

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Elelyso® 200 j. prašak za rastvor za infuziju

INN: taligluceraza alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 jedinica* taligluceraze alfa**.

Posle rekonstitucije, rastvor sadrži 40 jedinica taligluceraze alfa po mL (200 jedinica/5 mL).

* Jedinica enzima se definiše kao količina enzima koja katalizuje hidrolizu jednog mikromola sintetičkog supstrata para-nitrofenol-β-D-glukopiranozida (pNP-Glc) po minutu na 37 °C.

** Taligluceraza alfa je rekombinantni oblik humane glukocerebrozidaze ekspimiran na genetski modifikovanim ćelijama šargarepe u suspenziji, koji predstavlja prirodni nosač terminalnih manoznih struktura koji se vezuju za ciljne makrofage.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna bočica sadrži 0,3 mmol natrijuma.

Za kompletan spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Prašak: bele do skoro bele boje koji može biti u obliku kolača.

Rekonstituisani rastvor: bistar, bezbojan rastvor bez prisustva vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Elelyso je indikovano za terapiju pacijenata sa potvrđenom dijagnozom Gošeoove bolesti tipa 1.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 4 godine i starijih)

Pacijenti koji prethodno nisu primali terapiju

Preporučena doza leka Elelyso za dugotrajnu enzimsku supstitucionu terapiju je 60 jedinica po kg telesne mase, svake druge nedelje, koja se primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 60-120 minuta.

Pacijenti koji se prevode sa terapije imiglucerazom

Pacijenti koji su trenutno na terapiji imiglucerazom za Goševu bolest tipa 1 mogu biti prevedeni na lek Elelyso. Kod pacijenata koji su prethodno primali terapiju stabilnom dozom imigluceraze, preporučena doza u jedinicama po kg telesne mase za započinjanje terapije lekom Elelyso je ista kao i doza imigluceraze primenjena u trenutku prelaska na lek Elelyso. Za dugotrajnu enzimsku supstitucionu terapiju lek Elelyso se primenjuje svake druge nedelje, putem intravenske infuzije u trajanju od 60-120 minuta. Podešavanje doze treba vršiti na osnovu postizanja, odnosno održavanja terapijskih ciljeva kod svakog pacijenta pojedinačno (videti odeljak 5.1).

Starije osobe (≥65 godina starosti)

Osam pacijenata starosti 65 ili više godina primalo je terapiju lekom Elelyso tokom kliničkih ispitivanja. Klinička ispitivanja leka Elelyso nisu uključivala dovoljan broj ispitanika starosti 65 i više godina da bi se moglo utvrditi da li oni reaguju drugačije od mlađih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Dokazi koji podržavaju efikasnost primene leka Elelyso kod pedijatrijskih pacijenata obolelih od tipa 1 Goševе bolesti dobijeni su iz odgovarajućih kontrolisanih ispitivanja leka Elelyso kod odraslih, sa dodatnim farmakodinamskim podacima kod 5 pedijatrijskih pacijenata i farmakokinetičkim podacima kod 9 pedijatrijskih pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 5.1 i 5.2). Podaci dobijeni iz studija kod 14 pedijatrijskih pacijenata uključeni su u procenu bezbednosti (videti odeljak 4.8). Nema dovoljno podataka da bi se dale preporuke za doziranje kod pacijenata mlađih od 4 godine.

Način primene

Lek Elelyso se, nakon rekonstitucije i razblaženja, primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 60 do 120 minuta, u zavisnosti od individualne podnošljivosti od strane pacijenta (videti odeljak 4.4).

Rekonstituciju, razblaženje i primenu leka Elelyso treba sprovesti pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Za uputstvo za rekonstituciju i razblaživanje leka Elelyso, videti odeljak 6.6.

Nakon rekonstitucije i razblaženja, lek se primenjuje putem intravenske infuzije i filtrira kroz linijski filter od 0,2 mikrometra koji slabo vezuje proteine.

- Za pedijatrijske pacijente: Početna brzina infuzije treba da iznosi 1 mL/min. Nakon što se utvrdi podnošljivost leka Elelyso, brzina infuzije se može povećati, ali ne sme biti veća od maksimalne preporučene brzine od 2 mL/min. Ukupnu zapreminu infuzije treba primeniti tokom perioda od najmanje 60 minuta.
- Za odrasle pacijente: Početna brzina infuzije treba da iznosi 1,2 mL/min. Nakon što se utvrdi podnošljivost leka Elelyso, brzina infuzije se može povećati, ali ne sme biti veća od maksimalne preporučene brzine od 2,2 mL/min. Ukupnu zapreminu infuzije treba primeniti tokom perioda od najmanje 60 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaksu

Kod nekih pacijenata koji su primali terapiju lekom Elelyso javile su se ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući i anafilaksu. Kod 2 od 72 pacijenta (3%) koja su u kliničkim ispitivanjima primala terapiju lekom Elelyso javili su se znaci i simptomi anafilakse. Znaci i simptomi kod ovih pacijenata su obuhvatali urtikariju, hipotenziju, nalete vrućine, zviždanje u grudima, stezanje u grudima, mučninu, povraćanje i vrtoglavicu. Ove reakcije su se javile tokom primene infuzije leka Elelyso.

U kliničkim ispitivanjima leka Elelyso, kod 21 od 72 pacijenta (29%) javila se reakcija preosetljivosti, uključujući i anafilaksu. Znaci i simptomi kod ovih pacijenata su obuhvatali pruritis, angioedem, nalete vrućine, eritem, osip, mučninu, povraćanje, kašalj, stezanje u grudima i iritaciju grla. Ove reakcije su se javile u periodu od 3 sata nakon početka primene infuzije (videti odeljak 4.8).

