

# Cerezyme™

## ซีรีไซม์

### Imiglucerase ชนิดฉีด 400 ยูนิท

#### รายละเอียด

**Cerezyme™** (imiglucerase ชนิดฉีด) เป็นสารประกอบที่คล้ายกับเอ็นไซม์ของมนุษย์ชื่อ  $\beta$ -glucocerebrosidase ผลิตโดยใช้เทคนิค recombinant DNA เอ็นไซม์  $\beta$ -glucocerebrosidase ( $\beta$ -D-glucosyl-N-acylsphingosine glucohydrolase, E.C. 3.2.1.45) เป็นเอ็นไซม์ชนิด lysosomal glycoprotein ซึ่งช่วยเร่งปฏิกิริยา hydrolysis ของ glycolipid glucocerebroside ให้กลายเป็น glucose กับ ceramide

**Cerezyme™** ผลิตขึ้นโดยใช้เทคนิค recombinant DNA ใช้เซลล์เพาะเลี้ยงของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (Chinese hamster ovary) เอ็นไซม์ imiglucerase บริสุทธิ์เป็นสาร glycoprotein รูป monomeric glycoprotein ประกอบด้วย 497 amino acid ซึ่งมี N-linked glycosylation 4 ตำแหน่ง (Mr = 60,430) imiglucerase ต่างจาก placental glucocerebrosidase ตรง amino acid หนึ่งตัว ที่ตำแหน่ง 495 โดยมี histidine ถูกแทนที่ด้วย arginine สาย oligosaccharide ณ ตำแหน่ง glycosylation ถูกปรับแต่งให้ลงท้ายด้วยน้ำตาล mannose โครงสร้าง carbohydrate ที่ถูกปรับแต่งของ imiglucerase แตกต่างไปบ้าง placental glucocerebrosidase ตำแหน่งน้ำตาล mannose ปลายสาย oligosaccharide ของ imiglucerase จะมีความเฉพาะเจาะจงกับ endocytic carbohydrate receptors ของ macrophages ซึ่งเป็นเซลล์ที่เป็นแหล่งสะสมของ lipid ในโรค Gaucher disease

**Cerezyme™** เป็นผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ ไม่มีสารก่อไข่ สีขาวถึงสีเกือบขาว ชนิด lyophilized ส่วนประกอบมีปริมาณตามตารางข้างล่าง:

ชื่อสาร	ขวด 400 ยูนิท
Imiglucerase (จำนวนทั้งหมด)*	424 ยูนิท
Mannitol	340 มก.
Sodium Citrates (Trisodium Citrate)	140 มก. (104 มก.)
(Disodium Hydrogen Citrate)	(36 มก.)
Polysorbate 80, NF	1.06 มก.
อาจต้องใส่ Citric Acid และ/หรือ Sodium Hydroxide ในขั้นตอนการผลิตเพื่อปรับ pH.	

\* จำนวนนี้จะได้ขนาดยา imiglucerase เท่ากับ 400 ยูนิท

เอ็นไซม์ 1 ยูนิท (U) หมายถึง ปริมาณเอ็นไซม์ซึ่งเร่งปฏิกิริยา hydrolysis ของสารตั้งต้นสังเคราะห์ชื่อ para-nitrophenyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (pNP-Glc) จำนวน 1 ไมโครโมลต่อนาที ที่อุณหภูมิห้อง 37°C. ผลิตภัณฑ์นี้ต้องเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 2-8°C. (36-46°F.) เมื่อนำมาละลายด้วยน้ำกลั่นสำหรับฉีด (Sterile Water for Injection, USP) ความเข้มข้นของ imiglucerase จะเท่ากับ 40 ยูนิท/มล. และมีความเป็นกรดค่า pH ประมาณ 6.1

#### เภสัชวิทยาคลินิก

กลุ่มเภสัชบำบัด: เอ็นไซม์ Imiglucerase (recombinant เอ็นไซม์  $\beta$ -glucocerebrosidase ที่จับกับเซลล์ macrophage) รหัส ATC: A16AB02

