichung von Infusionen und dem Führen eines Behandlungsprotokolls geschult. Wenn während der Infusion Nebenwirkungen auftreten, muss der Patient die Infusion unverzüglich stoppen und sich an medizinisches Fachpersonal wenden. Die nächsten Infusionen sollten in einem klinischen Umfeld verabreicht werden. Dosierung und Infusionsrate müssen bei der Verabreichung zu Hause konstant bleiben und dürfen nicht ohne Beaufsichtigung durch medizinisches Fachpersonal geändert werden.
Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6
Mediziner oder andere im Gesundheitssektor tätige Fachkräfte werden aufgefordert, Gaucher-Patienten, und zwar auch diejenigen Patienten mit chronisch neuronopathischen Manifestationen der Erkrankung, im „ICGG Gaucher-Register“ zu registrieren (siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit Die bisherigen Daten unter Verwendung eines ELISA-Tests gefolgt von einem der Bestätigung dienenden Radioimmunopräzipitations-Assay deuten darauf hin, dass im ersten Jahr der Therapie bei etwa 15% der behandelten Patienten IgG-Antikörper gegen Imiglucerase gebildet werden. Dabei zeigt sich, dass bei Patienten, die IgG-Antikörper entwickeln, dies meist innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate geschieht und dass die Bildung von Antikörpern gegen Cerezyme nach mehr als 12-monatiger Therapie selten ist. Patienten, bei denen der Verdacht besteht, dass sie vermindert auf die Behandlung ansprechen, sollten in regelmäßigen Abständen auf die Bildung von IgG-Antikörpern gegen Imiglucerase überwacht werden.
Patienten mit Antikörpern gegen Imiglucerase haben ein höheres Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.8). Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion, wird eine nachfolgende Prüfung auf Antikörper gegen Imiglucerase empfohlen. Wie bei jedem intravenösen Eiweißprodukt sind schwere allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich, sie treten allerdings nur selten auf. Wenn solche Reaktionen auftreten, sollte die Infusion von Cerezyme sofort unterbrochen werden und eine angemessene medizinische Behandlung sollte eingeleitet werden. Die aktuellen medizinischen Standards für Notfallbehandlung sind zu beachten.
Die Verabreichung von Cerezyme (Imiglucerase) bei Patienten, die Antikörper oder Symptome einer Überempfindlichkeit gegen Ceredase (Alglucerase) entwickelt haben, sollte mit Vorsicht durchgeführt werden.
Sonstige Bestandteile Dieses Arzneimittel enthält Natrium und wird in intravenöser 0,9%iger Natriumchloridlösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Dies muss von Patienten unter Natrium kontrollierter Diät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untersuchungen zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es stehen begrenzte Erfahrungen aus 150 Schwangerschaften (basierend zum Großteil auf spontanen Berichten und Literaturhinweisen) zur Verfügung, die den Schluss nahe legen, dass Cerezyme auch in der Schwangerschaft bei der Behandlung der Gaucher-Krankheit erfolgreich sein kann. Des Weiteren ergeben sich aus diesen Daten keine Hinweise auf ein missbildendes Toxizitätspotential durch Cerezyme für den Fetus, trotz der begrenzten statistischen Nachweise. Über intrauterinen Fruchttod wurde selten berichtet. Unklar ist, ob dies ursächlich auf den Einsatz von Cerezyme oder die Gaucher-Krankheit zurückzuführen ist.
Zur Beurteilung der Wirkung von Cerezyme auf die Schwangerschaft, die Entwicklung von Embryo / Fetus, den Geburtsvorgang und die postnatale Entwicklung wurden keine Tierstudien durchgeführt. Es ist zur Zeit noch unbekannt, ob Cerezyme über die Plazenta in den sich entwickelnden Fetus gelangt.