Prilikom primene leka Elelyso treba obezbediti da odgovarajuća medicinska podrška bude odmah dostupna, zbog moguće pojave anafilakse. Pacijenta treba pažljivo pratiti tokom odgovarajućeg vremenskog perioda nakon primene leka Elelyso, uzimajući u obzir vreme pojavljivanja anafilakse uočeno tokom kliničkih ispitivanja. Pacijente treba upoznati sa znacima i simptomima anafilakse, i uputiti ih da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko se neki od tih znakova i simptoma javi. Ukoliko dođe do anafilakse, odmah treba prekinuti davanje leka Elelyso i započeti odgovarajuću medicinsku terapiju.

Zbrinjavanje reakcija preosetljivosti treba da se zasniva na ozbiljnosti reakcije, a obuhvata smanjenje brzine ili privremeni prekid primene infuzije i/ili primenu antihistaminika, antipiretika, i/ili kortikosteroida kod blagih reakcija. Prethodna terapija antihistaminicima i/ili kortikosteroidima može sprečiti nastup reakcija preosetljivosti. Premedikacija pre primene leka Elelyso nije rutinski primenjivana tokom kliničkih studija. Ukoliko se pojavi ozbiljna reakcija preosetljivosti, odmah treba prekinuti davanje leka Elelyso i započeti odgovarajuću medicinsku terapiju.

Kod pacijenata koji su imali ozbiljnu reakciju na lek Elelyso treba proceniti odnos rizika i koristi ponovne primene leka Elelyso. Ponovna primena leka zahteva oprez i momentalnu dostupnost odgovarajuće medicinske podrške (videti odeljak 4.8).

Lek Elelyso primenjivati pod strogim nadzorom kod pacijenata koji su alergični na šargarepu.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži natrijum i primenjuje se u 0,9% infuzionom rastvoru natrijum-hlorida (videti odeljak 6.6).

Jedna bočica leka Elelyso sadrži 0,3 mmol natrijuma (0,06 mmol/mL). Primena doze u zapremini većoj od 16 mL rekonstituisanog rastvora, sadrži više od 1 mmol/dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije leka Elelyso sa drugim lekovima nisu ispitivane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničen broj dostupnih podataka o primeni leka Elelyso kod trudnica nije dovoljan da pruži informacije o riziku povezanim sa lekom (videti deo *Materinski i embriofetalni rizik vezan za bolest*). U reproduktivnim studijama taligluceraze alfa na životinjama, koje su vršene na skotnim pacovima i skotnim kunićima primenom intravenskih doza koje su i do 5 puta veće od preporučene doze za ljude, nije bilo dokaza o embriofetalnoj toksičnosti. Nema podataka o procenjenom skrivenom riziku od ozbiljnih urođenih poremećaja i pobačaja za indikovanu populaciju (populacije). U opštoj populaciji Sjedinjenih Država, procenjeni skriveni rizik od ozbiljnih urođenih poremećaja i pobačaja u klinički prepoznatim trudnoćama je 2 do 4% odnosno 15 do 20%.

Materinski i embriofetalni rizik vezan za bolest

Žene koje boluju od Gošeeve bolesti tipa 1 imaju povećan rizik od spontanog pobačaja ukoliko se simptomi ne leče i ne kontrolišu pre začeća i tokom trudnoće. Trudnoća može da pogorša postojeće simptome Gošeeve bolesti tipa 1 ili da dovede do novih manifestacija bolesti. Manifestacije Gošeeve bolesti tipa 1 mogu dovesti do neželjenog ishoda trudnoće, uključujući hepatosplenomegaliju koja može ometati normalni rast fetusa i trombocitopeniju koja može dovesti do povećanog postpartalnog krvarenja i moguće hemoragije koja zahteva transfuziju.

Reproduktivne studije su vršene primenom taligluceraze alfa kod pacova i kunića tokom perioda organogeneze. Kod pacova, intravenska primena doza do 55 mg/kg/dan (oko 5 puta veće od preporučene doze za ljude koja iznosi 60 jedinica/kg na osnovu telesne površine) nije dovela do neželjenih efekata na embriofetalni razvoj. Kod kunića, intravenska primena doza do 27,8 mg/kg/dan (oko 5 puta veće od preporučene doze za ljude koja iznosi 60 jedinica/kg na osnovu telesne površine) nije dovela do pojave embriofetalne toksičnosti.

Dojenje

Nema podataka o prisustvu taligluceraze alfa u humanom mleku, dejstvu na dojenju bebu ili dejstvu na proizvodnju mleka. Potrebno je razmotriti koristi dojenja za razvoj i zdravlje zajedno sa kliničkom potrebom majke za lekom Elelyso i svim potencijalnim neželjenim dejstvima na dojeno dete, koja potiču od leka Elelyso ili postojećeg oboljenja majke.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije poznat uticaj leka Elelyso na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Pacijentima kod kojih se jave vrtoglavica, glavobolja i zamor treba savetovati da ne upravljaju motornim vozilima i rukuju mašinama dok ovi efekti ne prođu.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja

S obzirom da su klinička ispitivanja sprovedena u veoma varirajućim uslovima, stopa neželjenih reakcija zabeleženih tokom kliničkih ispitivanja nije direktno uporediva sa stopama neželjenih reakcija zabeleženim tokom kliničkih ispitivanja drugog leka i ne mora da odražava stope neželjenih reakcija koje se javljaju u praksi.

