

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELELYSO® 200 U IV infüzyonluk çözelti için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Taligluseraz alfa..... Her flakonda 200 U
Sulandırmadan sonra taligluseraz alfa konsantrasyonu 40 U/mL'dir.
Kimyasal adı: rekombinant insan β -glukoserebrosidazı

Taligluseraz alfa, rekombinant DNA teknolojisi ile bitki hücresi kültürü (havuç) kullanılarak üretilmiştir. Taligluseraz alfa, lizozomal glukoserebrosid spesifik hidrolitik bir proteindir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat (tribazik dihidrat)30,4 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz

ELELYSO (taligluseraz alfa), intravenöz infüzyon için steril, beyaz ila kirli beyaz renkte liyofilize bir ürün olarak sağlanır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ELELYSO (enjeksiyonluk taligluseraz alfa), doğrulanmış Tip 1 Gaucher hastalığı (GH) tanısı olan yetişkinlerin uzun dönem enzim replasman tedavisinde (ERT) endikedir.

ELELYSO, doğrulanmış Tip 1 Gaucher hastalığı tanısı olan pediyatrik hastalarda ve doğrulanmış Tip 3 Gaucher hastalığı tanısı olan pediyatrik hastaların hematolojik semptomları için de kullanılabilir. Yaşları 2 ila 17 arasında değişen pediyatrik hastalardaki klinik veriler sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

65 yaş ve üstü hastaların daha genç hastalara göre farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için taligluseraz alfa klinik çalışmalarındaki gönüllü sayısı yeterli değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ELELYSO tedavisi, anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yönetimi konusunda bilgili Gaucher hastalığı tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

ELELYSO kardiyopulmoner resüsitasyon ekipmanına erişim de dahil olmak üzere uygun tıbbi izleme ve destek önlemlerinin bulunduğu bir sağlık hizmeti ortamında başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hipersensitivite reaksiyon görülme riskini azaltmak için ön tedavi

Hipersensitivite reaksiyon görülme riskini azaltmak için antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ile ön tedavi yapılması düşünülmelidir (4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

Gaucher hastalığının heterojenisitesi ve çok sistemli niteliği nedeniyle, doz ayarlamaları kişiye özel yapılmalıdır. Doz gereksinimleri, her hastanın belirtilerinin rutin kapsamlı kontrolleri ile değerlendirilen tedavi yanıtına göre artabilir veya azalabilir.

İmigluseraz ile tedavi edilen ve önceki imigluseraz dozu ile aynı dozda ELELYSO tedavisine geçen klinik olarak stabil yetişkin ve pediyatrik Gaucher hastalarında çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir çalışma yapılmıştır. Hastalar, temel hastalık parametreleri bakımından stabil kalmıştır. Sonuçlar (bkz. bölüm 5.1), çalışma tasarımı ve bu özel hedef popülasyon ile çalışmanın yapıldığı zamanın gerektirdiği güvenlik konusundaki sınırlamalar kapsamında değerlendirilmelidir. Hastaları ELELYSO tedavisine geçirmeyi düşünürken, bu tek çalışmaya ait sınırlamalar göz önüne alınmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin hastalarda başlangıç infüzyon hızı 1,2 mL/dak olarak belirlenmiştir. Bu hız hasta tarafından tolere edildiği takdirde infüzyon hızı maksimum 2,2 mL/dak'ya artırılabilir. Infüzyon hızının düşük tutulması infüzyon reaksiyonlarının oluşumu riskini azaltmaktadır.

Hesaplanan ilaç dozunun uygun sayıda flakondan çekilip %0,9 sodyum klorür ile seyreltilmesi sonunda yetişkin hastalarda final hacim 130-150 ml olabilir. Fakat sulandırılan ürünün tek başına hacmi 130-150 mL eşit veya büyükse, final hacim 200 mL'yi geçmemelidir.

Dozaj, her hasta için bireysel olarak ayarlanmalıdır. ELELYSO 2 haftada bir, 1-2 saatlik intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Infüzyon süresi, hasta tarafından tolere edildiği şekilde ayarlanabilir. Taligluseraz alfanın başlangıç dozları, tedaviyi uygulayan hekimin klinik değerlendirmesine bağlı olarak, 30 ünite/kg vücut ağırlığı ile 60 ünite/kg arasında değişiklik gösterir. Klinik çalışmalarda, iki haftada bir 9 ünite/kg ile 67 ünite/kg arasındaki doz aralıkları değerlendirilmiştir.