#### กลไกการทำงาน/ เภสัชพลศาสตร์

โรค Gaucher disease เกิดจากการทำงานของเอ็นไซม์  $\beta$ -glucocerebrosidase บกพร่อง เป็นผลให้เกิดการสะสม glucocerebroside ในเซลล์ macrophages ที่บริเวณเนื้อเยื่อไขกระดูก มักพบที่ตับ, ม้าม และไขกระดูก, บางครั้งอาจพบที่ปอด, ไต และลำไส้ ผลต่อเนื่องซึ่งมีต่อระบบโลหิตทำให้โลหิตจางรุนแรง, เกิดเลือดต่ำส่งผลให้ตับและม้ามโตขึ้นเรื่อย ๆ ผลแทรกซ้อนต่อโครงกระดูกทำให้กระดูกตาย (osteonecrosis) และความหนาแน่นของกระดูกน้อยลงหรือกระดูกบางลง (osteopenia) เกิดการเปราะหักได้ง่าย **Cerezyme™** (imiglucerase ชนิดฉีด) จะช่วยเร่งปฏิกิริยา hydrolysis ของ glycolipid glucocerebroside ให้กลายเป็น glucose กับ ceramide จากการทดลองทางคลินิกพบว่า **Cerezyme™** ช่วยลดอาการโลหิตจางและเกิดเลือดต่ำ, ตับและม้ามโตขึ้น และอาการชูกษมดีขึ้น คล้ายกับการได้รับยา Ceredase® (alglucerase ชนิดฉีด)

Imiglucerase (recombinant เอ็นไซม์  $\beta$ -glucocerebrosidase ที่จับกับเซลล์ macrophage) เข้าทดแทนการทำงานของเอ็นไซม์ที่บกพร่องในปฏิกิริยา hydrolysis ของ glucosylceramide จึงช่วยลดพยาธิสรีระเบื้องต้นและป้องกันพยาธิของโรคขั้นที่สอง **Cerezyme** ช่วยลดขนาดของม้ามและตับ ทำให้อาการโลหิตจาง ภาวะเกิดเลือดต่ำ ความหนาแน่นของกระดูก และ bone marrow burden ดีขึ้นหรือเข้าสู่สภาวะปกติ และบรรเทาหรือทำให้อาการปวดกระดูก และวิกฤติกระดูกจากการขาดเลือด (bone crises) หายไป **Cerezyme** ลดอัตราการใช้พลังงานขณะพัก และแสดงให้เห็นว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรค Gaucher disease มีทิศทางที่ดีขึ้นทั้งร่างกายและจิตใจ

**Cerezyme** ลดเอ็นไซม์ Chitotriosidase ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเมื่อมีการสะสมของ glycosylceramide ในเซลล์ macrophages และเป็นตัวบ่งชี้การตอบสนองต่อการรักษา ในเด็กพบว่า **Cerezyme** ทำให้มีการพัฒนาในวัยเจริญพันธุ์เป็นปกติ และสามารถเห็นย่นำให้มีการเจริญเติบโตกลับมาเทียบเท่ามาตรฐาน ซึ่งนำไปสู่ผลต่อเนื่องคือเจริญเป็นผู้ใหญ่ที่มีส่วนสูงและความหนาแน่นของกระดูกตามเกณฑ์มาตรฐาน

อัตราและการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Cerezyme ขึ้นกับขนาดยาที่ให้ และโดยทั่วไปจะพบการพัฒนาที่ดีขึ้นในระบบอวัยวะที่มีอัตราการหมุนเวียนเร็ว เช่น ระบบหมุนเวียนโลหิต เร็วกว่าในระบบอวัยวะที่มีอัตราการหมุนเวียนช้า เช่น ระบบกระดูก

การวิเคราะห์ข้อมูล ICGG Gaucher Registry ที่มีการบันทึกไว้ แบบ cohort ของกลุ่มผู้ป่วยโรค Gaucher disease type 1 กลุ่มใหญ่ 528 คน โดยติดตามผลของ Cerezyme ต่อระยะเวลาและขนาดยาที่ให้ (time- and dose-dependent) จากผลการตรวจเลือดและอวัยวะภายใน (นับจำนวนเกล็ดเลือด, ความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน, ปริมาตรของม้ามและตับ) ในช่วงของขนาดยาที่ 15, 30 และ 60 ยูนิทต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกๆ 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดยา 60 ยูนิทต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกๆ 2 สัปดาห์ มีอาการที่พัฒนาดีขึ้นเร็วกว่า และ พัฒนามากกว่า ผลการรักษาสูงสุด เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่า ในทางเดียวกัน การวิเคราะห์ข้อมูล ICGG Gaucher Registry ที่มีการบันทึกไว้ของผู้ป่วย 342 คน โดยวิเคราะห์ความหนาแน่นของกระดูกด้วย dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) หลังได้รับการรักษาด้วย Cerezyme ขนาดยา 60 ยูนิทต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกๆ 2 สัปดาห์เป็นเวลา 8 ปี ความหนาแน่นของกระดูกกลับเป็นปกติ แต่ไม่พบผลดังกล่าวเมื่อรักษาด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่า คือ 15 และ 30 ยูนิทต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกๆ 2 สัปดาห์ (Wenstrup et al, 2007)

