

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті»
РММ төрағасының
2021 ж. «24» _____ 05 _____
№ N039262 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

Саудалық атауы
Церезим®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Имиглоцераза

Дәрілік түрі, дозасы
Инфузияға ерітінді дайындау үшін концентрат дайындауға арналған
лиофилизат, 400 ӘБ

Фармакотерапиялық тобы
Ас қорыту жолы және зат алмасу. Асқазан-ішек жолы ауруларын және зат
алмасу бұзылуларын емдеуге арналған басқа препараттар. Ферменттік
препараттар. Имиглоцераза.
АТХ коды А16АВ02

Қолданылуы
- бірінші типті (нейронопатиялық көріністерсіз) немесе үшінші типті
(созылмалы нейронопатиялық көріністермен) Гоше ауруының диагнозы
расталған, осы аурудың клиникалық мәнді неврологиялық емес көріністері
бар пациенттерде ұзаққа созылатын фермент алмастырушы ем.
Гоше ауруының неврологиялық емес көріністеріне келесі симптомдардың
бірі немесе одан да көбі жатады:
- анемия (темір тапшылығы сияқты басқа себептері жоққа шығарылған
соң)
- тромбоцитопения
- сүйек аурулары (D дәруменінің тапшылығы сияқты басқа себептері
жоққа шығарылған соң)
- гепатомегалия немесе спленомегалия.

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі
Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың қандай да бір компонентіне жоғары сезімталдық

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

Гоше ауруы бар пациенттерді жүргізгенде емдеуші дәрігерлер осы патологияны емдеу тәжірибесі бар дәрігерлермен кеңесуі қажет.

Медициналық қызметкерлер, аурудың созылмалы нейронопатиялық көріністері бар пациенттерді қоса, Гоше ауруына шалдыққан пациенттерді тіркеу керек.

Препарат құрамында натрий бар және натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісімен сұйылтудан соң енгізіледі. Қалыпқа келтіруден соң ерітіндінің құрамында 1,24 ммоль натрий бар. Бұл ақпарат препаратты натрий қолдануы бақыланатын диетада жүрген пациенттерге тағайындау кезінде ескерілу қажет.

Сұйылтылған ерітіндіні ақуыз бөлшектерін алып тастауға арналған диаметрі 0,2 мкм ақуыз байланыстыру белсенділігі төмен өткізгіш сүзгі арқылы енгізу ұсынылады, бұл имиглюцераза белсенділігінің төмендеуіне әкелмейді. Сұйылтылған ерітіндіні пациентке бірден немесе оны әзірлеген соң 3 сағаттан кешіктірмей енгізу ұсынылады. Натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісімен сұйылтылған препарат ерітіндісі жарықтан қорғалған жерде 2-8 °C температурада сақталғанда өзінің химиялық тұрақтылығын 24 сағат бойы сақтайды, алайда, микробиологиялық қауіпсіздігі препаратты қалыпқа келтіру және сұйылту кезінде асептикалық шарттарды қадағалауға байланысты. Препарат құрамында консерванттар жоқ. Пайдаланылмаған барлық препарат пен қалдық материалдар жергілікті заңнама талаптарына сәйкес жойылуы тиіс.

Аса жоғары сезімталдық

Скринингтік иммуносорбенттік ферменттік талдауды (ELISA) пайдаланумен алынған және радиоиммунопреципитациялық талдау барысында расталған деректер алғашқы жыл емделу кезінде имиглюцеразаға IgG антиденелерінің ем алып жүрген пациенттердің 15% шамасында түзілетінін айғақтайды. Осындай пациенттерде IgG антиденелерінің түзілуі, бәрінен ықтималды түрде, емдеудің алғашқы 6 айында жүреді және 12 айлық емнен кейін Церезимге антиденелер сирек түзіледі деп жорамалданады. Осыған орай, емдеуге жауаптың төмендеуінен күдіктенгенде имиглюцеразаға IgG антиденелер деңгейіне мезгіл-мезгіл мониторинг жасау ұсынылады. Имиглюцеразаға антиденелері бар пациенттерде жоғары сезімталдық реакциясының даму қаупі едәуір жоғары болады. Егер пациентте болжанған жоғары сезімталдық реакциялары дамыса, имиглюцеразаға антиденелердің бар-жоғына зерттеу жүргізу ұсынылады. Құрамында протеин бар басқа препараттарды қолдану кезіндегідей, аллергиялық типті жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары дамуы мүмкін, бірақ олар сирек білінеді. Ондай реакциялар туындағанда препарат инфузиясын дереу тоқтатып, тиісті шаралар қабылдау керек. Шұғыл ем жүргізудің қолданыстағы медициналық стандарттарын қадағалау қажет.