Bei schwangeren Patientinnen mit Gaucher-Krankheit und bei Patientinnen, die schwanger werden möchten, ist für jede Schwangerschaft eine Nutzen-Risiko Abwägung hinsichtlich der Behandlung erforderlich. Bei Patientinnen mit Gaucher-Krankheit, die schwanger werden, kann sich im Verlauf der Schwangerschaft und des Wochenbetts eine Phase erhöhter Krankheitsaktivität einstellen. Damit verbunden ist ein erhöhtes Risiko von Knochenkomplikationen, einer Verstärkung der Zytopenie, Blutungen und eines erhöhten Bluttransfusionsbedarfs. Es ist bekannt, dass Schwangerschaft und Stillzeit eine erhöhte Belastung im Calcium-Stoffwechsel der Mutter darstellen und damit den Knochenabbau beschleunigen. Dies kann eine Zunahme der Knochenkomplikation als Teil der Gaucher-Krankheit zur Folge haben.
Behandlungsnaiven Frauen sollte geraten werden, vor der Empfängnis eine Therapie in Betracht zu ziehen, um einen optimalen Gesundheitszustand zu erreichen. Bei Frauen, die mit Cerezyme behandelt wurden, sollte eine Fortsetzung der Therapie während der gesamten Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Schwangerschaft und der klinischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit sind für die individuelle Dosiseinstellung gemäß dem Bedarf der Patientin und der Beurteilung des Therapieerfolges erforderlich.
Es ist nicht bekannt, ob dieser aktive Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass das Enzym im Magen-Darm-Trakt des Kindes verdaut wird.

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

Cerezyme hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluß auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie*
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Tachykardie*, Zyanose*
Gefäßerkrankungen	

Gelegentlich:	Flush*, Hypotonie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Erbrechen, Übelkeit, Bauchkrämpfe, Durchfall
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig:	Übersensibilitätsreaktion
Selten:	Anaphylaktoide Reaktionen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Urtikaria/Angioödem*, Pruritus*, Ausschlag*
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich:	Arthralgie, Rückenschmerzen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Unbehagen an der Infusionsstelle, brennendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, steriler Abszess an der Injektionsstelle, Engegefühl in der Brust*, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzyme – Imiglucerase (rekombinante, makrophagengängige, β-Glukozerebrosidase),
ATC-Code: A16AB02.
Die Gaucher-Krankheit ist eine seltene rezessiv vererbte Stoffwechselstörung, die aus einem Mangel des lysosomalen Enzyms saure β-Glukozerebrosidase herrührt. Dieses Enzym spaltet Glukosylceramid, eine wesentliche Komponente der Lipidstruktur von Zellmembranen, in Glukose und Ceramid auf. Bei Personen, die unter der Gaucher-Krankheit leiden, ist der Glukozerebrosid-Abbau mangelhaft, was zur Ansammlung von großen Mengen dieses Substrats innerhalb der Lysosome von Makrophagen (als ‚Gaucher-Zellen' bezeichnet) führt und wiederum komplexe sekundäre Pathologien zur Folge hat.
Gaucher-Zellen finden sich typischerweise in der Leber, in der Milz und im Knochenmark, gelegentlich aber auch in der Lunge, in der Niere und im Darm. Klinisch stellt die Gaucher-Krankheit ein heterogenes phänotypisches Spektrum dar. Zu den häufigsten Manifestationen der Krankheit gehören Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie, Anämie und Skelettpathologien. Die Skelettveränderungen sind häufig die am stärksten beeinträchtigenden und behindernden Manifestationen der Gaucher-Krankheit. Diese Skelettmanifestationen sind Knochenmarkinfiltration, Osteonekrose, Knochenschmerzen und Knochenkrisen, Osteopenie und Osteoporose, pathologische Frakturen und Wachstumsstörungen. Die Gaucher-Krankheit wird mit einem erhöhten Glukoseverbrauch und einem erhöhten Energieumsatz im Ruhezustand in Zusammenhang gebracht, was zu Müdigkeit und Kachexie beitragen kann. Patienten, die an der Gaucher-Krankheit leiden, können außerdem ein niedriggradiges Entzündungsprofil aufweisen. Darüber hinaus wurde die Gaucher-Krankheit mit einem erhöhten Risiko von Immunoglobulinanomalien wie z.B. Hyperimmunoglobulinämie, polyklonale Gammopathie, monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz (MGUS) und multiplem Myelom in Verbindung gebracht. Der natürliche Verlauf der Gaucher-Krankheit weist im Allgemeinen eine Progression mit dem Risiko von irreversiblen Komplikationen auf, die im Laufe der Zeit in verschiedenen Organen entstehen. Die klinischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit können die Lebensqualität beeinträchtigen. Die Gaucher-Krankheit steht mit einer erhöhten Morbidität und einer früheren Mortalität in Zusammenhang. In der Kindheit auftretende Anzeichen und Symptome stellen typischerweise eine schwerere Form der Gaucher-Krankheit dar. Bei Kindern kann die Gaucher-Krankheit zu Wachstumsverzögerung und verspäteter Pubertät führen.