ในการศึกษาแบบ cohort ของผู้ป่วย 2 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดยาที่มีค่ากลาง (median dose) 80 ยูนิทต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกๆ 4 สัปดาห์ และกลุ่มที่ได้ขนาดยาที่มีค่ากลาง (median dose) 30 ยูนิทต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกๆ 4 สัปดาห์ ที่ทั้งสองกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่มีค่า bone marrow burden score มากกว่าหรือเท่ากับ 6 พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า bone marrow burden score ลดลงจนเหลือ 2 คะแนน ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วย Cerezyme เป็นเวลา 24 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดยาที่สูงมีมากกว่า (33% 22 คน) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่า (10% 13 คน) (de Fost et al, 2006)

การรักษาด้วย Cerezyme ที่ขนาด 60 ยูนิทต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกๆ 2 สัปดาห์ แสดงให้เห็นถึงการบรรเทาอาการปวดกระดูก ภายใน 3 เดือนแรก ลดวิกฤติกระดูกจากการขาดเลือด (bone crises) ภายใน 12 เดือน และมีความหนาแน่นของกระดูกดีขึ้นหลัง 24 เดือน ของการรักษา (Sims et al, 2008)

### เภสัชจลนศาสตร์

เปรียบเทียบในระยะเวลา 1 ชั่วโมง หลังจากหยดยา Cerezyme™ เข้าหลอดเลือดดำ (imiglucerase ชนิดฉีด) 4 ขนาด (7.5, 15, 30, 60 ยูนิท/กก.) ปฏิกริยาจากเอ็นไซม์ให้ผลคงที่ในเวลา 30 นาที หลังจากหยดยาเข้าหลอดเลือดดำแล้ว ความสามารถของเอ็นไซม์ในเลือด จะลดลงเรื่อยๆ อย่างรวดเร็ว ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิต (half life) ระหว่าง 3.6 ถึง 10.4 นาที plasma clearance มีค่าระหว่าง 9.8 ถึง 20.3 มล./นาที/กก. (เฉลี่ย  $\pm$  S.D.,  $14.5 \pm 4.0$  มล./นาที/กก.) ค่า volume of distribution เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักตัวแล้วมีค่าระหว่าง 0.09 – 0.15 ลิตร/กก. ( $0.12 \pm 0.02$  ลิตร/กก.) ค่าตัวเลขเหล่านี้ไม่อยู่ใต้อิทธิพลของขนาดของยา หรือระยะเวลาในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้ตัวอย่างจากผู้ป่วยเพียงหนึ่งหรือสองรายในการใช้ยาแต่ละขนาดและแต่ละอัตราการฉีด ยา เภสัชจลนศาสตร์ของ Cerezyme™ ไม่มีความแตกต่างจาก placental-derived alglucerase (Ceredase®)

ผู้ป่วยที่สร้างแอนติบอดีชนิด IgG ต่อต้าน Cerezyme™ จะพบว่า มีผลต่อระดับเอ็นไซม์ในซีรัม ทำให้ volume of distribution และค่า clearance ของยาลดลง และเพิ่ม half life ของการกำจัดออก เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีแอนติบอดี (ดู “คำเตือน”)

### ข้อบ่งชี้และประโยชน์ของยา

**Cerezyme**<sup>TM</sup> (imiglucerase ชนิดฉีด) ใช้เป็นเอนไซม์ทดแทนเพื่อการรักษาระยะยาวสำหรับเด็ก และผู้ใหญ่ที่วินิจฉัยว่าเป็น Non-neuronopathic (Type 1) หรือ chronic neuronopathic (Type 3) Gaucher disease และผู้ป่วยโรคนี้อาการแสดงออกของระบบอื่นอย่างชัดเจน นอกเหนือ จากระบบประสาท (non-neurological) อย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่าง ดังต่อไปนี้:

- ก. โลหิตจาง (anemia)
- ข. เก็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)
- ค. โรคกระดูก (bone disease)
- ง. ตับโต (hepatomegaly) หรือม้ามโต (splenomegaly)

