

核准日期：2008 年 11 月 26 日

修改日期：2014 年 05 月 06 日

2017 年 08 月 24 日

2018 年 05 月 04 日

2019 年 08 月 22 日

2020 年 06 月 22 日

2020 年 09 月 17 日

2023 年 09 月 05 日

2023 年 10 月 26 日

2024 年 07 月 03 日

2025 年 07 月 01 日

2026 年 05 月 21 日

注射用伊米昔酶说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用伊米昔酶

商品名称：思而赞®；Cerezyme®

英文名称：Imiglucerase for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Yimiganmei

【成份】

本品主要成份为伊米昔酶。

化学名称：β-D 葡萄糖基-N-酰基鞘氨醇葡萄糖水解酶

分子式：C₂₅₃₂ H₃₈₄₅ N₆₇₁ O₇₁₁ S₁₆

分子量：60,430

辅料：甘露醇，枸橼酸钠，聚山梨酯 80

【性状】

白色至类白色的冻干产品。

【适应症】

注射用伊米昔酶适用于确诊为非神经病变型（I 型）和慢性神经病变型（III 型）戈谢病且有显著非神经系统病变临床表现的患者的长期酶替代疗法。

戈谢病的非神经系统病变临床表现包括一种或多种以下病症：

- a. 排除其他原因导致的贫血，如缺铁性贫血
- b. 血小板减少
- c. 排除其他原因导致的骨病，如维生素 D 缺乏症
- d. 肝肿大或脾肿大

【规格】

400 单位/瓶

【用法用量】

静脉滴注，滴注时间为 1~2 小时。剂量应根据患者个体情况调整。初始剂量范围为 2.5 U/kg，每周 3 次，到 60 U/kg，每 2 周一次。2 年后若达到治疗目标，剂量可改为 45U/kg。60 U/kg 每 2 周一次是获得数据最多的剂量。病情严重时可能要求较高的剂量或较多的给药次数。应根据每位患者的个体情况调整剂量，并应定期进行全面评估患者的临床表现，根据是否达到治疗目标而上调或下调剂量。

本品应存放在 2~8°C (36~46°F)。复溶配制后，在使用之前应目视检查。由于本品是一种蛋白溶液，因此稀释后偶尔会出现轻微絮凝（即生成轻度不透明的纤维）。给药时，稀释后的溶液可通过与输液管相连的 0.2µm 滤器膜过滤（该滤器膜不吸附蛋白或吸附程度甚微）。复溶配制后，如出现不透明颗粒物或变色，则不能使用。本品过期后不得使用。

给药当天，确定患者使用剂量后，取出相应数量的小瓶，按下表用无菌注射用水复溶配制。下表为最终浓度和给药体积：

	400 单位/瓶
配制用无菌注射用水	10.2 mL
配制后最终体积	10.6 mL
复溶配制后的浓度	40 U/mL
可抽取的体积	10.0 mL

从每 400 单位小瓶取 10.0mL，用 0.9%氯化钠溶液最终稀释到 100~200mL。静脉滴注应进行 1~2 小时，在无菌条件进行。由于本品不含任何防腐剂，配制后应立即稀释，不得放置用于以后使用。本品配制后在室温（25°C）及 2~8°C 下可稳定 12 小时。经稀释后，在 2~8°C 下可稳定 12 小时。

伊米苷酶毒性相对较低，其作用时间较长，因此可以偶尔进行小幅的剂量调整，使每瓶药量都得以利用，避免药品的浪费，只要每月的给药总剂量基本不变。

【不良反应】

下表按照系统器官分类和频率（常见（≥1/100 至<1/10）、不常见（≥1/1,000 至<1/100）和罕见（≥1/10,000 至<1/1,000））列出了本品的不良反应。在每个频率组中，则按照严重降序列出药物不良反应。

各类神经系统疾病	不常见：	头晕、头痛、皮肤异常感觉
心脏器官疾病	不常见：	心动过速、发绀

血管及淋巴管类疾病	不常见： 未知：	面部潮红、低血压 一过性的高血压
呼吸系统、胸及纵隔疾病	常见：	呼吸困难、咳嗽
胃肠道系统疾病	不常见：	呕吐、恶心、腹部痉挛性绞痛、腹泻
免疫系统疾病：	常见： 罕见：	超敏反应 类速发过敏反应
皮肤及皮下组织类疾病	常见：	荨麻疹、血管性水肿、瘙痒、皮疹
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	不常见：	关节痛、背部疼痛
全身性疾病和给药部位状况	不常见：	输注部位不适、输注部位灼痛、输注部位肿胀、 注射部位无菌性脓肿、胸部不适、发热、寒颤、 疲乏