Klinička ispitivanja leka Elelyso kao početne terapije

Kliničko ispitivanje kod pacijenata uzrasta 19 godina i starijih

Bezbednost primene leka Elelyso u dozama od 30 jedinica/kg (n=16) ili 60 jedinica/kg (n=16) svake druge nedelje procenjena je kod 32 pacijenta koja prethodno nisu primala terapiju (uzrasta od 19 do 74 godine) obolelih od Gošeoove bolesti tipa 1 tokom dvostruko-slepeg randomizovanog kliničkog ispitivanja u trajanju od 9 meseci.

Tabela 1: Neželjene reakcije kod $\geq 5\%$ odraslih pacijenata lečenih lekom Elelyso koji prethodno nisu primali terapiju

Neželjena reakcija	Odrasli pacijenti koji prethodno nisu primali terapiju (N=32)	
	n (%)	
Glavobolja	6 (19)	
Artralgija	4 (13)	
Zamor	3 (9)	
Mučnina	3 (9)	
Vrtoglavica	3 (9)	
Bol u abdomenu	2 (6)	
Pruritis	2 (6)	
Naleti vrućine	2 (6)	
Povraćanje	2 (6)	
Urtikarija	2 (6)	

Kliničko ispitivanje kod pacijenata uzrasta 16 godina i mlađih

Bezbednost primene leka Elelyso u dozama od 30 jedinica/kg (n=4) ili 60 jedinica/kg (n=5) svake druge nedelje procenjena je kod 9 pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju (uzrasta od 2 do 13

godina) obolelih od Gošeeve bolesti tipa 1 tokom randomizovanog kliničkog ispitivanja u trajanju od 12 meseci.

Najčešća neželjena reakcija ($\geq 10\%$) je bila povraćanje, koje se javilo kod 4 od 9 pacijenata. Kod dva pacijenta su se javile reakcije preosetljivosti, jedan pacijent je imao obilno povraćanje i gastrointestinalnu upalu, a jedan pacijent je imao blagu iritaciju grla i neprijatan osećaj u grudnom košu. Oba pacijenta su pozitivno reagovala na lečenje antihistaminicima i nastavila su lečenje lekom Elelyso.

Kliničko ispitivanje kod pacijenata koji prelaze sa imigluceraze na lek Elelyso

Bezbednost primene leka Elelyso procenjena je kod 31 pacijenta (26 odraslih i 5 pedijatrijskih pacijenata), uzrasta od 6 do 66 godina obolelih od Gošeeve bolesti tipa 1, koji su prethodno bili na terapiji imiglucerazom najmanje 2 godine. Lek Elelyso je primenjivan tokom 9 meseci, a svaki pacijent je primao onaj broj jedinica koji je jednak prethodnoj dozi imigluceraze za tog pacijenta.

Tabela 2: Neželjene reakcije kod $\geq 10\%$ pacijenata koji su prešli sa imigluceraze na lek Elelyso (posle 9 meseci trajanja terapije)

Neželjena reakcija	<u>Pacijenti koji su prešli sa imigluceraze</u>
	(N=31; 26 odraslih i petoro dece) n (%)
Artralgija	4 (13)
Glavobolja	4 (13)
Bol u ekstremitetima	3 (10)

Imunogenost

Kao što je to slučaj sa svim lekovima proteinske strukture, pacijenti mogu da razviju antitela na lek Elelyso.

U kliničkim ispitivanjima kod odraslih koji prethodno nisu primali terapiju, kod 17 (53%) od 32 pacijenata razvila su se antitela na lek (*anti-drug antibodies - ADA*) tokom terapije lekom Elelyso, a 2 pacijenta (6%) od 32 su bila pozitivna na ADA pre početka terapije lekom Elelyso. Od 17 pacijenata kod kojih su se razvila ADA tokom terapije lekom Elelyso, 6 pacijenata (35%) je imalo reakcije preosetljivosti, a od toga su kod dva pacijenta ustanovljeni kriterijumi za anafilaksu. Dva od 17 pacijenata, koji su razvili ADA tokom terapije lekom Elelyso, prekinulo je lečenje usled reakcija preosetljivosti, a kod jednog od pacijenata je ispunjen kriterijum za anafilaksu. Od dva pacijenta koji su bili pozitivni na ADA pre početka terapije lekom Elelyso, jedan je imao reakciju preosetljivosti tokom prve doze leka Elelyso i bio je isključen iz studije. Drugi pacijent nije imao reakcije preosetljivosti na lek.

U kliničkom ispitivanju kod pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju, kod 2 pacijenta (22%) od 9 razvila su se ADA tokom terapije lekom Elelyso, a jedan od 9 pacijenata je bio pozitivan na ADA pre početka terapije lekom Elelyso. Kod dva, od ova tri pacijenta, ispoljile su se reakcije preosetljivosti (kod jednog pacijenta razvila su se ADA tokom lečenja a postao je negativan nakon 12 nedelja; drugi pacijent je bio pozitivan na ADA na početku i postao negativan na ADA nakon 8 nedelja) i oni su nastavili terapiju lekom Elelyso. Kod trećeg pacijenta (kod koga su se razvila ADA tokom lečenja i koji je ostao ADA pozitivan do završetka studije u 52 nedelji), nije se ispoljila reakcija preosetljivosti.