### ข้อห้ามใช้

ไม่มีข้อห้ามใช้ที่ชัดเจนสำหรับ **Cerezyme**<sup>TM</sup> (imiglucerase ชนิดฉีด) การรักษาด้วย **Cerezyme**<sup>TM</sup> จะต้องมีการประเมินอีกครั้งหากมีข้อมูลหลักฐานชัดเจนว่าเกิดการแพ้ยานี้

### คำเตือน

ผู้ป่วยประมาณ 15% ที่ได้รับการรักษาหรือเพียงแค่ทดสอบยาสามารถเกิดการสร้างแอนติบอดีชนิด IgG ต่อ **Cerezyme**<sup>TM</sup> (imiglucerase ชนิดฉีด) ได้ในระหว่าง 1 ปีแรกของการรักษา ผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่จะเกิดแอนติบอดีชนิด IgG ภายใน 6 เดือน และน้อยรายมากที่จะเกิดแอนติบอดีหลังจาก 12 เดือนไปแล้ว พบว่าประมาณ 46% ของผู้ป่วยที่ตรวจพบแอนติบอดีชนิด IgG ต่อ **Cerezyme**<sup>TM</sup> นี้ มักเคยแพ้ยาอื่นมาก่อน

ผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีต่อ **Cerezyme**<sup>TM</sup> มีความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้ยาได้สูงกว่าในทางกลับกันผู้ป่วยที่เกิดอาการแพ้ยาไม่ได้ตรวจพบว่ามีแอนติบอดีชนิด IgG ทุกคนไป จึงแนะนำว่าผู้ป่วยควรได้รับการตรวจสอบหาแอนติบอดีชนิด IgG เป็นระยะ ๆ ในระหว่างปีแรกของการรักษาด้วยยานี้

มีรายงานการเกิดการแพ้ยา รวมถึงอาการ anaphylaxis และ anaphylactic shock การรักษาด้วย **Cerezyme**<sup>TM</sup> จะต้องให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษถ้าผู้ป่วยแสดงอาการแพ้ให้เห็น

หากเกิดการแพ้ ควรพิจารณาหยุดชั่วคราวหรือให้ยาทางหลอดเลือดแบบช้าๆ และ/หรือ ใช้น้ำที่ผสม (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”)

หากเกิดการแพ้อย่างรุนแรง ให้หยุดการให้ยา **Cerezyme**<sup>TM</sup> และเริ่มการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม ควรพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ เมื่อต้องการให้ยา **Cerezyme**<sup>TM</sup> ซ้ำ หลังจากมีอาการแพ้อย่างรุนแรง และแพ้แบบ anaphylactic reaction

ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถให้การรักษาต่อไปได้จนสำเร็จโดยการลดอัตราการให้ยาและให้ยา antihistamines และ/หรือ corticosteroids ล่วงหน้าก่อนให้ยา **Cerezyme**<sup>TM</sup>

### ข้อควรระวังทั่วไป

ผู้ป่วยไม่ถึง 1% พบว่าอาจเกิดความดันโลหิตในปอดสูงขึ้นและเกิดปอดบวมได้ ในระหว่างรักษาด้วย **Cerezyme**<sup>TM</sup> (imiglucerase ชนิดฉีด) เป็นที่ทราบว่าคุณภาพความดันโลหิตในปอดสูงและปอดบวมเป็นอาการแทรกซ้อนของ Gaucher disease ด้วย และพบได้ไม่ว่าผู้ป่วยจะรักษาด้วย **Cerezyme**<sup>TM</sup> หรือไม่ก็ตาม จึงไม่เป็นที่พิสูจน์ชัดว่า **Cerezyme**<sup>TM</sup> เป็นสาเหตุโดยตรง ผู้ป่วยที่เกิดอาการทางระบบหายใจโดยไม่มีไข้ต้องรีบประเมินหาว่ามีความดันโลหิตในปอดสูง เกิดขึ้นหรือไม่

การรักษาด้วย **Cerezyme**<sup>TM</sup> นี้ ต้องอยู่ในการกำกับดูแลของแพทย์ที่มีความรู้ในการจัดการกับผู้ป่วยโรค Gaucher disease โดยตรง