Bir post hoc analiz, taligluseraz alfa ile tedaviden 9 ve 12 ay sonra 60 ünite/kg dozunun Gaucher hastalarında dalak hacmi ve trombosit sayımında 30 ünite/kg dozdan istatistiksel olarak daha iyi bir yanıt sağladığını göstermiştir. Karaciğer hacmi, hemoglobin veya kitotriosidaz aktivitesi dozları arasında bu tür benzer bir fark gözlenmemiştir. Doza yanıt gösterip göstermemelerine göre etkililik sonlanım noktaları arasındaki fark, hasta seçimi farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Gönüllüler, splenomegali (normalin >8 katı) ve trombositopeni (trombosit sayısı <120.000/mm³) ile PB-06-001 çalışmasına alınmış, ancak çalışmaya giriş için hepatomegali ve anemi gerekli olmamıştır.

Dalak hacmi ve trombosit sayısına göre, taligluseraz alfa 60 ünite/kg dozu, 30 ünite/kg dozundan daha iyi klinik yanıt sağlamaktadır.

İmigluserazdan ELELYSO'ya geçecek olan 4 yaş ve daha büyük hastalar

Eğer stabil bir imigluseraz dozundan ELELYSO'ya geçilecek ise, ELELYSO intravenöz tedavisini (60 ila 120 dakikalık infüzyon) aynı birim/kg imigluseraz dozu ile başlatınız ve ardından ELELYSO'yu her iki haftada bir uygulayınız. Her hastanın terapötik hedeflerine ulaşılmasına ve sürdürülmesine göre doz ayarlamaları yapılabilir.

Uygulama şekli:

ELELYSO tedavisi, bir sağlık uzmanının gözetimi altında açılmalı, sulandırılmalı, seyreltilmeli ve uygulanmalıdır.

Sulandırma:

Her enjeksiyon flakonu 5,1 mL Enjeksiyonluk Su (ES) ile sulandırılır. Sulandırması ve seyreltme adımları, aseptik teknikler kullanılarak tamamlanmalıdır. Bu flakonlar ısıtılmamalı ya da mikrodalgaya konmamalıdır. Ürünün doğru karışmasını sağlamak için enjeksiyonluk su akışı flakonun kenarına yönlendirilerek yavaş yavaş eklenmelidir. Sulandırılmış hacim 5,3 mL'dir. Flakonları hafifçe karıştırınız. Çalkalamayınız. Çözelti, berrak ve renksiz bir sıvıdır. Seyreltme adımına geçmeden önce, flakondaki çözeltiyi yabancı partiküller ve renk değişikliği açısından görsel olarak inceleyiniz. Rengi farklıysa ya da içerisinde yabancı partiküller varsa çözeltiyi kullanmayınız. ELELYSO, hiçbir koruyucu madde içermez, dolayısıyla sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılması mümkün değilse, sulandırılmış ürünün 12 saate kadar oda sıcaklığında ya da 24 saate kadar 2°C ila 8°C'de saklandığında stabil kaldığı gösterilmiştir. Dondurmayınız. Işıktan koruyunuz. Kullanılmayan ürünü atınız.

Nihai konsantrasyonlar ve uygulama hacimleri aşağıda verilmiştir:

	200 Ünite Flakon
Sulandırma için steril su	5,1 mL
Sulandırılmış ürünün nihai hacmi	5,3 mL
Sulandırma sonrası konsantrasyon	40 ünite/mL
Çekme hacmi	5 mL
Nihai çekilen hacim içindeki enzim ünitesi sayısı	200 ünite

Seyreltme:

Her flakondan 5 mL sulandırılmış enzim çekilir. Her hasta için uygun ELELYSO miktarı, Enjeksiyonluk %0,9 Sodyum Klorür (USP) ile 100 ila 200 mL'lik nihai bir hacme kadar seyreltilir. Hafifçe karıştırınız. Çalkalamayınız. Bu bir protein çözeltisi olduğundan, seyreltme sonrasında bazen hafif flokülasyon (şeffaf iplikçikler) oluşur.

