

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cerezyme 400 U, poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon Cerezyme bevat 400 eenheden\* imiglucerase.

\* Eén eenheid enzym (E) is de hoeveelheid die nodig is om bij een temperatuur van 37°C één micromol van het synthetische substraat para-nitrofenyl-β-D-glucopyranoside (pNP-Glc) in één minuut te hydrolyseren.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie. Cerezyme is een wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Cerezyme (imiglucerase) is geïndiceerd voor gebruik als langdurige enzymsubstitutietherapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van niet-neuronopathische (type 1) of chronische neuronopathische (type 3) ziekte van Gaucher die klinisch significante niet-neurologische verschijnselen van de ziekte vertonen.

De niet-neurologische verschijnselen van de ziekte van Gaucher bestaan uit een of meer van de volgende aandoeningen:

- anemie na uitsluiting van andere oorzaken, bijvoorbeeld ijzerdeficiëntie
- trombocytopenie
- botziekte na uitsluiting van andere oorzaken, zoals vitamine D-deficiëntie
- hepatomegalie of splenomegalie

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gebeuren onder leiding van artsen die bekend zijn met de behandeling van de ziekte van Gaucher.

Na reconstitutie en verdunning (zie 6.6.) wordt het preparaat in de loop van een tot twee uur per intraveneuze infusie toegediend. Als alternatief kan de juiste dosis Cerezyme worden toegediend met een infusiesnelheid van hoogstens één eenheid per kg lichaamsgewicht per minuut.

### Dosering voor volwassenen, kinderen en ouderen

Gezien de heterogeniteit en de multisystemische aard van de ziekte van Gaucher, moet de dosering voor iedere patiënt individueel worden vastgesteld, na een uitgebreide beoordeling van de klinische verschijnselen van de ziekte.

Verscheidene doseerschema's zijn effectief gebleken bij enkele of alle niet-neurologische verschijnselen. Een aanvangsdosering van 60 E/kg lichaamsgewicht eens per twee weken gaf binnen zes maanden therapie een verbetering van hematologische en viscerale parameters te zien; voortgezet gebruik heeft ofwel de progressie van botziekte tot staan gebracht, of botziekte verbeterd.

Bij toediening van lage doses van slechts 2,5 E/kg lichaamsgewicht driemaal per week, of 15 E/kg lichaamsgewicht eens per twee weken, bleken de hematologische parameters en de organomegalie weliswaar te verbeteren, maar dit was niet het geval voor de botparameters.

De gebruikelijke en voor de patiënt meest praktische infusiefrequentie is eens per twee weken; van deze infusiefrequentie zijn de meeste gegevens beschikbaar.

De respons van de patiënt moet regelmatig worden geëvalueerd, en doseringen dienen uitsluitend te worden aangepast (verhoogd of verlaagd) op geleide van een uitvoerige evaluatie van de respons van de patiënt met betrekking tot alle klinische verschijnselen van de ziekte. Zodra de individuele respons van de patiënt met betrekking tot alle relevante klinische verschijnselen duidelijk is vastgesteld en gestabiliseerd, kan de dosering voor een voortgezette effectieve behandeling worden aangepast, waarbij de responsparameters en het welbevinden van de patiënt nauwlettend moeten worden gevolgd. Gewoonlijk is er controle eens in de zes tot twaalf maanden.

Medici en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden aangespoord om patiënten met de ziekte van Gaucher, inclusief patiënten met chronische neuronopathische verschijnselen van de ziekte, te registreren in de "ICGG Gaucher Registry" (zie rubriek 5.1).

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen. (Zie hoofdstuk 4.4: "Overgevoeligheid").