ควรให้ความระมัดระวังพิเศษ ถ้าให้ยา **Cerezyme**<sup>TM</sup> กับผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วย Ceredase<sup>®</sup> (alglucerase ชนิดฉีด) มาก่อน และผู้ป่วยที่เคยพบว่าสร้างแอนติบอดีต่อ Ceredase<sup>®</sup> หรือผู้ป่วยที่เคยแสดงอาการแพ้ต่อ Ceredase<sup>®</sup>

### ผลการก่อมะเร็ง, การกลายพันธุ์, การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีการศึกษา ไม่ว่าในสัตว์หรือมนุษย์ เพื่อประเมินผลกระทบของ **Cerezyme**<sup>TM</sup> (imiglucerase ชนิดฉีด) ที่มีต่อการก่อมะเร็ง, การกลายพันธุ์, การเจริญพันธุ์

### ผลที่ก่อให้เกิดความพิการต่อตัวอ่อนในครรภ์ (Teratogenic Effect): Pregnancy Category C

ยังไม่มีการศึกษาผลของยา **Cerezyme**<sup>TM</sup> (imiglucerase ชนิดฉีด) ต่อการสืบพันธุ์ของสัตว์ อีกทั้งไม่ทราบว่า **Cerezyme**<sup>TM</sup> จะเป็นสาเหตุให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนได้หรือไม่เมื่อใช้กับสตรีมีครรภ์ หรือมีผลกระทบต่อความสามารถในการสืบพันธุ์หรือไม่ ไม่ควรให้ยา **Cerezyme**<sup>TM</sup> ในระหว่างตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่ว่าข้อบ่งชี้จะเป็นชัดเจนและแพทย์ได้พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่อาจได้มีเหตุผลสมควรอย่างยิ่งเมื่อเปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น

จากประสบการณ์การใช้ยาของสตรีมีครรภ์ที่จำกัดซึ่งรวบรวมได้ จำนวน 150 ราย (จากข้อมูลเบื้องต้นจากรายงานแบบทันทีและจากการทบทวนบทความทางการแพทย์) แนะนำว่าการใช้ **Cerezyme** มีประโยชน์ในการควบคุมโรค Gaucher disease ในสตรีมีครรภ์ ยิ่งไปกว่านั้นมีข้อมูลบ่งชี้ว่า ไม่ก่อให้เกิดการพิการหรืออวัยวะผิดปกติในตัวอ่อนระยะฟัตัส แม้ว่ามีหลักฐานทางสถิติที่ต่ำ พบรายงานว่าตัวอ่อนระยะฟัตัสตายน้อยมาก และไม่ชัดเจนว่าเกี่ยวข้องกับการใช้ **Cerezyme** หรือเป็นจากความรุนแรงของโรค Gaucher disease เอง

ยังไม่มีการศึกษาในสัตว์ที่สมบูรณ์พอจะประเมินผลของ Cerezyme ต่อการตั้งครรภ์ การพัฒนาของตัวอ่อนในระยะเอ็มบริโอ/ฟีตัส การเจริญเติบโตของทารกในช่วงให้กำเนิด หรือหลังจากให้กำเนิดแล้ว ไม่เป็นที่แน่ชัดว่า Cerezyme ผ่านเข้าสู่รกในช่วงพัฒนาตัวอ่อนระยะฟีตัสหรือไม่ ในผู้ป่วยโรค Gaucher ที่ตั้งครรภ์และในผู้ที่มิแน่วโน้มว่าจะตั้งครรภ์ การประเมินความเสี่ยง-ประโยชน์ที่ได้รับในการรักษามีความจำเป็นในแต่ละราย ผู้ป่วยโรค Gaucher disease แล้วตั้งครรภ์ในภายหลังอาจมีช่วงที่มีภาวะของโรค ลูกถามขึ้นทั้งในช่วงที่ตั้งครรภ์และหลังคลอด รวมถึงความเสี่ยงที่สูงขึ้นของอาการทางระบบกระดูกและข้อ, อาการกำเริบของเม็ดเลือด (เกล็ดเลือด) ต่ำ, ภาวะตกเลือด และความจำเป็นในการถ่ายเลือดที่เพิ่มขึ้น เป็นที่ทราบกันว่าสตรีมีครรภ์และให้นมบุตรมีภาวะสมดุลของแคลเซียมเย่ลง นำไปสู่การเร่งการหมุนเวียนของกระดูก ซึ่งอาจทำให้เกิด Skeletal disease burden ในโรค Gaucher disease