U kliničkim ispitivanjima kod 31 pacijenta (26 odraslih i 5 pedijatrijskih pacijenata) koji su prešli sa imigluceraze na terapiju lekom Elelyso, kod 5 odraslih osoba (16% pacijenata) razvila su se ADA tokom terapije lekom Elelyso. Još četiri pacijenta (13%, 2 odrasla i 2 pedijatrijska) bilo je pozitivno na antitela na početku, ali je postalo negativno na antitela nakon prelaska na lek Elelyso; jedan od tih odraslih pacijenata kasnije je razvio ADA na lek Elelyso. Dva odrasla pacijenta (jedan pacijent koji je razvio ADA nakon promene terapije i jedan koji je bio pozitivan na ADA na početku) imala su reakcije preosetljivosti. Oba pacijenta su nastavila terapiju lekom Elelyso.

Veza između antitela i reakcija preosetljivosti nije u potpunosti razjašnjena. Praćenje antitela na lek Elelyso može biti od koristi kod pacijenata pozitivnih na antitela ili kod pacijenata koji su imali reakcije preosetljivosti na lek Elelyso ili drugu enzimsku supstitucionu terapiju.

Dvadeset i devet od 30 odraslih i pedijatrijskih pacijenata koji su bili pozitivni na antitela je testirano na neutrališuća antitela koja inhibiraju enzimsko dejstvo leka Elelyso. Neutrališuća antitela su nađena kod 5 (17,2%) od 29 pacijenata, od kojih 3 odrasla pacijenta prethodno nisu primala terapiju, 1 pedijatrijski pacijent koji prethodno nije primao terapiju i jedan odrasli pacijent je prešao sa imigluceraze. Usled ograničenosti dostupnih podataka, nije moguće utvrditi vezu između prisustva neutrališućih antitela i terapijske reakcije na lek Elelyso.

Rezultati testova imunogenosti u velikoj meri zavise od osetljivosti i specifičnosti testa, a na njih može da utiče nekoliko faktora, kao što su: metodologija testa, postupanje sa uzorcima, vreme uzimanja uzorka, istovremeno primenjena terapija i osnovna bolest. Iz ovih razloga, poređenje učestalosti pojave antitela na lek Elelyso sa učestalošću pojave antitela na druge proizvode može da navede na pogrešne zaključke.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata zabeležena je veća učestalost povraćanja tokom terapije lekom Elelyso (4 od 9 pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju) nego kod odraslih pacijenata, što može biti simptom reakcije preosetljivosti. Učestalost drugih neželjenih reakcija je slična kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata.

Neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene tokom primene leka Elelyso nakon izdavanja dozvole u državama gde je stavljen u promet. Pošto ove reakcije uključuju i reakcije prijavljene na dobrovoljnoj bazi, a veličina populacije nije ustanovljena, nije uvek moguća pouzdana procena njihove učestalosti niti utvrđivanje uzročne veze sa izloženošću leku.

Gastrointestinalni poremećaji: Povraćanje, dijareja

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: Umor

Imunološki poremećaji: Anafilaksa (videti odeljak 4.4), imunoposredovana fiksna kožna reakcija na lek tipa III.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: Bol u leđima

Pacijente i osobe koje se o njima brinu treba obavestiti da se tokom i nakon terapije lekom Elelyso mogu javiti reakcije povezane sa primenom infuzije, uključujući i životno ugrožavajuću anafilaksu i ozbiljne reakcije preosetljivosti. Pacijente treba upoznati sa znacima i simptomima anafilakse i reakcija preosetljivosti, i uputiti ih da potraže medicinsku pomoć ukoliko se ti znakovi i simptomi jave. Pacijente treba obavestiti da je potrebno da se podvrgnu pažljivoj proceni ako se razmatra ponovna primena leka Elelyso ukoliko je prethodno došlo do pojave ozbiljnih reakcija preosetljivosti, uključujući i anafilaksu. Smanjenje brzine infuzije i/ili prethodna terapija antihistaminicima, antipireticima i/ili kortikosteroidima može da spreči nastup ovih reakcija (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema iskustva u vezi sa predoziranjem taliglucerazom alfa.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali proizvodi koji deluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma – enzimi

ATC šifra: A16AB11

Taligluceraza alfa, hidrolitički lizozomni glukocerebrozid – specifični enzim za intravensku infuziju, predstavlja rekombinantni aktivni oblik lizozomnog enzima β -glukocerebrozidaze, eksprimiranog na genetski modifikovanim ćelijama korena šargarepe, kultivisanim u biorektorskom sistemu za jednokratnu upotrebu (ProCellEx®). β -glukocerebrozidaza (β -D-glukozil-N-acilsfingoizin glukohidrolaza, E.C. 3.2.1.45) je lizozomni glikoproteinski enzim koji katalizuje hidrolizu glikolipidnog glukocerebrozida na glukozu i ceramid.

Lek Elelyso se proizvodi primenom rekombinantne DNK tehnologije uz korišćenje kulture biljnih ćelija (šargarepe). Prečišćena taligluceraza alfa je monomerni glikoprotein koji sadrži 4 N-povezana mesta glikolizacije ($M_r = 60800$). Taligluceraza alfa se razlikuje od prirodne humane glukocerebrozidaze za dve aminokiseline na N terminalnom lancu i do 7 aminokiselina na C terminalnom lancu. Taligluceraza alfa je glikozilirani protein koji na mestima glikozilacije sadrži oligosaharidne lance koji na svojim krajevima imaju šećer manozu. Ove oligosaharidne lance taligluceraze alfa koji na svojim krajevima imaju manozu specifično prepoznaju endocitni ugljenohidratni receptori na makrofagama, ćelijama koje akumuliraju lipide kod Gošeove bolesti.