Pulmonale Hypertonie ist eine bekannte Komplikation der Gaucher-Krankheit. Bei Patienten, die sich einer Splenektomie unterzogen haben, besteht ein erhöhtes Risiko von pulmonaler Hypertonie. Durch eine Cerezyme-Therapie verringert sich in den meisten Fällen die Notwendigkeit einer Splenektomie und eine frühzeitige Behandlung mit Cerezyme wurde mit einem verminderten Risiko von pulmonaler Hypertonie in Zusammenhang gebracht. Nach der Diagnose der Gaucher-Krankheit und im Verlauf wird die routinemäßige Untersuchung zur Feststellung einer pulmonalen Hypertonie empfohlen. Patienten mit diagnostizierter pulmonaler Hypertonie sollten angemessene Cerezyme-Dosen erhalten, um eine Kontrolle der zugrunde liegenden Gaucher-Krankheit sicherzustellen, und auf die Notwendigkeit zusätzlicher spezifischer Behandlungen von pulmonaler Hypertonie untersucht werden.
Imiglucerase (rekombinante makrophagengängige saure ß-Glukozerebrosidase) ersetzt die mangelnde Enzymaktivität, indem es Glukozerebrosid hydrolysiert und so die ursächliche Pathophysiologie korrigiert sowie sekundäre Pathologien verhindert. Cerezyme verkleinert die Größe von Milz und Leber, verbessert oder normalisiert die Thrombozytopenie und Anämie, verbessert oder normalisiert die Knochendichte und Knochenmarkinfiltration und vermindert oder beseitigt Knochenschmerzen und Knochenkrisen. Cerezyme reduziert den Energieumsatz im Ruhezustand. Cerezyme verbessert bei der Gaucher-Krankheit nachweislich die mentalen und körperlichen Aspekte der Lebensqualität. Cerezyme verringert Chitotriosidase, einen Biomarker für die Ansammlung von Glukozerebrosid in Makrophagen und das Ansprechen auf die Behandlung. Bei Kindern hat Cerezyme nachweislich eine normale pubertäre Entwicklung und Normalisierung des Wachstums herbeigeführt, was eine normale Körpergröße und Knochendichte im Erwachsenenalter zur Folge hat.
Geschwindigkeit und Umfang des Ansprechens auf die Behandlung mit Cerezyme sind dosisabhängig. Im Allgemeinen können Verbesserungen in Organsystemen mit einer schnelleren Umsatzrate wie z.B. dem hämatologischen System deutlich rascher beobachtet werden als in Systemen mit langsamerem Umsatz wie z.B. den Knochen.
In einer Analyse des ICGG Gaucher-Registers an einer großen Kohorte von Patienten (n=528) mit der Gaucher-Krankheit Typ 1 wurde ein zeit- und dosisabhängiger Effekt von Cerezyme bei hämatologischen und viszeralen Parametern (Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration, Milz- und Lebervolumen) innerhalb des Dosisbereichs von 15, 30 und 60 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche beobachtet. Patienten, die mit 60 E/kg Körpergewichte jede zweite Woche behandelt wurden, wiesen eine raschere Verbesserung und einen größeren maximalen Therapieeffekt im Vergleich zu Patienten, die niedrigere Dosen erhielten, auf.