Сақтықпен

Препаратты Цередазаға (альглюоцеразаға) антиденелер түзілуі немесе жоғары сезімталдық симптомдары байқалатын пациенттерге енгізгенде сақ болу керек.

Өкпе гипертензиясы

Өкпе гипертензиясы Гоше ауруының белгілі асқынуы болып табылады. Анамнезінде спленэктомиясы бар пациенттерде өкпе гипертензиясының жоғары даму қаупі бар. Церезим[®] препаратымен емдеу көпшілік жағдайларда спленэктомия жүргізу қажеттілігін төмендетеді, ал Церезим[®] препаратымен емді ерте бастау өкпе гипертензиясының даму қаупін төмендетті. Гоше ауруының диагнозы қойылған соң және әріқарай өкпе гипертензиясы симптомдарын анықтау тұрғысынан жүйелі тексеруден өтуге кеңес беріледі.

Өкпе гипертензиясы диагнозы қойылған пациенттер, атап айтқанда, Гоше ауруын бақылау үшін Церезимнің талапқа сай дозаларын алуы тиіс, сондай-ақ оларға өкпе гипертензиясын емдеуге арнайы ем қолдану қажеттілігі тұрғысынан бағалау жүргізілуі тиіс.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Препараттың басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілмеді. Сондықтан препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

Арнайы сақтандырулар

Жүктілік немесе лактация кезінде

Церезимді пайдалану жүктілік кезінде Гоше ауруының симптомдарын бақылауға мүмкіндік береді деп жорамалдауға негіз беретін 150 жүктілік нәтижесі (бірінше кезекте, өздігінен келіп түскен есептер және әдеби шолулар негізінде) туралы шектеулі деректер ғана бар. Бұдан бөлек, статистикалық деректер аз болса да, бұл деректер шарана үшін Церезим[®] препаратынан туа біткен уыттанудың болмайтынын көрсетеді. Шарананың өліп қалуы сирек тіркелген, әрі оның Церезимді пайдаланумен немесе бұрыннан бар Гоше ауруымен байланысты болуы анық емес.

Препараттың жүктілікке, эмбриондық/күрсақшілік дамуға, тууға және туылудан кейінгі дамуға әсер етуін бағалауға қатысты ешқандай in vivo зерттеулер жүргізілмеді. Церезимнің плацента арқылы даму үстіндегі шаранаға өтуі белгісіз.

Гоше ауруы бар жүкті және жүкті болғысы келетін әйелдерде қауіп-пайда арақатынасына бағалау жүргізу қажет. Жүкті болған Гоше ауруы бар пациент әйелдер жүктілік кезінде және босанудан кейінгі кезеңде ауру белсенділігінің жоғарылау кезеңін байқауға болады. Бұл өзінде қаңқа асқынулары қаупінің артуын, цитопенияның, қан кетудің дамуын және қан құюдың жоғары қажеттілігін қамтиды. Жүктілік те, лактация да сүйек алмасуын жеделдете отырып, кальций гомеостазына ықпал етеді, бұл Гоше ауруы кезінде сүйек жүйесінің зақымдануына үлес қосады.

Оңтайлы нәтижеге жету үшін Гоше ауруы бар әйелдерге жүктіліктің басталуына дейін Церезим[®] препаратымен емді бастау мүмкіндігін қарастыруға кеңес беру керек. Церезим[®] препаратымен ем алатын

әйелдерде жүктілік кезінде емді жалғастыру қажеттілігін қарастыру керек. Пациент қажеттіліктеріне және емге берілетін жауапқа қарай, дозаны әркімге ыңғайлау үшін жүктілікке және Гоше ауруының клиникалық көріністеріне мұқият мониторинг қажет.