Mehanizam dejstva

Gošeova bolest je autozomno-recesivni poremećaj prouzrokovan mutacijama na humanom genu za glukocerebrozidazu koji za posledicu ima smanjenu aktivnost lizozomnog enzima glukocerebrozidaze. Glukocerebrozidaza katalizuje konverziju sfingolipida glukocerebrozida na glukozu i ceramid. Deficijencija ovog enzima dovodi do akumulacije supstrata glukocerebrozida primarno u lizozomima makrofaga, što dovodi do formiranja penastih odnosno „Goševih“ ćelija, koje se nakupljaju u jetri, slezini i koštanoj srži.

Lek za dugotrajnu enzimsku supstitucionu terapiju, Elelyso, rekombinantni je analog humane lizozomne glukocerebrozidaze koji katalizuje hidrolizu glukocerebrozida na glukozu i ceramid, što dovodi do smanjenja količine akumuliranog glukocerebrozida. Preuzimanje leka Elelyso od strane ćelijskih lizozoma vrši se vezivanjem oligosaharidnih lanaca koji na svojim krajevima imaju manozu za određene manozne receptore na površini ćelije, što dovodi do ugradnje u ćelijsku membranu, a zatim i transporta do lizozoma.

Klinička ispitivanja

Kliničko ispitivanje leka Elelyso kao početne terapije

Klinička ispitivanja kod pacijenata uzrasta 19 godina i starijih

Bezbednost i efikasnost leka Elelyso je procenjivana kod 31 odraslog pacijenta obolelog od Gošeove bolesti tipa 1. Ovo multicentrično, dvostruko slepo, randomizovano ispitivanje u trajanju od 9 meseci sprovedeno je kod pacijenata kod kojih je uvećana slezina povezana sa Goševom bolešću (>8 puta u odnosu na normalnu) i trombocitopenijom ($<120000 /\text{mm}^3$). Šesnaest pacijenata je imalo uvećanu jetru, a deset pacijenata je imalo anemiju pre uključenja u studiju. Nijedan od pacijenata nije prethodno primao enzimsku supstitucionu terapiju (ERT). Pacijenti sa teškim neurološkim simptomima su bili isključeni iz ispitivanja. Pacijenti su bili između 19 i 74 godina starosti (prosečna starost 36 godina), a 48% su bili muškarci. Pacijenti su bili randomizovani da primaju lek Elelyso u dozi od 30 jedinica/kg ($n=15$) ili 60 jedinica/kg ($n=16$) svake druge nedelje. Preporučena doza kod pacijenata koji prethodno nisu primali enzimsku supstitucionu terapiju je

60 jedinica/kg svake druge nedelje. Doza leka Elelyso od 30 jedinica/kg svake druge nedelje nije preporučena doza (videti odeljak 4.2).

Tabela 3 pokazuje početne vrednosti i prosečne (SD) promene u pogledu kliničkih parametara (veličina slezine, veličina jetre, broj trombocita i vrednost hemoglobina) posle 9 meseci terapije lekom Elelyso. U svim kliničkim ispitivanjima, veličina jetre i slezine merena je magnetnom rezonancom (MRI) i prikazana je kao procenat telesne mase (%BW), odnosno koliko puta je vrednost povećana u odnosu na normalu (*multiples of normal* - MN). Uočena promena za primarni ishod, smanjenje veličine slezine, u odnosu na početne vrednosti smatrana je klinički značajnom imajući u vidu prirodni tok nelečene Goševove bolesti.

Tabela 3: Prosečne (SD) promene kliničkih parametara u odnosu na početne vrednosti nakon 9 meseci lečenja pacijenata obolelih od Goševove bolesti tipa 1 koji prethodno nisu primali terapiju, a kojima je početna terapija lek Elelyso (N=31)**

	Klinički parametar	30 jedinica/kg* (n=15) Prosek (SD)	60 jedinica/kg (n=16) Prosek (SD)
Veličina slezine (%BW [†])	Na početku	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	9. mesec	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Promena	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Veličina slezine (MN [‡])	Na početku	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	9. mesec	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Promena	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Veličina jetre (%BW)	Na početku	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	9. mesec	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Promena	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Veličina jetre (MN)	Na početku	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	9. mesec	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Promena	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Broj trombocita (mm ³)	Na početku	75320 (40861)	65038 (28668)
	9. mesec	86747 (50989)	106531 (53212)
	Promena	11427 (20214)	41494 (47063)
Hemoglobin (g/dl)	Na početku	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	9. mesec	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Promena	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

* Preporučena doza leka Elelyso kod pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju je 60 jedinica/kg svake druge nedelje. Doza leka Elelyso od 30 jedinica/kg nije preporučena doza (videti odeljak 4.2).

** SD = standardna devijacija

† %BW = procenat telesne mase

‡ MN = povećanje u odnosu na normalu

Dvadeset i šest od 31 pacijenta iz ovog kliničkog ispitivanja koje je trajalo 9 meseci, nastavilo je da prima terapiju lekom Elelyso u produžetku ispitivanja po slepoj metodi do ukupnog trajanja od 24 meseca. Sledeći podaci predstavljaju promene kliničkih parametara od početka ispitivanja do 24. meseca za grupe koje su primale dozu od 30 jedinica/kg (n=12) i 60 jedinica/kg (n=14), redom: prosečna (SD) veličina slezine (%BW) se smanjila za 1,4 (0,6) odnosno 2,0 (2,0), u MN za 6,8 (3,0) odnosno 10,2 (9,8); vrednost hemoglobina se povećala za 1,3 (1,7) g/dL odnosno 2,4 (2,3) g/dL; veličina jetre (%BW) se smanjila za 1,1 (0,6) odnosno 1,0 (0,7), u MN za 0,4 (0,2) i 0,4 (0,3); a broj trombocita se povećao 28433 (31996)/mm³ odnosno 72029 (68157)/mm³. Stabilne vrednosti ovih kliničkih parametara primećene su kod 23 od 26 pacijenata koji su nastavili terapiju lekom Elelyso u toku dodatnih 12 meseci kliničkog ispitivanja otvorenog tipa.

Klinička ispitivanja kod pacijenata uzrasta 16 godina i mlađih

Bezbednost i efikasnost leka Elelyso je procenjivana kod 9 pedijatrijskih pacijenata obolelih od Gošeove bolesti tipa 1. Ova multicentrična, dvostruko slepa, randomizovana studija u trajanju od 12 meseci sprovedena je kod pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju. Pacijenti su bili između 2 i 13 godina starosti (prosečna starost 8,1 godina), a 67% su bili muškog pola. Pacijenti su bili randomizovani da primaju lek Elelyso u dozi od 30 jedinica/kg (n=4) ili 60 jedinica/kg (n=5) svake druge nedelje. Preporučena doza kod pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju je 60 jedinica/kg svake druge nedelje. Doza leka Elelyso od 30 jedinica/kg svake druge nedelje nije preporučena doza (videti odeljak 4.2).

Sledeći podaci prikazuju promene [medijana (Q1, Q3)] u kliničkim parametrima od početka do 12. meseca za grupu koja je primala dozu od 60 jedinica/kg (n=5): veličina slezine se smanjila sa 18,4 (14,2, 35,1) na 11,0 (8,3, 14,5) MN; vrednosti hemoglobina su se povećale sa 11,1 (9,2, 11,3) g/dL na 11,7 (11,5, 12,9) g/dL; veličina jetre se smanjila sa 2,1 (2,0, 2,3) MN na 1,6 (1,5, 1,9) MN; broj trombocita se povećao sa 80000 (79000, 87000)/mm³ na 131000 (119000, 215000)/mm³.

Devet pedijatrijskih pacijenata koji su bili uključeni u kliničko ispitivanje koje je trajalo 12 meseci, nastavili su sa terapijom lekom Elelyso u slepoj kliničkoj studiji koja je produžena do 24 meseca. Sledeći podaci prikazuju promene [medijana (Q1, Q3)] u kliničkim parametrima od početka do 24. meseca za grupu koja je primala dozu od 60 jedinica/kg (n=5): veličina slezine se smanjila sa 19,0 (8,3, 41,2) MN; vrednosti hemoglobina su se povećale za 2,5 (1,9, 3,0) g/dL; veličina jetre se smanjila za 0,8 (0,6, 1,1) MN; i broj trombocita se povećao za 76000 (67000, 100000)/mm³.

Kliničko ispitivanje kod pacijenata koji prelaze sa imigluceraze na lek Elelyso

Bezbednost i efikasnost leka Elelyso je procenjivana kod 31 pacijenta (26 odraslih i 5 pedijatrijskih pacijenata) obolelih od Gošeove bolesti tipa 1 kojima je terapija imiglucerazom zamenjena terapijom leka Elelyso. Ova multicentrična, otvorena studija sa jednom grupom u trajanju od 9 meseci sprovedena je kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji imiglucerazom u dozama između 9,5 jedinica/kg do 60 jedinica/kg svake druge nedelje tokom najmanje 2 godine. Zahtevano je da pacijenti budu klinički stabilni i da dobijaju stabilnu dozu imigluceraze svake druge nedelje tokom najmanje 6 meseci pre uključanja u studiju. Pacijenti su bili između 6 i 66 godina starosti (prosečna starost 42 godine, uključujući i pedijatrijske pacijente), a 55% su bili muškog pola. Terapija imiglucerazom je prekinuta, a terapija lekom Elelyso je primenjivana svake druge nedelje svaki pacijent je dobijao isti broj jedinica koliko je iznosila prethodna doza imigluceraze. Ukoliko je to bilo potrebno, prilagođavanje doze je bilo dozvoljeno tokom studije da bi se održala stabilnost kliničkih parametara (tj. veličina slezine, veličina jetre, broj trombocita i vrednost hemoglobina).

Prosečna (SD) veličina organa i hematološke vrednosti su ostale stabilne tokom celog perioda od 9 meseci terapije lekom Elelyso. Na početku, veličina slezine je bila 5,2 (4,5) MN, veličina jetre je bila 1,0 (0,3) MN, broj trombocita je bio 161137 (\pm 73387)/mm³, a vrednost hemoglobina je bila 13,5 (1,4) g/dL. Nakon 9 meseci terapije lekom Elelyso, veličina slezine je iznosila 4,8 (4,6) MN, veličina jetre je iznosila 1,0 (\pm 0,2) MN, broj trombocita je iznosio 161167 (\pm 80820)/mm³, a vrednost hemoglobina je iznosila 13,4 (1,5) g/dL. Doza leka Elelyso je ostala nepromenjena kod 30 od 31 pacijenta. Kod jednog pacijenta je bilo potrebno povećanje doze u 24. nedelji (sa 9,5 jedinica/kg na 19 jedinica/kg) za broj trombocita od 92000/mm³ u 22. nedelji, koji se zatim povećao na 170000/mm³ u 9. mesecu.