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

#### Overgevoeligheid

Uit de huidig beschikbare gegevens blijkt dat tijdens het eerste jaar van behandeling ongeveer 15% van de behandelde patiënten IgG-antistoffen tegen imiglucerase vormt. Het lijkt erop dat indien patiënten IgG antilichamen vormen dit vooral in de eerste zes maanden van de behandeling zullen doen; na 12 maanden worden nog slechts zelden antistoffen tegen Cerezyme gevormd. Geadviseerd

wordt om patiënten, waarvoor het vermoeden bestaat dat ze verminderd op de behandeling reageren, regelmatig op de vorming van IgG antistoffen tegen imiglucerase te controleren.

Patiënten met antistoffen tegen Cerezyme (imiglucerase) hebben meer kans op overgevoeligheidsreacties. (Zie bij 'Bijwerkingen', onder 4.8). Indien een patiënt reacties vertoont die zouden kunnen wijzen op overgevoeligheid, wordt verdere controle op imigluceraseantistoffen geadviseerd. In zeldzame gevallen zijn anafylactische reacties gemeld. Verdere behandeling met imiglucerase moet met zorg geschieden. Bij de meeste patiënten is de behandeling met succes voortgezet nadat de infusiesnelheid was verlaagd en er was voorbehandeld met antihistaminica en/of corticosteroiden.

Bij patiënten die eerder antistoffen of overgevoeligheidsreacties hebben ontwikkeld tegen Ceredase (αglucerase), is bij toediening van Cerezyme (imiglucerase) extra voorzichtigheid geboden.

### Pulmonale hypertensie

Pulmonale hypertensie is een bekende complicatie van de ziekte van Gaucher en is zowel waargenomen bij patiënten met, als bij patiënten zonder enzymsubstitutietherapie. Er is geen causaal verband vastgesteld met enzymsubstitutietherapie. Patiënten met ademhalingsproblemen dienen te worden onderzocht op pulmonale hypertensie.

De werkzaamheid van Cerezyme ten aanzien van de neurologische symptomen van patiënten met de chronische neuronopathische vorm van de ziekte van Gaucher is niet vastgesteld en voor dergelijke verschijnselen kan geen specifiek doseringsschema worden aanbevolen (zie rubriek 5.1).

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen Cerezyme en andere geneesmiddelen zijn niet bestudeerd. Andere vormen van interactie, bijvoorbeeld met voedsel, zijn onwaarschijnlijk.

### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn met Cerezyme geen voortplantingsstudies bij dieren gedaan.

Het is niet bekend of Cerezyme schadelijk kan zijn voor de foetus als het tijdens de zwangerschap wordt toegediend, of dat het nadelige gevolgen heeft voor het voortplantingsvermogen.

Tijdens een zwangerschap mag Cerezyme alleen worden gebruikt als het werkelijk noodzakelijk is, en na zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen, voor zowel moeder als foetus.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer Cerezyme wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft.

### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Cerezyme heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### 4.8 Bijwerkingen

De ongewenste bijwerkingen (ADR's) waarvan is gemeld dat ze aan Cerezyme zijn gerelateerd, zijn in de onderstaande tabel onderverdeeld volgens systeem/orgaan-klasse en frequentie (vaak en soms).

Lichaam als geheel – algemene aandoeningen	Soms:   Borstproblemen, koorts, koude rillingen, vermoeidheid
Aandoeningen van het ademhalingsstelsel	Vaak:   Ademhalingsproblemen
Aandoeningen van het maag-darmstelsel	Soms:   Misselijkheid, braken, diarree, buikkrampen
Aandoeningen van het centrale- en perifere zenuwstelsel	Soms:   Hoofdpijn, duizeligheid
Aandoeningen van het hart- en vaatstelsel, algemeen	Soms:   Cyanose, hypotensie
Hartslag- en hartritme stoornissen	Soms:   Tachycardie
Aandoeningen van de huid en aanhangsels	Vaak:   Urticaria/angio-oedeem, pruritus, uitslag
(Extracardiale) vaataandoeningen	Soms:   Flush
Stoornissen op de plaats van toediening	Soms:   Ongemak, brandend gevoel, zwelling, steriel abces