In ähnlicher Weise wurde in einer vom ICGG Gaucher-Register durchgeführten Analyse der Knochendichte mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) bei 342 Patienten nach 8-jähriger Behandlung eine normale Knochendichte bei einer Cerezyme-Dosis von 60 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche, nicht aber bei niedrigeren Dosen von 15 und 30 U/kg Körpergewicht jede zweite Woche erreicht (Wenstrup et al, 2007).
In einer Studie an 2 Kohorten von Patienten, die mit einer medianen Dosis von 80 E/kg Körpergewicht jede vierte Woche und einer medianen Dosis von 30 E/kg Körpergewicht jede vierte Woche behandelt wurden, erreichten unter den Patienten mit einem „Bone Marrow Burden-Score" (BMB-Score) ≥6 mehr Patienten in der Kohorte mit der höheren Dosierung (33%; n=22) eine Abnahme des BMB-Scores um 2 Punkte nach 24-monatiger Behandlung mit Cerezyme als in der Kohorte mit der niedrigen Dosierung (10%; n=13) (de Fost et al, 2006).
Bei der Behandlung mit Cerezyme in einer Dosis von 60 E/kg Körpergewicht jede zweite Woche zeigten sich schon nach 3 Monaten eine Verbesserung bei Knochenschmerzen, innerhalb von 12 Monaten eine Abnahme von Knochenkrisen und nach 24 Monaten der Behandlung eine Verbesserung der Knochendichte (Sims et al, 2008).
Das übliche Infusionsintervall ist 2-wöchentlich(siehe Abschnitt 4.2). Ein 4-wöchentlicher Infusionsrhythmus (Q4) mit derselben kumulativen Dosis wie die zweiwöchentliche Dosis (Q2) kann für einige erwachsene Patienten mit stabiler Gaucher-Krankheit des Typs I geeignet sein. Die Änderungen hinsichtlich Hämoglobin, Thrombozyten, Leber- und Milvolumen, Knochenkrisen und Knochenmarkinfiltration im Vergleich zum Ausgangswert stellten den definierten, kombinierten Endpunkt („composite endpoint") dar; das Erreichen oder die Stabilisierung von bereits erreichten Therapiezielen für die hämatologischen und viszeralen Parameter stellten einen weiteren Endpunkt dar. Dreiundsechzig Prozent der mit dem Q4 Regime behandelten Patienten und 81% der mit dem Q2 Regime behandelten Patienten erreichten den kombinierten Endpunkt nach 24 Monaten; die Unterschiede, basierend auf dem 95% Konfidenzintervall (-0,357, 0,058) sind statistisch nicht signifikant. Neunundachtzig Prozent der mit dem Q4 Regime behandelten Patienten und 100% der mit dem Q2 Regime behandelten Patienten erreichten den zielorientierten therapeutischen Endpunkt; die Unterschiede, basierend auf dem 95% Konfidenzintervall (-0,231, 0,060) sind statistisch nicht signifikant. Ein vierwöchentliches Infusionsintervall (Q4) stellt eine mögliche Therapieoption für Patienten mit stabiler Gaucher Erkrankung Typ I dar, allerdings sind die klinischen Daten begrenzt.
Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Cerezyme für die neurologischen Manifestationen der Erkrankung durchgeführt. Daher können keine Schlüsse über die Wirkung der Enzymsubstitutionstherapie auf die neurologischen Manifestationen der Erkrankung gezogen werden.