การรักษาในผู้หญิงทั่วไป ควรได้รับคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญตั้งแต่ต้นให้เริ่มการรักษาก่อนการจะริเริ่มการตั้งครรภ์เพื่อให้บรรลุเป้าหมายสูงสุดของการรักษา ในผู้หญิงที่ได้รับการรักษาด้วย Cerezyme ควรได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องในช่วงตั้งครรภ์ จำเป็นที่จะต้องติดตามการตั้งครรภ์ และอาการทางคลินิกของ Gaucher disease อย่างใกล้ชิด เพื่อการปรับขนาดยาให้สอดคล้องกับผู้ป่วยแต่ละรายตามความเหมาะสมของผู้ป่วยและผลการตอบสนองต่อการรักษา

### สตรีที่ให้นมบุตร

ยังไม่เป็นที่ทราบชัดว่ายาจะถูกขับออกมากับน้ำนมมารดาหรือไม่ อย่างไรก็ตาม เอ็นไซม์น่าจะถูกย่อยในทางเดินลำไส้เล็กในเด็ก แต่เนื่อง จากยาหลายชนิด มักจะถูกขับออกมากับน้ำนมมารดาได้ จึงต้องระมัดระวังอย่างยิ่งถ้าใช้ยา Cerezyme™ (imiglucerase ชนิดฉีด) นี้กับมารดาที่ให้นมบุตร

### การใช้ยาในเด็ก

ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ Cerezyme™ (imiglucerase ชนิดฉีด) ได้รับการยอมรับแล้วเมื่อใช้กับผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 2-16 ปี การใช้ยา Cerezyme™ กับผู้ป่วยกลุ่มอายุนี้อาศัยหลักฐานยืนยันจากการศึกษาที่เพียงพอและควบคุมอย่างดี ในเรื่องการใช้ยา Cerezyme™ และ Ceredase™ (alglucerase ชนิดฉีด) ในผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็ก อีกทั้งมีข้อมูลเสริมจากบทความทางการแพทย์และการติดตามผลหลังยาออกสู่ตลาด เป็นระยะเวลานานด้วย เคยมีการใช้ยา Cerezyme™ กับผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 2 ปี อย่างไรก็ตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาสำหรับผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 2 ปี ยังไม่มีการศึกษายืนยัน

### อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาชัดเจนเรื่องอันตรกิริยาของ Cerezyme™ กับยาอื่น อันตรกิริยากับสารอื่น ๆ เช่น อาหารก็ไม่น่าจะเกิดขึ้น

### ความไม่เข้ากันของยา

ในขณะที่ยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้ ไม่ควรผสมยานี้กับผลิตภัณฑ์อื่นใด

### อาการไม่พึงประสงค์

ตั้งแต่มีการรับรองยา Cerezyme™ (imiglucerase ชนิดฉีด) เมื่อเดือน พฤษภาคม ค.ศ. 1994 บริษัท Genzyme เปิดรับข้อมูลหลังยาออกสู่ตลาดเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากทุกแหล่ง ทั้งรายงานและคำวิจารณ์จากวารสารทางการแพทย์ อัตรา ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อาศัยคำนวณจากจำนวนของผู้ป่วยจากทุกแหล่งดังกล่าว มาคำนวณหารกับผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยานี้ตั้งแต่ปี 1994 จำนวนแน่นอนของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ระบุได้ยากเนื่องจากข้อมูลที่ได้รับเป็นการส่งมาโดยสมัครใจ และมีการเพิ่มจำนวนของคนไข้ และมีบางส่วนขาดการติดตามตลอดระยะเวลาดังกล่าว จำนวนผู้ใช้ Cerezyme™ จริงตั้งแต่ปี 1994 น่าจะมากกว่าประมาณการที่รวบรวมจากแหล่งข้อมูลที่ส่งมาโดยสมัครใจ ดังนั้นอัตราร้อยละจากการคำนวณความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ ก็น่าจะมากกว่าที่เกิดขึ้นจริง

จากประสบการณ์การใช้ยา Cerezyme™ กับผู้ป่วยพบว่า อาการไม่พึงประสงค์ประมาณ 13.8% มีความสัมพันธ์กับยา Cerezyme™ โดยพบว่ามีความถี่สูงขึ้น อาการไม่พึงประสงค์บางอาการเกี่ยวข้องกับวิธีการบริหารยา ได้แก่ ไม่สบายตัว คัน แสบร้อน บวม หรือเกิดฝีหนองปราศจากเชื้อที่บริเวณฉีดยา แต่ละอาการเกิดขึ้น ไม่ถึง 1% ของผู้ป่วยทั้งหมด