Bij een klein aantal patiënten hebben zich bijwerkingen voorgedaan die verband hielden met de wijze van toediening: een gevoel van onwel bevinden, pruritus, een branderig gevoel, zwelling of een steriel abces op de injectieplaats. Bij circa 3% van de patiënten zijn symptomen waargenomen die op overgevoeligheid duiden. Deze symptomen traden voor het eerst op tijdens of kort na de infusies;

het ging hierbij om pruritus, flushing, urticaria/angio-oedeem, een bekleemd gevoel op de borst, tachycardia, cyanose en ademhalingsproblemen. Een zeer enkele maal heeft zich als gevolg van overgevoeligheid hypotensie voorgedaan. Als deze verschijnselen zich voordoen moet de patiënt worden geadviseerd de infusie van het product te staken, en contact met de huisarts op te nemen.

#### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Enzym-imiglucerase (op macrofagen gericht recombinant  $\beta$ -glucocerebrosidase), ATC-code: A16AB02.

Imiglucerase (op macrofagen gericht recombinant  $\beta$ -glucocerebrosidase) katalyseert de hydrolytische splitsing van het glucolipide glucocerebroside in glucose en ceramide langs de normale weg voor de afbraak van membraanlipiden.

Glucocerebroside ontstaat hoofdzakelijk bij de turnover van hematopoietische cellen. De ziekte van Gaucher wordt gekenmerkt door een functionele deficiëntie in de activiteit van het enzym  $\beta$ -glucocerebrosidase en de daaruit voortvloeiende stapeling van het lipide glucocerebroside in weefselmacrofagen. Deze macrofagen raken overvuld met glucocerebroside en worden gaucher-cellen genoemd.

Gaucher-cellen worden vooral aangetroffen in lever, milt en beenmerg en soms ook in long-, nier- en darmweefsel. Secundaire hematologische gevolgen zijn onder meer ernstige anemie en trombocytopenie, naast de kenmerkende progressieve hepatosplenomegalie. Skeletafwijkingen komen veel voor en zijn vaak het meest invaliderende kenmerk van de ziekte van Gaucher. Mogelijke skeletafwijkingen zijn: osteonecrose, osteopenie met secundaire pathologische fracturen, tekortschietende remodelering, osteosclerose en botcrises.

Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd naar de werkzaamheid van Cerezyme ten aanzien van de neurologische verschijnselen van de ziekte. Derhalve kunnen geen conclusies worden getrokken omtrent het effect van enzymsubstitutietherapie op de neurologische verschijnselen van de ziekte.

Medici en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden aangespoord om patiënten met de ziekte van Gaucher, inclusief patiënten met chronische neuronopathische verschijnselen van de ziekte, te registreren in de "ICGG Gaucher Registry". In dit Register worden patiënten gegevens anoniem verzameld. Het doel van de "ICGG Gaucher Registry" is om de kennis over de ziekte van Gaucher te bevorderen en om de effectiviteit van enzymsubstitutietherapie te beoordelen, uiteindelijk leidend tot een verbetering in het veilige en werkzame gebruik van Cerezyme.

#### 5.2 Farmacokinetische gegevens

Tijdens een één uur durende intraveneuze infusie van vier doses (7,5; 15; 30 en 60 E/kg) imiglucerase werd na 30 minuten een steady state in de enzymatische activiteit bereikt. Na de infusie daalde de enzymatische activiteit in het plasma snel, waarbij de eliminatiehalfwaardetijd uiteenliep van 3,6 tot 10,4 minuten. De plasmaklaring liep uiteen van 9,8 tot 20,3 ml/min/kg (gemiddelde  $\pm$  S.D.: 14,5  $\pm$  4,0 ml/min/kg). Het voor het lichaamsgewicht gecorrigeerde verdelingsvolume liep uiteen van 0,09 tot 0,15 l/kg (gemiddelde  $\pm$  S.D.: 0,12  $\pm$  0,02 l/kg). De voor deze variabelen gevonden waarden lijken geen verband te houden met de toegediende dosis of de infusieduur. Bij elke dosis en infusiesnelheid werden echter slechts een of twee patiënten bestudeerd.

#### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens over de farmacologische veiligheid, toxiciteit na eenmalige en herhaalde toediening en mutageniteit hebben geen bijzondere risico's voor de mens aan het licht gebracht.

### 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

#### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol, natriumcitraat, citroenzuur-monohydraat, polysorbaat 80.

#### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

#### 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons

2 jaar.

Verdunde oplossing

Uit het oogpunt van microbiologische veiligheid moet het product direct worden gebruikt. Als het product niet direct wordt gebruikt, zijn de opslag tijdens het gebruik en de condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag het product niet langer dan 24 uur worden bewaard bij een temperatuur tussen 2 °C en 8 °C buiten invloed van licht.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C - 8°C (in de koelkast).

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cerezyme wordt geleverd in flacons à 20 ml van helder glas. De sluiting bestaat uit een gesiliconeerde butylrubber stop, beschermd met een tamper proof flip-off kapje.

Om voldoende volume voor nauwkeurige toediening te waarborgen, bevat elke flacon een overmaat van 0,6 ml.

Verpakkingen: 1, 5 of 25 flacons in een kartonnen doosje.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Elke flacon met Cerezyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na reconstitutie bevat elke flacon met Cerezyme 400 eenheden imiglucerase in 10,0 ml (40 eenheden per ml).

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet met water voor injecties worden gereconstitueerd, worden verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening, en vervolgens worden toegevoerd per intraveneuze infusie.

Stel aan de hand van het doseringsschema voor de desbetreffende patiënt vast hoeveel flacons moeten worden gereconstitueerd, en neem dit aantal flacons uit de koelkast.

Om geen aangebroken flacons te hoeven weggooien zijn kleine aanpassingen in de dosering toegestaan. De dosering kan worden afgerond op volle flacons, zolang de totale maandelijkse dosering niet wezenlijk wordt veranderd

#### Pas een aseptische methode toe.

##### Reconstitutie

Reconstitueer de inhoud van iedere flacon met 10,2 ml water voor injecties; breng het water voor injecties niet met kracht in aanraking met het poeder en vermijd schuimvorming van de oplossing door voorzichtig te mengen. Het volume na reconstitutie bedraagt 10,6 ml. De gereconstitueerde oplossing heeft een pH van ongeveer 6,1.

Controleer vóór verdere verdunning de gereconstitueerde oplossing in iedere flacon visueel op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en op verkleuring.

Gebruik nooit flacons die vreemde deeltjes bevatten of waarvan de inhoud is verkleurd. Na reconstitutie dient de inhoud van de flacons onmiddellijk te worden verdund en niet te worden bewaard voor verder gebruik.

##### Verdunning

De gereconstitueerde oplossing bevat 40 eenheden imiglucerase per ml. Het gereconstitueerde volume is zodanig dat uit iedere flacon nauwkeurig 10,0 ml (overeenkomend met 400 eenheden) kan worden opgezogen. Zuig uit iedere flacon 10,0 ml gereconstitueerde oplossing op en voeg de opgezogen volumes samen. Verdun de samengevoegde volumes met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening tot een totaal volume van 100 tot 200 ml. Meng de oplossing voor infusie voorzichtig.

Aanbevolen wordt de verdunde oplossing binnen drie uur toe te dienen. Het met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze toediening verdunde product blijft maximaal 24 uur chemisch stabiel als het bij 2°C en 8°C, buiten invloed van licht, wordt bewaard; de microbiologische veiligheid van het product wordt echter bepaald door de aseptische werkwijze tijdens het reconstitueren en verdunnen.

Cerezyme bevat geen conserveringsmiddelen. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland.

### 8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

### 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

11 december 2002

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 april 2005