

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «30» __12__ 2020г.
№ N035172

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (Листок-вкладыш)

Торговое название

Церезим[®]

Международное непатентованное название

Имиглюцераза

Лекарственная форма, дозировка

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 400 ЕД

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушения обмена веществ другие. Ферментные препараты. Имиглюцераза
Код АТХ А16АВ02

Показания к применению

- длительная ферменто-заместительная терапия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые не неврологические проявления данного заболевания.

К не неврологическим проявлениям болезни Гоше относятся один или более из следующих симптомов:

- анемия (после исключения других причин, таких, как дефицит железа)
- тромбоцитопения
- костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D)

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- гепатомегалия или спленомегалия.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

Необходимые меры предосторожности при применении

При ведении пациентов с болезнью Гоше, лечащим врачам необходимо консультироваться с врачами, имеющими опыт терапии данной патологии. Медицинским работникам следует регистрировать пациентов с болезнью Гоше, включая пациентов с хроническими нейронопатическими проявлениями заболевания.

Препарат содержит натрий и вводится после разведения 0,9% раствором хлорида натрия. После восстановления раствор содержит 1,24 ммоль натрия. Эту информацию необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с контролируемым потреблением натрия.

Разведенный раствор рекомендуется вводить через проходной фильтр, обладающий низкой белковосвязывающей активностью, с диаметром пор 0,2 мкм для удаления частиц белка, что не приведет к снижению активности имиглюцеразы. Разведенный раствор рекомендуется вводить пациенту сразу или не позднее 3 ч после его приготовления. Разведенный 0,9% раствором натрия хлорида раствор препарата сохраняет свою химическую стабильность в течение 24 ч при хранении при температуре 2-8 °С в защищенном от света месте, однако, микробиологическая безопасность зависит от соблюдения асептических условий при восстановлении и разведении препарата. Препарат не содержит консервантов. Весь неиспользованный препарат и остаточные материалы должны быть уничтожены в соответствии с требованиями местного законодательства.

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-ти месяцев терапии, и что после 12 месяцев терапии антитела к Церезиму образуются редко. В связи с этим, при подозрении на снижение ответа на терапию, рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня IgG антител к имиглюцеразе. У

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

пациентов, имеющих антитела к имиглоуцеразе, существует более высокий риск развития реакций повышенной чувствительности. Если у пациента развиваются предполагаемые реакции повышенной чувствительности, рекомендуется провести исследование на наличие антител к имиглоуцеразе. Как и при применении, других протеинсодержащих препаратов, возможно развитие тяжелых реакций повышенной чувствительности аллергического типа, но они возникают редко. При возникновении таких реакций следует немедленно прекратить инфузию препарата и предпринять соответствующие меры. Необходимо соблюдать действующие медицинские стандарты неотложной терапии.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам, у которых наблюдается образование антител или симптомы повышенной чувствительности к Церезаде (алглюцеразе).

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия является известным осложнением болезни Гоше. Пациенты со спленэктомией в анамнезе имеют повышенный риск развития легочной гипертензии. Лечение препаратом Церезим® в большинстве случаев снижает потребность в проведении спленэктомии, а раннее начало терапии препаратом Церезим® 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 Церезим® для контроля болезни Гоше, а также у них должна проводиться оценка на предмет необходимости применения специальной терапии для лечения легочной гипертензии.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Исследований взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Поэтому препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Специальные предупреждения

Во время беременности или лактации

Имеются лишь ограниченные данные о 150 исходах беременности (в первую очередь на основе спонтанных отчетов и обзоров литературы), которые дают основание предположить, что использование Церезим®, позволяет контролировать симптомы болезни Гоше во время беременности. Кроме того, эти данные показывают отсутствие врожденной токсичности для плода при применении Церезим®, хотя статистических

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

данных мало. Гибель плода регистрировалась редко, и не ясно, было ли это связано с использованием Церезим® или имеющейся болезнью Гоше.

Никаких исследований *in vivo* не проводилось в отношении оценки воздействия препарата на беременность, эмбриональное/внутриутробное развитие, роды и послеродовое развитие. Не известно, проникает ли Церезим® через плаценту в развивающийся плод.