Osamnaest od 26 odraslih pacijenata koji su završili kliničko ispitivanje u trajanju od 9 meseci, nastavilo je da prima terapiju lekom Elelyso tokom produženog kliničkog ispitivanja otvorenog tipa u trajanju od 27 meseci (ukupno trajanje terapije je 36 meseci). Klinički parametri (veličina slezine, veličina jetre, broj trombocita i vrednost hemoglobina) ostali su stabilni kod tih pacijenata; međutim, samo 10 od 18 odraslih pacijenata je primilo kompletnu terapiju do završetka tog produženog kliničkog ispitivanja otvorenog tipa u trajanju od 27 meseci, a samo kod 7 pacijenata je proverena veličina slezine i jetre u 36. mesecu.

Pet pedijatrijskih pacijenata u kliničkom ispitivanju u trajanju od 9 meseci, koji su nastavili terapiju lekom Elelyso, u toku dodatnih 24 meseci kliničkog ispitivanja otvorenog tipa, pokazalo je stabilne vrednosti ovih kliničkih parametara.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika taligluceraze alfa je procenjena kod 38 pacijenata (29 odraslih i 9 pedijatrijskih pacijenata) koji su primili lek Elelyso putem intravenske infuzije u dozi od 30 jedinica/kg ili 60 jedinica/kg svake druge nedelje. Doza od 30 jedinica/kg nije preporučena doza u lečenju pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju (videti odeljak 4.2). Farmakokinetički parametri kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata su sažeto prikazani u Tabeli 4.

Kod odraslih pacijenata obolelih od Gošeeve bolesti tipa 1 koji primaju lek Elelyso u dozi od 30 jedinica/kg ili 60 jedinica/kg (N=29) svake druge nedelje kao početnu terapiju, farmakokinetički parametri su određeni pri primeni prve doze i u 38. nedelji lečenja. Farmakokinetika taligluceraze alfa je nelinearna, a koeficijent povećanja izloženosti pri ispitivanim dozama je veći nego kod dozno-zavisnog povećanja.

Nije uočena značajna akumulacija niti promena farmakokinetičkih parametara taligluceraze alfa tokom perioda od 1. do 38. nedelje pri ponovljenim dozama od 30 jedinica/kg ili 60 jedinica/kg svake druge nedelje. Ograničeni podaci ukazuju da ne postoje značajne farmakokinetičke razlike između pacijenata muškog i ženskog pola u ovoj studiji.

Farmakokinetika taligluceraze alfa je procenjena kod 9 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 4 do 17 godina obolelih od Gošeeve bolesti Tipa 1 koji su lečeni lekom Elelyso tokom 10 do 27 meseci. Šest od 9 pacijenata prethodno nije primalo terapiju, a 3 pacijenta su prešla sa imigluceraze. U obe grupe (grupa koja je primala dozu od 30 jedinica/kg i grupa koja je primala dozu od 60 jedinica/kg) vrednosti klirensa kod pedijatrijskih pacijenata su bile slične vrednostima kod odraslih pacijenata. PIK vrednosti kod pedijatrijskih pacijenata su niže od PIK vrednosti kod odraslih pacijenata, jer se doziranje taligluceraze alfa zasniva na telesnoj masi koja je niža kod pedijatrijskih pacijenata.

Tabela 4: Farmakokinetički parametri taligluceraze alfa nakon ponovljenog doziranja kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata obolelih od Gošeeve bolesti tipa 1

	Pedijatrijski pacijenti (N=9) Medijana (Raspon)		Odrasli pacijenti u 38. nedelji (N=29) Medijana (Raspon)	
	30 jedinica/kg n = 5	60 jedinica/kg n = 4	30 jedinica/kg n = 14	60 jedinica/kg n = 15
Uzrast (godine)	15 (10, 17)	11 (4, 16)	35 (19; 74)	33 (19; 58)
Telesna masa (kg)	44,3 (22,8; 71,0)	28,6 (16,5; 50,4)	72,5 (51,5; 99,5)	73,5 (58,5; 87,0) ^a
PIK _{0-∞} (ng*h/mL) ^b	1416 (535; 1969)	2984 (1606; 4273)	2007 (1007; 10092)	6459 (2548; 21020) ^a
T _{1/2} (min)	37,1 (22,5; 56,8)	32,5 (18,0; 42,9)	18,9 (9,20; 57,9)	28,7 (11,3; 104) ^a
CL (L/h)	30,5 (17,4; 37,8)	15,8 (11,7; 24,9)	30,5 (6,79; 68,0)	18,5 (6,20; 37,9) ^a
V _{ss} (L)	14,9 (10,1; 35,6)	8,80 (3,75; 21,4)	11,7 (2,3; 22,7)	10,7 (1,4; 18,5) ^a

^a n = 14

^b Vrednosti su dobijene iz podataka o koncentraciji izraženim u nanogram/mL

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeneza, mutageneza, oštećenje fertiliteta

Dugoročne studije karcinogenog ili mutagenog potencijala taligluceraze alfa nisu sprovedene kod životinja. U jednoj studiji fertiliteta kod mužjaka i ženki pacova nisu uočena značajna neželjena dejstva taligluceraze alfa na parametre muškog i ženskog fertiliteta sve do maksimalne doze od 55 mg/kg/dan (oko 5 puta veće od preporučene doze za ljude koja iznosi 60 jedinica/kg na osnovu telesne površine).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

manitol
polisorbat 80
natrijum-citrat
limunska kiselina, bezvodna (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne sme da se meša sa drugim medicinskim proizvodima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja (pre rekonstitucije): dve (2) godine, pri čuvanju na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u spoljnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Rekonstituisan i razblažen rastvor za infuziju

Elelyso je jednodozni sterilni liofilizat bez konzervansa.

Fizičko-hemijska stabilnost **leka rekonstituisanog sa vodom za injekcije** je do 12 sati na sobnoj temperaturi (bez zaštite od svetlosti) i do 24 sata u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svetlosti), i razblaženog rastvora (u infuzionim kesama) do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svetlosti.

Fizičko-hemijska stabilnost **rastvora razblaženog sa 0,9% infuzionim rastvorom natrijum-hlorida** (u infuzionim kesama) je do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svetlosti.

S mikrobiološke tačke gledišta rekonstituisani i razblaženi rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rastvaranje/razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Za čuvanje rekonstituisanog i razblaženog rastvora za infuziju, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pakovanje za jednokratnu upotrebu:

Unutrašnje pakovanje: bočica zapremine 13,5 mL izrađena od providnog stakla tip I, sa zatvaračem od brombutil gume, aluminijumskom kapičicom i flip-off poklopcem od polipropilena.

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu sa praškom za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Jedna bočica leka Elelyso sadrži 200 jedinica taligluceraze alfa i namenjena je samo za jednokratnu primenu.

Sadržaj jedne bočice (liofilizirani prašak) se rekonstituiše sa 5,1 mL vode za injekcije da bi se dobila zapremina rekonstituisanog rastvora od 5,3 mL i ekstraktabilna zapremina od 5 mL rastvora za infuziju koji sadrži 40 jedinica/mL taligluceraze alfa.

Broj bočica za rekonstituisanje se određuje na osnovu individualnog doznog režima za svakog pacijenta, prema uputstvu za pripremu i primenu leka opisanom u daljem tekstu.

Po završetku rekonstitucije, sadržaj bočice se blago promeša. NE SME SE MUĆKATI. Pre daljeg razblaživanja, vizuelno se pregleda rastvor u bočici, koji treba da bude bistar i bezbojan. Ne sme se koristiti rastvor koji je promenio boju ili u kome su prisutne čestice.

Rekonstituisan rastvor se dalje razblažuje sa 0,9% infuzionim rastvorom natrijum-hlorida do ukupne zapremine od 100-200 mL koja se primenjuje putem intravenske infuzije.

Rekonstitucija i razblaženje moraju se vršiti u aseptičnim uslovima.

Uputstvo za pripremu i primenu leka Elelyso

- a. Utvrditi broj bočica koje treba rekonstituisati na osnovu telesne mase pacijenta i preporučene doze od 60 jedinica/kg, primenom sledećeg uputstva za izračunavanje (1-3):
 - (1) Ukupna doza u jedinicama = Masa pacijenta (kg) x doza (jedinica/kg)
 - (2) Ukupan broj bočica = Ukupna doza u jedinicama podeljena sa 200 jedinica/bočici
 - (3) Zaokružiti na sledeću celu bočicu.
- b. Izvaditi potreban broj bočica iz frižidera. Bočice se ne smeju ostavljati na sobnoj temperaturi duže od 24 h pre rekonstitucije. Bočice se ne smeju zagrevati niti stavljeni u mikrotalasnu pećnicu.
- c. Sadržaj svake bočice (liofilizirani prašak) rekonstituisati sa 5,1 mL vode za injekcije da bi se dobila zapremina rekonstituisanog rastvora od 5,3 mL i ekstraktabilna zapremina od 5 mL rastvora za infuziju koji sadrži 40 jedinica/mL taligluceraze alfa. Po završetku rekonstitucije, sadržaj bočice blago promešati. NE SME SE MUĆKATI. Pre daljeg razblaživanja, vizuelno pregledati rastvor u bočici, koji treba da bude bistar i bezbojan. Ne sme se koristiti rastvor koji je promenio boju ili u kome su prisutne čestice.
- d. Izvući izračunatu dozu leka iz odgovarajućeg broja bočica i razblažiti sa 0,9% infuzionim rastvorom natrijum-hlorida, do finalne zapremine od 100 do 200 mL.
 - i. Za pedijatrijske pacijente treba primeniti finalnu zapreminu od 100 do 120 mL.
 - ii. Za odrasle pacijente se može primeniti finalna zapremina od 130 do 150 mL. Međutim, ukoliko je zapremina rekonstituisanog rastvora veća od 130 do 150 mL, konačna zapremina ne sme biti veća od 200 mL.
- e. Blago promešati. NE SME SE MUĆKATI. S obzirom da je ovo rastvor proteina, nakon razblaženja ponekad se može primetiti blaga flokulacija (izgleda kao prozračna vlakna).

Nakon rekonstitucije i razblaženja, lek se primenjuje putem intravenske infuzije i filtrira kroz linijski filter od 0,2 mikrometra koji slabo vezuje proteine (za doziranje i brzinu infuzije kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata videti odeljak 4.2).

Neiskorišćeni rastvor za infuziju posle rekonstitucije i razblaženja mora da se baci. Neupotrebljen lek ili otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-04944-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.10.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar 2018.