Белсенді заттың адам сүтімен бөлініп шығуы белгісіз, алайда фермент, ықтималды түрде, сәбидің асқазан-ішек жолында қорытылады. Препаратты бала емізетін аналарға қолданғанда сақ болу керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Дәрілік заттың жағымсыз әсерлерін ескеріп, автокөлікті немесе аса қауіпті механизмдерді басқару кезінде сақтық шарасын қадағалау керек.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Ем Гоше ауруын емдеу тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен жүргізілуі тиіс.

Церезим[®] препаратының инфузиясын препаратты бірнеше ай бойы енгізуге жақсы реакциясы білінген пациенттерде үй жағдайларында жүргізуге болады. Препаратты үйде енгізу мүмкіндігі туралы шешім емдеуші дәрігердің тиісті бағалауы мен нұсқауын алған соң қабылданады.

Церезим[®] препаратын пациенттің өзінің немесе күтім жасайтын тұлғаның инфузиялауы клиника жағдайларында медициналық қызметкер үйрететін дайындықтан өтуді талап етеді. Пациентке немесе оларға күтім жасайтын тұлғаға инфузия жасау техникасы және күнделік жүргізу қажеттілігі түсіндіріледі. Инфузия барысында жағымсыз құбылыстар білінген пациенттер **инфузияны дереу тоқтатып, медициналық жәрдемге жүгінуі қажет**. Келесі инфузияларды клиника жағдайларында жүргізуге болады. Инфузиялардың дозасы және жиілігі оларды үйде жүргізгенде өзгермеуі тиіс, сондай-ақ медициналық қызметкер қадағалауынсыз өзгертілмеуі тиіс.

Гоше ауруының гетерогенділігі мен мультижүйелік табиғатына орай, дозалау режимі әр пациент үшін жеке белгіленіп, аурудың клиникалық көріністерін жан-жақты бағалауға негізделуі тиіс. Пациенттің емдеуге жеке реакциясын нақты анықтаудан кейін ғана (аурудың тиісті клиникалық көріністерінің бәріне қатысты) клиникалық жағдайдың қол жеткізілген оңтайлы көрсеткіштерін сақтау үшін немесе әлі қалыпқа түспеген клиникалық көрсеткіштерді кейіннен жақсарту үшін препараттың дозасын және енгізу жиілігін түзетуге болады.

Дозалау режимі

Дозалаудың әртүрлі режимдері аурудың кейбір немесе барлық неврологиялық емес көріністеріне қатысты тиімділігін көріністеді. Әр 2 апта сайын бір рет 60 ӘБ/кг бастапқы дозаларын қолдану 6 ай емделу кезінде гематологиялық және висцеральді параметрлердің жақсаруын көріністеді, ал емдеуді жалғастыру ауру үдеуінің тоқтауына немесе сүйек зақымданулары айқындылығының азаюына алып келді. 2 аптада бір рет 15 ӘБ/кг дене салмағына ең төмен дозасын қолдану гематологиялық

көрсеткіштердің және органомегалияның жақсаруын көріністеді, бірақ сүйек жүйесінің параметрлеріне ықпал етпеді. Инфузия жүргізудің әдетте пайдаланылатын және пациентке ең ыңғайлы жиілігі – екі аптада бір рет. Көптеген деректер инфузия жүргізудің тура осы жиілігіне қатысты берілген.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Балалар үшін дозаны түзету қажет болып табылмайды.

Гоше ауруының созылмалы нейронопатиялық көріністері бар пациенттерде препараттың неврологиялық симптомдарға қатысты тиімділігіне зерттеулер жүргізілмеген, сондықтан осы көріністерді емдеуге арнайы дозалау режимі белгіленбеген.

Енгізу әдісі және жолы

Препараттың әр құтысы тек бір рет қолдануға арналған.

Қалыпқа келтіруден және сұйылтудан соң (препаратты қалыпқа келтіру және сұйылту жөніндегі нұсқаулықты қараңыз) препарат в/і инфузия арқылы енгізіледі. Алғашқы инфузияларда Церезим[®] минутына 0.5 ЭБ/кг дене салмағынан аспайтын жылдамдықпен енгізілу қажет. Кейіннен инфузия жылдамдығын арттыруға болады, бірақ минутына 1 ЭБ/кг дене салмағынан аспауы тиіс. Инфузия жылдамдығын арттыру медициналық қызметкер қадағалауымен жүргізілуі тиіс.