มีรายงานการเกิดการแพ้ยา รวมถึงอาการ anaphylaxis และ anaphylactic shock เริ่มมีอาการทั้งขณะให้ยาหรือหลังจากหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำไปแล้วสักครู่ก็ได้ อาการเหล่านี้ประกอบด้วย คัน, หน้าแดง, ลมพิษ, แพ้รุนแรงเกิดอาการบวมทั่วไป, แน่นหน้าอก, หายใจลำบาก, ไอ, ภาวะขาดออกซิเจน ผิวหนังเขียวคล้ำ และความดันโลหิตลดต่ำ (ดู “คำเตือน”) แต่ละอาการดังกล่าวพบได้ น้อยกว่า 1.5% ของผู้ป่วยทั้งหมด การใช้ยา antihistamines และ/หรือ corticosteroids ไว้ก่อนล่วงหน้า และลดอัตราการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำให้ช้าลง จะทำให้สามารถให้ยา Cerezyme™ ต่อไปได้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่

อาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมที่มีรายงานการเกิดประมาณ 6.5% ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้ยา Cerezyme™ ประกอบด้วย: คลื่นไส้, ปวดท้อง, อาเจียน, ท้องเสีย, ผื่นขึ้น, อ่อนเพลีย, ปวดศีรษะ, ไข้, วิงเวียน, นานวสัน, ปวดหลัง และหัวใจเต้นเร็ว แต่ละอาการพบได้น้อยกว่า 1.5% ของผู้ป่วยทั้งหมด

อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ไม่สามารถคำนวณจากรายงานของฐานข้อมูลหลังยาออกสู่ตลาด จากฐานข้อมูลนี้ อาการไม่พึงประสงค์ในเด็ก (2-

12 ปี) ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ หายใจลำบาก ไข้ คลื่นไส้ หน้าแดง อาเจียน และไอ ในเด็กโต (มากกว่า 12-16 ปี) และผู้ใหญ่ (มากกว่า 16 ปี) อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ปวดศีรษะ คัน และคันขึ้น

นอกจากนี้ ยังพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา Cerezyme™ เกิดอาการมือและเท้าบวมชั่วคราวได้

### การได้รับยาเกินขนาด

จากประสบการณ์การใช้ขนาดสูงถึง 240 ยูนิท/กก. ทุก ๆ 2 สัปดาห์ ไม่มีรายงานว่าพบอาการที่เป็นพิษจากยาชัดเจน

### ขนาดยาและวิธีบริหารยา

Cerezyme® (imiglucerase ชนิดฉีด) ใช้วิธีบริหารโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยใช้เวลา 1-2 ชั่วโมง ขนาดยาควรปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ขนาดยาเริ่มต้นที่ 2.5 ยูนิท/กก. น้ำหนักตัว 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ถึง 60 ยูนิท/กก. ทุก ๆ 2 สัปดาห์ ขนาดยา 60 ยูนิท/กก. ทุก ๆ 2 สัปดาห์ เป็นขนาดยาที่มีข้อมูลมากที่สุดใช้กันเป็นส่วนใหญ่ ความรุนแรงของโรคจะเป็นตัวกำหนดขนาดและความถี่ในการให้ยา การปรับขนาดยาให้อาศัยข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นพื้นฐาน อาจสูงขึ้นหรือลดลงตามผลของการรักษาโดยประเมินจากภาพรวมของผู้ป่วยที่แสดงอาการทางคลินิกออกมา

Cerezyme™ ควรเก็บไว้ในอุณหภูมิ 2-8°C. (36-46°F.) เมื่อละลายยาแล้ว ต้องตรวจสอบสารละลาย Cerezyme™ ด้วยสายตาก่อนใช้ เนื่องจากเป็นสารละลายโปรตีน อาจเห็นความขุ่นได้เล็กน้อย (ลักษณะคล้ายมีเส้นใยบาง ๆ สี ๆ) ในสารละลายได้บ่อย ๆ อาจใช้การกรองผ่านสายน้ำเกลือที่มีไส้กรองขนาด 0.2 µm ที่จับกับโปรตีนได้น้อย ในขณะที่การบริหารยาก็ได้ ถ้ายาขวดใดมีอนุภาคขุ่นหรือสีผิดปกติห้ามใช้ ห้ามใช้ยา Cerezyme™ หลังวันหมดอายุที่ระบุไว้บนขวดยา