У беременных с болезнью Гоше и для тех, кто собирается забеременеть, необходимо проводить оценку соотношения риск-польза. При беременности у пациенток с болезнью Гоше может наблюдаться период повышенной активности заболевания во время беременности и в послеродовом периоде. Это включает в себя повышенный риск скелетных осложнений, развитие цитопении, кровотечения и повышенную потребность в переливании крови. И беременность, и лактация влияют на кальциевый гомеостаз, ускоряя костный обмен, что вносит вклад в поражение костной системы при болезни Гоше.

Следует рекомендовать рассмотреть возможность начала терапии препаратом Церезим® женщинам с болезнью Гоше до наступления беременности для достижения оптимального результата. У женщин, получающих лечение препаратом Церезим®, нужно рассмотреть необходимость продолжения лечения во время беременности. Тщательный мониторинг беременности и клинических проявлений болезни Гоше необходим для индивидуализации дозы в зависимости от потребностей пациента и терапевтического ответа.

Неизвестно, будет ли активное вещество выделяться с человеческим молоком, однако, фермент, вероятно, будет перевариваться в желудочно-кишечном тракте ребенка. При применении препарата кормящим матерям следует соблюдать осторожность.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения болезни Гоше.

Инфузию препарата Церезим® можно проводить в домашних условиях у пациентов, у которых отмечалась хорошая реакция на введение препарата в течение нескольких месяцев. Решение о возможности введения препарата дома принимается после получения соответствующей оценки и

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

рекомендаций лечащего врача. Инфузия препарата Церезим® 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**. Последующие инфузии могут проводиться в условиях клиники. Доза и частота инфузий не должны изменяться при проведении их дома, а также не должны изменяться без наблюдения медицинского работника. Вследствие гетерогенности и мультисистемной природы болезни Гоше режим дозирования должен быть индивидуальным для каждого пациента и основываться на всесторонней оценке клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения индивидуальной реакции пациента на лечение (в отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания) может быть проведена коррекция дозы и частоты введения препарата либо для поддержания уже достигнутых оптимальных показателей клинического состояния, либо для последующего улучшения тех клинических показателей, которые еще не были нормализованы.

Режим дозирования

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 прогрессирования или уменьшало выраженность костных поражений. Применение минимальной дозировки 15 ЕД/кг массы тела однократно в течение 2 недель продемонстрировало улучшение гематологических показателей и органомегалии, но не повлияло на параметры костной системы. Обычно используемая и наиболее удобная для пациента частота проведения инфузий составляет один раз в две недели. Большинство данных представлено именно в отношении этой частоты проведения инфузий.

Особые группы пациентов

Дети

Для детей коррекция дозы не является необходимой.

Исследований эффективности препарата в отношении неврологических симптомов у пациентов с хроническими нейропатическими проявлениями болезни Гоше не проводилось, поэтому специальный режим дозирования для лечения этих проявлений не установлен.

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Метод и путь введения

Каждый флакон препарата предназначен только для однократного применения.

После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий (см. инструкцию по восстановлению и разведению препарата). При первых инфузиях Церезим® необходимо вводить со скоростью, не превышающей 0.5 ЕД/кг массы тела в минуту. Впоследствии скорость инфузии может быть увеличена, но не должна превышать 1 ЕД/ кг массы тела в минуту. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника.

Инструкция по восстановлению и разведению препарата

Лиофилизат восстанавливают водой для инъекций с последующим разведением с помощью 0.9 % раствора натрия хлорида и затем вводят путем внутривенной инфузии.

На основании индивидуального для больного режима дозирования, необходимо определить число флаконов, содержимое которых должно быть восстановлено, и достать их из холодильника.

В некоторых случаях, допускается небольшое изменение дозы во избежание неполного использования содержимого флаконов. Дозы могут округляться до наиболее близкой величины, соответствующей числу полных флаконов, но так, чтобы ежемесячно вводимая доза существенно не изменялась.

Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях

Восстановление

Содержимое каждого флакона восстанавливают добавлением 10.2 мл воды для инъекций, избегая введения воды для инъекции сильной струей, после чего осторожно перемешивают раствор, не допуская образования пены. Объем восстановленного раствора составляет 10.6, а рН 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. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Не использовать флаконы при наличии в полученном растворе посторонних частиц или при изменении цвета раствора! После восстановления содержимое флаконов **сразу разводится**, препарат не хранится для последующего применения.

Разведение

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Восстановленный раствор содержит 40 ЕД имиглюцеразы в 1 мл (400 ЕД/10 мл). Извлекаемый объем восстановленного раствора из каждого флакона составляет 10.0 мл. В зависимости от предписанной дозы, извлеченные объемы восстановленного раствора из нескольких флаконов соответствующей дозировки объединяют и разводят 0.9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объема 100 - 200 мл. Полученный раствор осторожно перемешивают. 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 часов после его приготовления. Разведенный 0.9% раствором натрия хлорида раствор препарата сохраняет свою химическую стабильность в течение 24 часов 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.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Не сообщалось о случаях передозировки препарата. У пациентов использовались дозировки до 240 ЕД/кг однократно раз в две недели.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Подобно всем лекарственным препаратам препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

Часто

- одышка*, кашель*

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- реакции гиперчувствительности
- крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь

Нечасто

- головокружение*, головная боль*, парестезия*
- тахикардия*, цианоз*
- приливы*, гипотензия*
- рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея
- артралгия, боли в спине*
- чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки*, лихорадка, озноб, чувство усталости

Редко

- анафилактические реакции

Описание отдельных нежелательных реакций

Всего приблизительно у 3% пациентов были выявлены симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности (обозначенные * выше). Они были зарегистрированы в ходе инфузий или сразу после них. Как правило, такие симптомы купируются применением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов. Пациентам следует порекомендовать прекратить инфузию препарата и связаться с лечащим врачом при появлении таких симптомов.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев, 187Б

Тел.: +7(727) 244-50-96

info.KZ@emailph4.aventis.com

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Один флакон содержит

активное вещество – имиглюцераза, 424 ЕД¹ (10.6 мг²)

После восстановления раствор содержит 40 единиц имиглюцеразы на один мл.

¹ Единица действия (ЕД) фермента определяется как количество фермента, которое катализирует гидролиз 1 микромоля синтетического субстрата *para*-нитрофенил-D-глюкопиранозид (pNP-β-Glc) за 1 мин при температуре 37 °С

² Это значение является приблизительным, т.к. оно зависит от фактической активности активного вещества. Средняя расчетная удельная активность для активного вещества составляет 85 ЕД/мл для дозировки 400 ЕД/флакон.

вспомогательные вещества - маннитол, натрия цитрата дигидрат, лимонной кислоты моногидрат, полисорбат 80.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Лиофилизированный порошок или лиофилизат белого или почти белого цвета. Восстановленный препарат: прозрачный бесцветный раствор без видимых частиц.

Форма выпуска и упаковка

По 400 ЕД препарата помещают во флаконы из бесцветного стекла типа I объемом 20 мл, закупоренные пробками из силиконизированного бутила и обжатые алюминиевыми крышками с пластиковыми колпачками контроля вскрытия "FLIP OFF". Допускается использование двух альтернативных видов пробок - бромбутиловой резиновой пробки или хлорбутиловой резиновой пробки.

По 1 флакону препарата 400 ЕД вместе с инструкцией по применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в холодильнике при температуре от 2°С до 8°С. Восстановленный раствор после разведения следует использовать немедленно или не позднее 3 часов после его приготовления при хранении при температуре не выше 25°С. Если раствор не используется немедленно, то хранить раствор 24 часа при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

ИДА Индустириал Парк, Олд Килмеаден Роад, Уотерфорд
Тел.: +35 35 15 94 100
Факс: +35 35 15 94 105
WaterfordRegulatoryAffairsTeam@emailph4.aventis.com

Держатель регистрационного удостоверения

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды
Паашеувелвег 25, 1105 БП Амстердам
Тел.: +31 (0) 20 24 54 000
Факс: +31 (0) 24 53 331
info.nl@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев, 187Б
Тел.: +7 (727) 244 50 96/97
info.KZ@emailph4.aventis.com
Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N035172

Дата решения: 30.12.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе