Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7342

BUENOS AIRES, 17 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-008128-13-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de un nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada CEREZYME/IMIGLUCERASA, forma farmacéutica POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por el Certificado Nº 53112.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 147 de las actuaciones referenciadas en el VISTO de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable del Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de medicamentos.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7342

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., el cambio de prospecto presentado para la especialidad medicinal denominada CEREZYME/IMIGLUCERASA, forma farmacéutica POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por el Certificado Nº 53112 y Disposición Nº 4198/06, cuyos textos constan a fojas 18 a 29, 30 a 41, 42 a 53; desglosándose las fojas 18 a 29.

ARTÍCULO 2º.- Sustituyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4198/06, el prospecto autorizado por las fojas 18 a 29, aprobados en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53112 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7342

conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-0000-008128-13-2

DISPOSICIÓN Nº 7342

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7342 a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53112, y de acuerdo a lo solicitado por GENZYME DE ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/ Genérico: CEREZYME/IMIGLUCERASA

Forma Farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4198/06

Tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-24299-05-2

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
PROSPECTO	ANEXO DE DISPOSICIÓN Nº 4198/06	PROSPECTO: 18 a 29, 30 a 41, 42 a 53;. Se desglosa: 18 a 29.

El presente sólo tiene valor probatório anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53112, en

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ...17 OCT 2014..... de .....

Expediente Nº: 1-47-0000-008128-13-2

DISPOSICIÓN Nº 7342

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7342

CEREZYME®

imiglucerasa

Polvo liofilizado para inyección
200 unidades
400 unidades

Industria Irlandesa

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

La composición cuantitativa del producto liofilizado se presenta en la siguiente tabla:

Componente	**Vial 200 Unidades ****	**Vial 400 Unidades ****
Imiglucerasa* (cantidad total)	212 unidades	424 unidades
Manitol	170 mg	340 mg
Citratos de Sodio	70 mg	140 mg
(Trisodio Citrato)	(52 mg)	(104 mg)
(Disodio Hidrógeno Citrato)	(18 mg)	(36 mg)
Polisorbato 80	0.53 mg	1.06 mg
Ácido Cítrico y/o Sodio Hidróxido pueden haber sido agregados al momento de la elaboración para ajustar el pH. Después de la reconstitución, la concentración de imiglucerasa es 40 U/mL (aproximadamente 1,0 mg) de imiglucerasa por mL (200 U/5 mL – 400 U/10 mL)		

* La imiglucerasa es una forma modificada de la β-glucosidasa ácida humana producida mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo celular de mamífero procedente de ovario de hámster chino (CHO), con modificación en la manosa dirigida a macrófagos.

** Una unidad de enzima (U) se define como la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de un micromol del sustrato sintético, para-nitrofenil-b-D-glucopiranósido (pNP-Glc), por minuto a 37ºC.

Este medicamento contiene sodio y se administra mediante una solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9 %. Tras su reconstitución, la solución del vial de 200 unidades contiene 0,62 mmol de sodio (200 U/5 mL) y la solución del vial de 400 unidades contiene 1,24 mmol de sodio (400 U/10 mL), lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

FORMA FARMACÉUTICA
Polvo liofilizado para inyección (polvo para concentrado para solución para infusión)
Cerezyme es un polvo blanco a blanquecino.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo Farmacoterapéutico: ATC A16AB02, Enzimas – imiglucerasa (ß--glucocerebrosidasa recombinante dirigida a macrófagos)

DARIO LETZEN
Director Tecnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

7342

INDICACIONES Y USO

Cerezyme® (imiglucerasa para inyección) está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (Tipo 1) o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro;
- trombocitopenia;
- enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D;
- hepatomegalia o esplenomegalia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de Acción/Farmacodinamia

La enfermedad de Gaucher es un trastorno metabólico hereditario recesivo raro causado por la deficiencia de la enzima lisosomal β-glucosidasa ácida. Esta enzima descompone la glucosilceramida, un componente fundamental de la estructura lipídica de las membranas celulares, en glucosa y ceramida. En los individuos con enfermedad de Gaucher, la degradación de glucosilceramida es insuficiente, lo que provoca la acumulación de grandes cantidades de este sustrato dentro de los lisosomas de los macrófagos (denominados "células de Gaucher"), dando lugar a una patología secundaria generalizada.

Las células de Gaucher se encuentran normalmente en hígado, bazo y médula ósea y, ocasionalmente, en pulmón, riñón e intestino. Clínicamente, la enfermedad de Gaucher tiene un espectro fenotípico heterogéneo. Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad son hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia y patología ósea. Con frecuencia, las anomalías óseas son las características más debilitantes y discapacitantes de la enfermedad de Gaucher. Entre estas manifestaciones óseas se incluyen infiltración de médula ósea, osteonecrosis, dolor óseo y crisis óseas, osteopenia y osteoporosis, fracturas patológicas y retraso del crecimiento. La enfermedad de Gaucher se asocia con un aumento de la producción de glucosa y una tasa de gasto de energía en reposo elevada, lo que contribuye a causar fatiga y caquexia. Los pacientes con enfermedad de Gaucher también pueden tener un perfil inflamatorio de bajo grado. Además, esta enfermedad se ha asociado con un aumento del riesgo de alteraciones de inmunoglobulinas, como hiperinmunoglobulinemia, gammapatía policlonal, gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y mieloma múltiple. El curso natural de la enfermedad de Gaucher normalmente muestra progresión, con elevación del riesgo de complicaciones irreversibles en diversos órganos a lo largo del tiempo. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher pueden afectar de forma adversa a la calidad de vida. La enfermedad se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad prematura. Los signos y síntomas que se presentan en la infancia normalmente representan una enfermedad de Gaucher más grave. En niños, la enfermedad puede dar lugar al retraso del crecimiento y de la pubertad.

DARIO LETZEN
Director Técnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina

La hipertensión pulmonar es una conocida complicación de la enfermedad de Gaucher. Los pacientes sometidos a esplenectomía tienen mayor riesgo de hipertensión pulmonar. El tratamiento con Cerezyme reduce la necesidad de esplenectomía en la mayoría de los casos, asociándose el tratamiento temprano con Cerezyme con una reducción del riesgo de hipertensión pulmonar. Se recomienda la evaluación rutinaria para detectar la presencia de hipertensión pulmonar tras el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher y en el tiempo. En particular, los pacientes con un diagnóstico de hipertensión pulmonar deben recibir dosis adecuadas de Cerezyme para garantizar el control de la enfermedad de Gaucher subyacente y, además, se debe evaluar la necesidad de tratamientos adicionales específicos para la hipertensión pulmonar.

La imiglucerasa (β-glucosidasa ácida recombinante dirigida a macrófagos) sustituye a la actividad enzimática deficiente, hidrolizando la glucosilceramida, corrigiendo, de este modo, la fisiopatología inicial y evitando la patología secundaria. Cerezyme reduce el tamaño del bazo y del hígado, mejora o normaliza la trombocitopenia y la anemia, mejora o normaliza la densidad mineral ósea y la carga de médula ósea y reduce o elimina el dolor óseo y las crisis óseas. Cerezyme reduce la tasa de gasto de energía en reposo. Se ha demostrado que Cerezyme mejora tanto aspectos mentales como físicos de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher. Cerezyme reduce los niveles de quitotriosidasa, un biomarcador de la acumulación de glucosilceramida en macrófagos y de la respuesta al tratamiento. En niños se ha demostrado que Cerezyme permite un desarrollo puberal normal e induce la aceleración del crecimiento, dando lugar a una estatura y densidad mineral ósea normales en la edad adulta.

La tasa y grado de respuesta al tratamiento con Cerezyme depende de la dosis. Por lo general, se pueden observar más rápidamente mejorías en los sistemas de órganos con una velocidad de recambio más rápida, como el hematológico, que en aquellos con un recambio más lento, como el hueso.
En un análisis del Registro de Gaucher del ICGG en una cohorte amplia de pacientes (n = 528) con enfermedad de Gaucher de tipo I, se observó un efecto de Cerezyme dependiente del tiempo y de la dosis en los parámetros hematológicos y viscerales (recuento de plaquetas, concentración de hemoglobina y volumen de bazo e hígado) dentro del intervalo de dosis de 15, 30 y 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas. Los pacientes tratados con 60 U/kg de peso cada dos semanas mostraban una mejoría más rápida y un efecto máximo del tratamiento mayor cuando se comparaba con los pacientes que recibieron las dosis más bajas.

De forma similar, en un análisis del Registro de Gaucher del ICGG de la densidad mineral ósea empleando absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en 342 pacientes, se observó una densidad mineral ósea normal después de 8 años de tratamiento con una dosis de Cerezyme de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas, pero no con dosis inferiores (15 y 30 U/kg de peso una vez cada dos semanas) (Wenstrup y col., 2007).

En un estudio que analizaba dos cohortes de pacientes tratados con una mediana de dosis de 80 U/kg de peso cada 4 semanas y una mediana de dosis de 30 U/kg de peso cada 4 semanas, entre los pacientes con una puntuación de carga de infiltración en médula ósea ≥6, un mayor número de

DARIO LETZEN
Director Tecnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MES DE ENTRADAS

pacientes de la cohorte de dosis más alta (33%; n = 22) consiguió una reducción en la puntuación de puntos después de 24 meses de tratamiento con Cerezyme en comparación con los pacientes de la cohorte de dosis mas baja (10%; n = 13) (De Fost y col., 2006).

El tratamiento con Cerezyme a una dosis de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas mostraba mejoría del dolor de huesos ya a los 3 meses, disminución de las crisis óseas dentro de los 12 meses y mejora de la densidad mineral ósea después de 24 meses de tratamiento (Sims y col., 2008).

La frecuencia habitual de infusión es de una vez cada dos semanas (ver Posología y Método de Administración). El tratamiento de mantenimiento cada 4 semanas (Q4) a una dosis acumulada igual a la suma de las dosis bisemanales (Q2) ha sido estudiado en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo I residual estable. El objetivo compuesto predefinido fue establecido para la consecución de cambios respecto a los niveles basales de hemoglobina, plaquetas, volumen hepático y esplénico, crisis óseas y enfermedad ósea; la consecución o mantenimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en la enfermedad de Gaucher para los parámetros hematológicos y viscerales comprendía un objetivo adicional. El 63% de los pacientes tratados con la pauta terapéutica Q4 y el 81% de los pacientes tratados con la pauta terapéutica Q2, alcanzaron el objetivo compuesto predefinido a la semana 24; la diferencia no fue estadísticamente significativa basada en el 95% IC (-0,357, 0,058). El 89% de los pacientes tratados con la pauta terapéutica Q4 y el 100% de los pacientes tratados con la pauta terapéutica Q2 alcanzaron los objetivos terapéuticos definidos; la diferencia no fue estadísticamente significativa basada en el 95% IC (-0,231, 0,060). La pauta de infusión Q4 puede suponer una opción terapéutica para algunos pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo I residual estable, pero los datos clínicos son limitados.

No se han realizado estudios clínicos controlados sobre la eficacia de Cerezyme en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones sobre el efecto de la terapia de sustitución enzimática en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

Se incita a los profesionales médicos o de atención de la salud a registrar a los pacientes con enfermedad de Gaucher, incluyendo aquellos que presentan manifestaciones neuronopáticas crónicas de la enfermedad, en el "Registro de Gaucher del ICGG". Los datos de los pacientes se registrarán de forma anónima en este Registro. Los objetivos del "Registro de Gaucher del ICGG" son fomentar el conocimiento de la enfermedad de Gaucher y evaluar la eficacia de la terapia de sustitución enzimática, que, en última instancia, dará lugar a mejorar el uso seguro y eficaz de Cerezyme.

Farmacocinética

Durante las perfusiones intravenosas de 4 dosis de **Cerezyme®** (imiglucerasa para inyección) en 1 hora (7,5, 15, 30 y 60 U/kg) se alcanzó el estado estacionario de la actividad enzimática a los 30 minutos. Después de la perfusión, la actividad enzimática en plasma disminuyó rápidamente con una semivida entre 3,6 y 10,4 minutos. El aclaramiento plasmático varió desde 9,8 hasta 20,3 ml/min/kg (media ± D.E., 14,5 ± 4,0 ml/min/kg). El volumen de distribución corregido en función del

DARIO LEIZEN
Director Técnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina

A N M A T FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS

peso osciló entre 0,09 y 0,15 l/kg (media ± D.E., 0,12 ± 0,02 l/kg). Estas variables no parecen estar influenciadas por la dosis o la duración de la perfusión. Sin embargo, en cada nivel de dosis y velocidad de perfusión se estudiaron sólo 1 o 2 pacientes.

Datos de Seguridad Preclínicos
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y dosis repetidas, y genotoxicidad.

Posología y Método de Administración
El manejo de la enfermedad debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Posología
Debido a la heterogeneidad y naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, la dosificación debe ser individualizada para cada paciente, basándose en una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Una vez que la respuesta de un paciente para todas las manifestaciones clínicas relevantes esté bien establecida, puede ajustarse la posología y frecuencia de administración con el objetivo de mantener los parámetros óptimos ya alcanzados para todas las manifestaciones clínicas o mejorar adicionalmente aquellos parámetros clínicos que aun no se han normalizado.

Se ha demostrado la eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Dosis iniciales de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas han conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales dentro de los 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido o mejorado la progresión de la afectación ósea. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas ha demostrado mejorar la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los parámetros óseos. La frecuencia de infusión habitual es de una vez cada dos semanas; esta es la frecuencia de infusión para la cual se dispone de más datos.

Población pediátrica
No es necesaria una dosis de ajuste para la población pediátrica

No se ha demostrado la eficacia de Cerezyme sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica y no se puede recomendar un régimen posológico especial para dichas manifestaciones (ver Farmacodinamia).

Método de Administración
Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante infusión intravenosa. En las infusiones iniciales, Cerezyme debe administrarse a una velocidad que no exceda 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. En administraciones sucesivas, la velocidad de infusión puede

SARIO LEITZEN
Director Técnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

7342

incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto. Los incrementos de la velocidad de infusión deben realizarse bajo supervisión de un profesional de atención de la salud.

Puede evaluarse realizar la infusión de Cerezyme en el domicilio de los pacientes que lleven varios meses tolerando bien las infusiones. La decisión de pasar al paciente a infusión domiciliaria debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable. La administración de la infusión de Cerezyme en el hogar por el paciente o cuidador requiere formación por parte de un profesional de atención de la salud en un entorno clínico. El paciente o cuidador recibirá formación sobre las técnicas de infusión y cómo llevar un diario del tratamiento. Los pacientes que experimenten acontecimientos adversos durante la infusión necesitarán **detener inmediatamente la infusión** y buscar la asistencia inmediata de un profesional de atención de la salud. Las infusiones siguientes deberán realizarse en un entorno clínico. La dosis y velocidad de infusión deberá permanecer constante en el hogar y no ser cambiadas sin la supervisión de un profesional de atención de la salud.

Se incita a los profesionales médicos o de atención de la salud a registrar a los pacientes con enfermedad de Gaucher, incluyendo aquellos que presentan manifestaciones neuronopáticas crónicas de la enfermedad, en el "Registro de Gaucher del ICGG (ver Farmacodinamia).

Instrucciones para la reconstitución y dilución del producto medicinal antes de la administración

Cada vial de Cerezyme es para un solo uso.
Después de la reconstitución, cada vial de Cerezyme 200 unidades contiene 200 unidades de imiglucerasa en 5,0 mL, y cada vial de Cerezyme 400 unidades contiene 400 unidades de imiglucerasa en 10 mL (40 unidades por mL).

El polvo para concentrado para solución para infusión debe ser reconstituido con agua para inyectables, diluirlo con solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% y después administrarlo por infusión intravenosa.
Determine el número de viales a reconstituir, basándose en la posología individual del paciente, y retirar los viales de la heladera.

Ocasionalmente, se pueden hacer pequeños ajustes de dosis, para evitar desechar viales parcialmente utilizados. Las dosis se pueden redondear al número entero de viales más próximo, siempre que la dosis administrada mensualmente permanezca prácticamente inalterada.

Usar una Técnica Aséptica
Reconstitución
Para cada vial de 200 unidades: reconstituir con 5,1 mL de agua para inyectables; el volumen reconstituido es de 5,3 mL.
Para cada vial de 400 unidades: reconstituir con 10,2 mL de agua para inyectables; el volumen reconstituido es 10,6 mL.

DARIO LETZEN
Director Técnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Evitar el impacto violento del agua para inyectables sobre el polvo y evite la formación de espuma en la solución mezclándolo suavemente.
El pH de la solución reconstituida es aproximadamente 6,1.

Tras la reconstitución se observa un líquido claro y transparente libre de materia extraña. La solución reconstituida debe diluirse aún más posteriormente. Antes de cualquier dilución adicional, examinar visualmente la solución diluida en cada vial para detectar posibles partículas extrañas y alteración del color. No utilizar los viales que presenten partículas extrañas o alteración del color. Después de la reconstitución, diluir rápidamente los viales y no conservarlos para su empleo posterior.

Dilución
La solución reconstituida contiene 40 unidades de imiglucerasa por mL.
Para los viales de 200 unidades: El volumen reconstituido permite la extracción exacta de 5,0 mL (igual a 200 unidades) de cada vial. Extraer de cada vial 5,0 mL de la solución reconstituida de cada vial y reunir los volúmenes extraídos.
Para los viales de 400 unidades: El volumen reconstituido permite la extracción exacta de 10,0 mL (igual a 400 unidades) de cada vial. Extraer de cada vial 10,0 mL de la solución reconstituida de cada vial y reunir los volúmenes extraídos.

Diluir los volúmenes combinados con solución de cloruro de sodio al 0,9% intravenosa hasta un volumen total de 100 a 200 ml. Mezclar suavemente la solución para infusión.

Se recomienda administrar la solución diluida a través de un filtro en línea de 0,2 µm de baja unión a proteínas para eliminar cualquier partícula proteica. Esto no ocasionará ninguna disminución de la actividad de la imiglucerasa. Se recomienda administrar la solución diluida dentro de las 3 horas siguientes. El producto diluido en la solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% conservará su estabilidad química hasta 24 horas, si se almacena entre 2ºC y 8ºC y protegido de la luz, pero la seguridad microbiológica dependerá de si la reconstitución y dilución se han realizado de forma aséptica.

Para desechar producto
Cerezyme no contiene conservantes. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (ver Advertencias y Precauciones de Uso).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO
Hipersensibilidad
Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmuno-precipitación confirmatorio sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados. Parece

DARIO LETZEN
Director Tecnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

que la formación de anticuerpos IgG es más probable dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento, siendo rara la formación de anticuerpos frente a Cerezyme después de 12 meses de tratamiento. Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. (ver Reacciones Adversas). Si un paciente experimenta una reacción sugestiva de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Cerezyme y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad a Ceredase (alglucerasa) deben ser tratados con precaución cuando se administra Cerezyme (imiglucerasa).

Excipientes
Este medicamento contiene sodio y se administra mediante una solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9 % (ver fórmula cuali-cuantitativa), lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacción.

Incompatibilidades
En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no puede ser mezclado con otros productos medicinales.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria
Cerezyme no posee influencia o la misma es despreciable, sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
No se han realizado estudios sea en animales o en humanos para evaluar los efectos potenciales de **Cerezyme®** (imiglucerasa para inyección) sobre la carcinogénesis, mutagénesis, o deterioro de la fertilidad.

Fertilidad, embarazo y lactación
Se dispone de experiencia limitada derivada de 150 resultados de embarazos (basada principalmente en notificaciones espontáneas y la revisión bibliográfica) que sugiere que el uso de Cerezyme es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que Cerezyme no causa toxicidad malformativa para el feto,

DARIO LEZZEN
Director Tecnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

aunque la evidencia estadística es escasa. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no queda claro si guarda relación con el uso de Cerezyme o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar los efectos de Cerezyme sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si Cerezyme atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedar embarazadas, es necesario realizar una evaluación de riesgos-beneficios del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher.

Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han sido anteriormente tratadas que consideren iniciar la terapia antes de quedar embarazadas para alcanzar una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Cerezyme, se debe considerar continuar el tratamiento con Cerezyme durante todo el embarazo. Es necesario monitorear detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para la individualización de las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

Madres en Lactancia
No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tracto gastrointestinal del niño.

DARIO LETZEN
Director Tecnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

7342

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por clase de sistemas de órganos y por frecuencia; común (≥ 1/100 a <1/10), poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (1/10.000 a <1/1.000)]en la tabla debajo. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de seriedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Desórdenes del Sistema Nervioso		
	Poco común:	Mareos, dolor de cabeza, parestesia*
Desórdenes Cardíacos		
	Poco común:	Taquicardia*, cianosis*
Desórdenes Vasculares		
	Poco común:	Rubor*, hipotensión*
Desórdenes Respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Común:	Disnea*, tos*
Desórdenes Gastrointestinales		
	Poco común:	Vómitos, nausea, calambres abdominales, diarrea
Desórdenes del Sistema Inmune	Común:	Reacciones de hipersensibilidad
	Raro:	Reacciones anafilactoideas
Desórdenes de Piel y Tejido Subcutáneo		
	Común:	Urticaria/angioedema*, prurito*, erupción*
Desórdenes de Tejido Musculoesquelético y conectivo		
	Poco común:	Artralgia, dolor de espalda*
Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración		
	Poco común:	Malestar en el sitio de infusión, ardor en el sitio de infusión, hinchazón en el sitio de infusión, absceso estéril en el sitio de inyección, malestar de pecho*, fiebre, rigores, fatiga

Los síntomas sugestivos de hipersensibilidad (marcado con * en la tabla de arriba) fueron observados, globalmente, en aproximadamente 3% de los pacientes. El inicio de tales síntomas se produjo durante o poco después de ellas. Estos síntomas generalmente responden a un tratamiento con antihistamínicos y/o corticosteroides. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan la perfusión del producto y que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

SOBREDOSIFICACIÓN

En pacientes se han usado dosis de hasta 240 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas. A esa dosis no se han notificado casos de toxicidad obvia.

DARIO LETZEN
Director Tecnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

7342

En la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano. Contactar al Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4798-6900 o a cualquiera de estos centros toxicológicos: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, teléfono (011) 4962-6666/2247, Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono (011) 4300-2115, Hospital A. Posadas, teléfono (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Cerezyme® se presenta en viales de vidrio transparentes de 20 ml de borosilicato de tipo I. El sistema de cierre está formado por tapones de caucho butílico siliconados, provistos a su vez de tapa con cierre "flip-off" a prueba de manipulaciones.

El producto está disponible en:
Estuche conteniendo 1 vial de 200 Unidades
Estuche conteniendo 1 vial de 400 Unidades

Para proporcionar un volumen suficiente que permita una administración precisa, cada vial de 200 unidades está formulado para contener un exceso de volumen de 0,3 ml, y cada vial de 400 unidades está formulado para contener un exceso de volumen de 0,6 mL.

Solución diluida:
Desde un punto de vista de seguridad microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones de conservación y previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deben sobrepasar las 24 horas a una temperatura entre 2 ºC - 8ºC bajo protección de la luz.

Precauciones especiales de almacenamiento
Conservar en heladera (2ºC - 8°C)
Para las condiciones de almacenamiento del producto medicinal diluido, ver Período de validez.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este producto medicinal debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe ser repetido sin una nueva prescripción médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado Nº 53.112
Elaborado por:
Genzyme Ireland
IDA Industrial Park
Old Kilmeadan Road
Waterford, Irlanda
Importado y Distribuido por:
Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Pcia. de Buenos Aires - Argentina

DARIO LETZEN
Director Tecnico
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.