เมื่อจะใช้ยา ให้พิจารณาปริมาณยาที่จะใช้ให้ถูกต้อง จากนั้นละลายยาตามจำนวนขวดที่ต้องการด้วยน้ำกลั่นสำหรับฉีด USP

ความเข้มข้นและปริมาณยาที่ใช้เปรียบเทียบกับได้จากตารางข้างล่างนี้:

	ขวด 400 ยูนิท
น้ำกลั่นสำหรับละลายยา	10.2 มล.
เมื่อละลายแล้วจะได้ปริมาตร	10.6 มล.
ความเข้มข้นของยาหลังละลายแล้ว	40 ยูนิท/มล.
ปริมาตรยาที่ต้องดูดมาใช้	10.0 มล.
ยูนิทของเอ็นไซม์ที่ได้จากปริมาตรสุดท้าย	400 ยูนิท

ดูดน้ำยา 10.0 มล. ของขวด 400 ยูนิท เมื่อได้ปริมาณยาครบตามต้องการของผู้ป่วยแต่ละราย ให้เจือจางยา Cerezyme™ ที่ได้นี้ด้วย 0.9% โซเดียม คลอไรด์ สำหรับฉีด USP จนได้ปริมาตร 100-200 มล. จากนั้นบริหารยา Cerezyme™ โดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำในเวลา 1-2 ชั่วโมง การเจือจางยาต้องใช้เทคนิคปลอดเชื้อ

เนื่องจากยา Cerezyme™ ไม่มีสาร ประกอบของสารกันบูด (preservative) เมื่อละลายยาแล้วต้องเจือจางยาทันที ห้ามเก็บไว้ใช้ครั้งต่อไป ยา Cerezyme™ หลังจากละลายแล้ว จะสามารถคงสภาพได้นาน 12 ชั่วโมง ในอุณหภูมิห้อง (25°C.) และแช่เย็นที่อุณหภูมิ 2-8°C. ยา Cerezyme™ ที่เจือจางแล้ว จะสามารถคงสภาพได้นาน 24 ชั่วโมง เมื่อเก็บในอุณหภูมิ 2-8°C.

เนื่องจากยานี้มีพิษค่อนข้างน้อย ประกอบกับการตอบสนองฤทธิ์ยาต้องใช้ระยะเวลา จึงอนุโลมให้ปรับขนาดยาได้เล็กน้อยเป็นบางครั้งเพื่อไม่ต้องทิ้งเศษยาที่เหลือค้างในขวดโดยเปล่าประโยชน์ ดังนั้นขนาดยาที่ให้ในแต่ละรายอาจเพิ่มขึ้น หรือลดลงเล็กน้อยในแต่ละครั้ง เพื่อใช้ยาแต่ละขวดให้คุ้มค่า トラบเท่าที่ขนาดยาในแต่ละเดือนที่ผู้ป่วยได้รับจริง ๆ ไม่เปลี่ยนแปลง

การฉีด Cerezyme เองที่บ้านอาจพิจารณาได้ในผู้ป่วยที่สามารถทนต่อการได้รับการฉีดยาได้เป็นอย่างดีมาเป็นระยะเวลาหลายเดือน การตัดสินใจเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการฉีดยาที่บ้านควรทำหลังจากได้รับการประเมินหรือแนะนำโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาแล้ว การฉีด Cerezyme โดยผู้ป่วยเองหรือผู้ดูแลจำเป็นต้องได้รับการฝึกสอนจากผู้เชี่ยวชาญในสถานพยาบาล ผู้ป่วยและผู้ดูแลจะได้รับการฝึกสอนเทคนิคการฉีดยาและการควบคุมบันทึกการรักษา ผู้ป่วยที่เคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการฉีดยาจะต้องหยุดกระบวนการทันทีและรีบไปพบผู้เชี่ยวชาญ การฉีดยารั้งต่อไปอาจจำเป็นต้องกลับไปฉีดยาที่สถานพยาบาลขนาดและอัตราการฉีดยาคควรควบคุมให้คงที่ขณะอยู่ที่บ้านและไม่เปลี่ยนแปลงโดยปราศจากการดูแลตรวจตราจากบุคลากรผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์

ผลิตโดย: Genzyme Ireland Ltd,  
Old Kilmeadan Road, Waterford, Ireland

ผู้นำเข้า: บริษัท ซาโนฟี่-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพฯ  
วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร: 8 ก.พ. 2567 (CCDS v6)