选定不良反应的描述

超敏反应（包括过敏反应）

共计在约 3%的患者中出现了提示为超敏反应的症状。这些症状（例如，皮肤异常感觉、心动过速、发绀、面部潮红、低血压、呼吸困难、咳嗽、荨麻疹/血管性水肿、瘙痒、皮疹、背部疼痛和胸部不适）均在输注期间或输注后不久出现（参见【注意事项】）。

输液相关反应（IAR）

在接受伊米苷酶治疗的患者中观察到输液相关反应（IAR），如血管性水肿、瘙痒、皮疹、荨麻疹、胸部不适、寒战、疲劳、输液部位灼痛、输液部位不适、输液部位肿胀、发热和一过性高血压（参见【注意事项】）。

【禁忌】

中国患者使用人群和积累数据有限，尚未报道伊米苷酶使用的已知禁忌症。如果出现明显的药物过敏临床证据，则应仔细地对比伊米苷酶治疗重新进行评价。

【注意事项】

一般注意事项

在不到 1%的患者人群中，伊米苷酶治疗期间出现肺动脉高压和肺炎。肺动脉高压和肺炎为戈谢病的已知并发症，在接受过或未接受过伊米苷酶的患者中都曾发现。尚不清楚伊米苷酶和这些症状的因果关系。应对有无发热呼吸道症状的患者进行检查判断是否存在肺动脉高压。

使用伊米苷酶的治疗应在对戈谢病有治疗经验的医生指导下进行。

超敏反应

曾接受过 Ceredase®（阿糖苷酶注射液）治疗，并出现抗 Ceredase®抗体或是出现 Ceredase®过敏症状的患者在以伊米苷酶用药时应谨慎。

迄今为止，约 15%的患者在第一年治疗期间出现抗伊米苷酶（注射用伊米苷

酶) IgG 抗体。其中大多数出现于治疗 6 个月的期间内, 治疗 12 个月后出现抗伊米苷酶抗体者罕见。约 46% 的 IgG 抗体阳性的患者出现过敏症状。

出现抗伊米苷酶抗体的患者发生过敏性反应的风险较高。但并不是所有出现过敏症状的患者都能检出 IgG 抗体。建议在第一年治疗期间内定期监测患者的 IgG 抗体形成。

出现本品过敏症状的患者在进行本品治疗时应谨慎。

已在不到 1% 的患者人群中报告有类速发过敏反应。进一步接受伊米苷酶治疗时应谨慎。多数患者在降低滴注速率以及采用抗组胺药和/或皮质内固醇预防治疗后可成功地继续进行治疗。

超敏反应一般对抗组织胺药物和/或皮质类固醇治疗有效。如果出现超敏反应的症状, 应建议患者终止本品输注并联系其医生。

输液相关反应 (IAR)

在接受伊米苷酶治疗的患者中观察到输液相关反应 (IAR), 如血管性水肿、瘙痒、皮疹、荨麻疹、胸部不适、寒战、疲劳、输液部位灼痛、输液部位不适、输液部位肿胀、发热和一过性高血压。

本品给药前, 应仔细考虑患者的临床状态。

可给予抗组胺药、退热药和/或皮质类固醇以预防或减少 IAR。但患者接受预防治疗后仍可能发生 IAR。若发生轻度或中度 IAR, 无论是否接受了预防治疗, 降低输注速率或暂时停止输注可改善症状。若发生重度 IAR, 应考虑立即停止给药, 并开始适当医学治疗。应考虑在发生重度 IAR 后重新给予本品的获益与风险。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

来自 150 例妊娠的有限经验 (主要基于自发报告和文献查阅) 表明, 伊米苷酶的使用有利于控制孕妇的基础戈谢病。此外, 虽然统计学证据有限, 但这些数据表明伊米苷酶对胎儿没有致畸毒性。罕有胎儿死亡的报道, 但尚不清楚这是否与伊米苷酶的使用或基础戈谢病有关。

尚未开展任何动物研究来评估伊米苷酶对动物妊娠、胚胎/胎仔发育、分娩和产后发育的影响。尚不清楚伊米苷酶是否会经胎盘传递给发育中的胎儿。

对于每一位已怀孕或打算怀孕的戈谢病患者, 均要求进行治疗的风险获益评估。患有戈谢病的妊娠患者在怀孕和产后的一段时间内可能会出现疾病活动性增加。这包括骨骼病变风险增高、血细胞减少症恶化、出血和输血需求增大。已知怀孕和哺乳均会影响女性体内的钙平衡并加速骨转换。这可能会造成患者同时罹患骨骼疾病和戈谢病。

首次接受治疗的女性建议在怀孕前开始治疗以获得最佳疗效。对于正在接受伊米苷酶治疗的女性, 应考虑在整个孕期进行不间断治疗。需根据患者需求和治疗反应对戈谢病在个体化剂量下的孕期表现和临床表现进行密切监视。

尚不清楚药物活性物质是否会分泌到人类母乳中, 但这种酶很可能在儿童的胃肠道中被消化分解。

【儿童用药】

本品在 2~16 岁之间患者中的安全性和有效性已经明确。大量的及对照良好的成年和儿童患者的注射用伊米苷酶和 Ceredase® 临床试验证据以及医学文献和上市后长期用药经验中获得的其它资料支持本品用于此年龄组患者。本品已经用于年龄不足 2 岁的患者，但本品在年龄不足 2 岁患者的安全性和有效性尚未明确。

【老年患者用药】

尚无该项实验资料及可参考文献。

【药物相互作用】

尚无该项实验资料及可参考文献。目前没有已知的药物相互作用。

【药物过量】

已有报道每 2 周剂量达 240 U/kg 的用药经验。在此剂量水平下，未有明显毒性的报告。

【药理毒理】

药理作用

戈谢病 (Gaucher disease) 的特征表现为 β -葡糖脑苷脂酶活性缺陷，导致组织巨噬细胞中葡糖脑苷脂蓄积，使得其变得肥大，常出现于肝脏、脾脏和骨髓，偶尔出现于肺脏、肾脏和肠中。继发的血液学后果包括：严重的贫血及血小板减少、此外还出现特征性的肝脾进展性肿大、骨骼并发症（包括骨坏死和骨质减少，继发病理性骨折）。注射用伊米苷酶催化葡糖脑苷脂水解成葡萄糖和神经酰胺。在临床试验中，注射用伊米苷酶能改善贫血及血小板减少、使肝脾缩小并改善恶病质，临床效果与 Ceredase®（阿糖苷酶注射液）相似。

【药代动力学】

静脉滴注 4 种剂量（7.5、15、30、60 U/kg）的滴注时间为 1 小时，在 30 分钟时酶活性达到稳态。滴注后，血浆酶活性快速下降，半衰期在 3.6~10.4 分钟之间。血浆清除率在 9.8~20.3 mL/min/kg（ 14.5 ± 4.0 mL/min/kg）。经体重校正后的分布容积为 0.09~0.15 L/kg（平均值 0.12 L/kg，标准差 ± 0.02 L/kg）。上述变量似乎不受剂量或滴注时间的影响。但是，每种剂量水平及滴注速率下仅对 1 或 2 位患者进行了研究。注射用伊米苷酶的药代动力学似乎与胎盘源的 Ceredase® 没有任何差异。与未出现抗体的患者相比，出现抗伊米苷酶的 IgG 抗体的患者对血清酶水平有明显影响，可导致分布容积及清除率下降和清除半衰期延长。

【贮藏】

2~8°C 避光保存和运输

【包装】

1 瓶/盒，I 型中性玻璃瓶，丁基胶塞。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JS20240032

【药品批准文号】

国药准字 SJ20140067

【药品上市许可持有人】

名 称：Sanofi B.V.

注册地址：Paasheuvelweg 25,1105 BP Amsterdam, The Netherlands

【生产企业】

企业名称：Genzyme Ireland Ltd.

生产地址：IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

【境内责任人】

名称：上海荣恒医药有限公司

地址：上海市静安区延安中路 1228 号 1906 室

联系方式：800（400）-820-8884

邮编：200040

网址：www.sanofi.cn