Препаратты қалыпқа келтіру және сұйылту жөніндегі нұсқаулық

Лиофилизатты инъекцияға арналған сумен қалыпқа келтіреді, кейіннен натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісімен сұйылта отырып, артынан венаішілік инфузия арқылы енгізеді.

Науқас үшін жеке дозалау режимінің негізінде ішіндегісі қалыпқа келтірілуі тиісті құтылардың санын анықтап, оларды тоңазытқыштан шығарып қою қажет.

Кейбір жағдайларда құтының ішіндегісі толық пайдаланылмай қалмас үшін дозаны аздап өзгертуге болады. Дозаларды толық құтылардың санына сәйкес ең жуық шамаға дейін, бірақ ай сайын енгізілетін дозасы елеулі өзгермейтіндей дөңгелектеуге болады.

Препаратты қалыпқа келтіру және сұйылту асептикалық жағдайларда жүргізілуі тиіс.

Қалыпқа келтіру

Әр құтының ішіндегісін 10,2 мл инъекцияға арналған су қосып қалыпқа келтіреді, инъекцияға арналған су қатты ағынмен енгізілмес үшін, одан кейін ерітіндіні көпіршік түзілуіне жол бермей абайлап араластырады. Қалыпқа келтірілген ерітіндінің көлемі 10.6 мл құрайды, ал қалыпқа келтірілген ерітіндідегі рН – шамамен 6.1. Қалыпқа келтірілген ерітінді мөлдір, түссіз болуы және құрамында бөгде бөлшектер болмауы тиіс. Құтылардың ішіндегісін қалыпқа келтіруден соң бірден сұйылту қажет. Сұйылтар алдында қалыпқа келтірілген ерітіндіде бөгде бөлшектердің және түс өзгерісінің бар-жоғын қарап тексеру қажет. Дайындалған ерітінді мөлдір және түссіз болуы керек. Алынған ерітіндіде бөгде бөлшектер

болса немесе ерітіндінің түсі өзгерсе, құтыларды пайдаланбау керек! Қалыпқа келтіруден соң құтылардың ішіндегісі **бірден сұйылтылады**, препарат келесі қолдануға сақталмайды.

Сұйырту

Қалыпқа келтірілген ерітіндінің құрамында 1 мл (400 ӘБ/10 мл) 40 ӘБ имиглуцераза бар. Қалыпқа келтірілген ерітіндінің әр құтыдан алынатын көлемі 10.0 мл құрайды. Тағайындалған дозаға қарай, қалыпқа келтірілген ерітіндінің тиісті дозада бірнеше құтыдан алынған көлемдерін біріктіреді және венашілік инъекцияларға арналған натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісімен жалпы 100-200 мл көлемге дейін сұйылтады. Алынған ерітіндіні абайлап араластырады. Сұйылтылған ерітіндіні ақуыз бөлшектерін алып тастауға арналған диаметрі 0.2 мкм ақуыз байланыстыру белсенділігі төмен өткізгіш сүзгі арқылы енгізу ұсынылады, бұл имиглуцераза белсенділігінің төмендеуіне әкелмейді. Сұйылтылған ерітіндіні пациентке бірден немесе оны әзірлеген соң 3 сағаттан кешіктірмей енгізу ұсынылады. Натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісімен сұйылтылған препарат ерітіндісі жарықтан қорғалған жерде 2-8 °С температурада сақталғанда өзінің химиялық тұрақтылығын 24 сағат бойы сақтайды, алайда, микробиологиялық қауіпсіздігі препаратты қалыпқа келтіру және сұйырту кезінде асептикалық шарттарды қадағалауға байланысты.

Артық дозалану кезінде қабылдау қажет боалтын шаралар

Препараттың артық дозалану жағдайлары хабарланбаған. Пациенттерде екі аптада бір рет 240 ӘБ/кг дейінгі дозалары пайдаланылды.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкер кеңесіне жүгіну жөніндегі нұсқаулар

Қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкерге хабарласыңыз.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкеріне консультацияға жүгіну бойынша ұсынымдар

Егер сізде осы дәрі-дәрмекті қолдану туралы қосымша сұрақтарыңыз болса, дәрігерге немесе фармацевтке хабарласыңыз.

ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Барлық дәрі-дәрмектер сияқты, препарат жағымсыз реакцияларды тудыруы мүмкін, бірақ олар барлығында бола бермейді.

Жағымсыз құбылыстар жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің кему тәртібімен ұсынылған.

Жиі

- ентигу*, жөтел*
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- есекжем/ангионевроздық ісіну, қышыну, бөртпе

Жуі емес

- бас айналу*, бас ауыру*, парестезия*
- тахикардия*, цианоз*
- қан кернеулер*, гипотензия*
- құсу, жүрек айну, іштің түйіліп ауыруы, диарея
- артралгия, арқаның ауыруы*
- жайсыздықты сезіну, инъекция салған жердің ашуы және ісінуі, инъекция орнындағы стерильді абсцесс, кеуде қуысы аумағындағы жайсыздық*, қызба, қалтырау, шаршау сезімі.

Сирек

- анафилаксиялық реакциялар

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Пациенттердің небәрі 3% шамасында аса жоғары сезімталдықты айғақтайтын симптомдар анықталған (жоғарыда * таңбаланған). Олар инфузия барысында немесе одан кейін бірден тіркелді. Ондай симптомдар, әдетте, антигистаминді препараттар және/немесе глюкокортикоидтар қолданумен басылады. Пациенттерге препарат инфузиясын тоқтатып, осындай симптомдар білінгенде емдеуші дәрігермен байланысуға кеңес беру керек.

Күтілетін дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (эсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

немесе

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Н. Назарбаев д-лы 187 Б
телефон: +7 (727) 244-50-96

info.KZ@emailph4.aventis.com

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препарат құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат - имиглуоцераза, 424 ӘБ¹ (10.6 мг²)

Қалпына келтіруден кейін ерітінді құрамында бір мл имиглуоцеразаның 40 бірлігі бар.

¹ Ферменттің эсер ету бірлігі (ӘБ) 37 °С температурада 1 минут ішінде *пара*-нитрофенил-D-глюкопиранозидтің (pNP-β-Glc) синтетикалық субстратының 1 микромолының гидролизін катализдейтін ферменттің мөлшері ретінде анықталады.

² Бұл мән шамамен, өйткені ол белсенді заттың нақты белсенділігіне байланысты. Белсенді зат үшін орташа есеptік үлестік белсенділік 400 ӘБ/кұты дозасы үшін 85 ӘБ/мл құрайды.

қосымша заттар - маннитол, натрий цитраты, лимон қышқылы моногидраты, полисорбат 80.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Ақ немесе ақ дерлік түсті лиофилизацияланған ұнтақ немесе лиофилизат. Қалпына келтірілген препарат: көрінетін бөлшектерсіз мөлдір түссіз ерітінді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

400 ӘБ препаратты ашылуы бақыланатын «FLIP OFF» пластик қалпақшалары бар алюминий қақпақтармен қаусырылған және силикондалған бутилді тығындармен тығындалған көлемі 20 мл I типті түссіз шыны құтыларға салады. Тығындардың екі баламалы түрлерін - бромбутилді резеңке тығынды немесе хлорбутилді резеңке тығынды пайдалануға болады.

Препараттың 400 ӘБ 1 құтысы қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада тоңазытқышта сақтау керек. Қалпына келтірілген ерітіндіні сұйылтудан соң дереу пайдалану немесе 25°C-ден аспайтын температурада сақтау барысында оны дайындаудан кейін 3 сағаттан кешіктірмей пайдалану керек. Егер ерітінді дереу пайдаланылмаса, ерітіндіні жарықтан қорғалған жерде 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Джензайм Ирландия Лимитед

ИДА Индустириал Парк, Олд Килмеаден Роад, Уотерфорд, Ирландия

Тел.: +35 35 15 94 100

e-mail: WaterfordRegulatoryAffairsTeam@emailph4.aventis.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Джензайм Еуропа Б.В.

Raasheuvelweg 25, 1105 БП Амстердам, Нидерланды

Тел.: +31 (0) 20 24 54 000

e-mail: info.nl@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Н.Назарбаев д-лы, 187 Б

Тел.: +7 (727) 244 50 96/97

info.KZ@emailph4.aventis.com

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com