Mediziner oder andere im Gesundheitssektor tätige Fachkräfte werden aufgefordert, Gaucher-Patienten, und zwar auch diejenigen Patienten mit chronisch neuronopathischen Manifestationen der Erkrankung, im „ICGG Gaucher-Register" zu registrieren. In diesem Register werden die Patientendaten anonym gesammelt. Die Ziele des „ICGG Gaucher-Registers" bestehen darin, ein besseres Verständnis der Gaucher-Krankheit zu erzielen und die Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie zu beurteilen, mit dem letztlichen Ziel einer Verbesserung der sicheren und wirkungsvollen Anwendung von Cerezyme.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Mannitol, Natriumzitrat (zur Einstellung des pH-Werts), Zitronensäure-Monohydrat (zur Einstellung des pH-Werts), Polysorbat 80.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Im Kühlschrank lagern (2 – 8° C).
Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Cerezyme wird in 20 ml Durchstechflaschen aus Borosilikatglas Typ I (klar) geliefert. Der Verschluss besteht aus einem silikonisierten Butyl-Stopfen mit Flip-off Sicherheitskappe.
Um genügend Volumen für eine genaue Entnahme zur Verfügung zu stellen, enthält jede Durchstechflasche ein Mehrvolumen von 0,3 ml.
Packungsgrößen: 1 oder 25 Durchstechflaschen pro Karton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Jede Durchstechflasche Cerezyme ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nach dem Auflösen enthält jede Durchstechflasche Cerezyme 200 Einheiten Imiglucerase in 5,0 ml (40 Einheiten pro ml).
Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit Wasser für Injektionszwecke aufgelöst, mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt und dann intravenös infundiert werden.
Entsprechend der individuellen Dosis wird die benötigte Zahl der Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank genommen.
Kleinere Dosisanpassungen können gelegentlich erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll. Die Dosis kann zur nächsten vollen Durchstechflasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt.
Aseptische Technik anwenden
Auflösen
Den Inhalt jeder Durchstechflasche mit 5,1 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen. Das Wasser nicht zu stark einspritzen, und durch vorsichtiges Mischen eine Schaumbildung vermeiden. Das Lösungsvolumen beträgt 5,3 ml; der pH der zubereiteten Lösung liegt bei etwa 6,1.
Nach dem Auflösen erhält man eine klare farblose Flüssigkeit, die keine Fremdkörper enthält. Die erhaltene Lösung muss weiter verdünnt werden. Vor der weiteren Verdünnung soll die Lösung in jeder Durchstechflasche visuell auf Fremdpartikel und Verfärbung geprüft werden.
Durchstechflaschen mit Lösungen, die Fremdpartikel enthalten oder verfärbt sind, dürfen nicht verwendet werden.
Nach dem Auflösen das Konzentrat sofort verdünnen und nicht für eine spätere Verwendung aufbewahren.
Verdünnung
Nach dem Auflösen enthält die Lösung 40 Einheiten Imiglucerase pro ml. Das rekonstituierte Volumen ermöglicht eine genaue Entnahme von 5,0 ml (gleich 200 Einheiten) aus jeder Durchstechflasche. Aus jeder Durchstechflasche 5,0 ml entnehmen und im Infusionsbehältnis vereinigen. Danach die Lösung mit ausreichend 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen, so dass ein Gesamtvolumen von 100 bis 200 ml erreicht wird. Die Infusionslösung vorsichtig mischen.
Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung durch einen 0,2 µm-Leitungsfilter (In-line Filter) mit niedriger Proteinbindungsaffinität zu infundieren, um etwaige Proteinpartikel herauszufiltern. Die Imiglucerase-Aktivität wird dadurch nicht beeinflusst. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung innerhalb von 3 Stunden zu verabreichen. Die mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnte Lösung bleibt chemisch stabil, wenn sie vor Licht geschützt bei 2 – 8° C bis zu 24 Stunden aufbewahrt wird; die mikrobiologische Sicherheit hängt aber von der aseptischen Durchführung des Auflösens und Verdünnens ab.
Cerezyme enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. **Inhaber der Zulassung:** Genzyme Europe, Naarden, Niederlande.
8. **Zulassungsnummer:** EU/1/97/053/001-002
9. **Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 17. November 1997 / 17. September 2007.
10. **Stand der Information:** Jänner 2012.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.