Sulandırılan ve seyreltilen çözelti, intravenöz yolla en az 60 dakika boyunca hat içi, düşük protein bağlama özelliğine sahip 0,2 mikronluk bir filtre ile uygulanmalıdır.

Seyreltilmiş çözeltinin toplam hacminin seyreltildikten sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanması tavsiye edilir. %0,9 sodyum klorür intravenöz çözelti ile seyreltilen ürün, 24 saate kadar 2°C ila 8°C'de ışıktan korunarak saklanabilir.

Seyreltilmiş ve sulandırılmış çözeltinin toplam saklama süresi 24 saati aşmamalıdır. Hazırlık aşamasının başından itibaren 24 saat geçti ise kullanılmayan sulandırılmış veya seyreltilmiş çözelti atılmalıdır.

Her ELELYSO flakonu tek kullanımlıktır. Kullanılmayan seyreltilmiş çözeltiyi atınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan Gaucher hastalarında taligluseraz alfa çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan Gaucher hastalarında taligluseraz alfa çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hesaplanan ilaç dozunun uygun sayıda flakondan çekilip %0,9 sodyum klorür ile seyreltilmesi sonunda 4 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda final hacim 100-120 mL olmalıdır. 30 kg'ın altındaki pediyatrik hastalar için (gerçek vücut ağırlığına göre): 1 mL/dak'lık infüzyon hızı kullanılmalıdır.

30 kg veya daha ağır (gerçek vücut ağırlığına göre) pediyatrik hastalar için: 1 mL/dak'lık başlangıç infüzyon hızı kullanılmalıdır. ELELYSO'ya karşı tolerans belirlendikten sonra infüzyon hızı maksimum 2 mL/dak'ya çıkarılabilir.

Pediyatrik hastalarda ELELYSO'nun güvenliliği ve etkililiği gösterilmiştir. ELELYSO klinik çalışmalarda 2 ila 17 yaş arası çocuklara uygulanmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, kusma ve karın ağrısının pediyatrik hastalarda daha sık görülmesi dışında hem tedavinin etkililiği hem de advers olayların türleri ve sıklığı açısından yetişkin hastalardakine benzer sonuçlar göstermiştir. Çocuklarda antihistaminiklere cevap veren aşırı duyarlılık reaksiyonları da gözlenmiştir.

Nöronopatik Gaucher hastalığı:

Uzun süredir devam eden oküломotor bakış felci dışında ciddi nörolojik semptomları olan hastalar klinik çalışmaların dışında tutulmuştur. İki pediyatrik hastaya nöronopatik hastalık teşhisi konulmuştur ve ek bir çocukta Tip 3 Gaucher hastalığının genotip özelliği vardır.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

Klinik çalışmalar sırasında, 65 yaş ve üzeri 8 hasta ELELYSO ile tedavi edilmiştir. Bu sınırlı veri seti, bu yaş grubunda bir doz ayarlamasına ihtiyaç göstermemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ELELYSO; taligluseraz alfaya veya formülündeki yardımcı maddelerden herhangi birine veya ambalajının bileşenine şiddetli alerjik reaksiyon gösteren hastalarda kullanılmamalıdır. Listenin tamamı için bölüm 6.1 ve 6.5'e bakınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: ANAFİLAKSİ DAHİL HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

Enzim replasman tedavileri ile tedavi edilen hastalar anafilaksi de dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonları yaşamıştır. Anafilaksi enzim replasman tedavisinin erken döneminde ve uzun tedavi süresinden sonra ortaya çıkmıştır.

ELELYSO'yu kardiyopulmoner resüsitasyon ekipmanına erişim de dahil olmak üzere uygun tıbbi izleme ve destek önlemlerinin bulunduğu bir sağlık hizmeti ortamında başlatınız. Şiddetli bir hipersensitivite reaksiyonu (örn. anafilaksi) meydana gelirse ELELYSO'yu bırakınız ve epinefrin kullanımı da dahil olmak üzere derhal uygun tıbbi tedaviye başlayınız. Hastaları anafilaksi dahil yaşamı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonlarının semptomları

ve semptomların ortaya çıkması durumunda derhal tıbbi yardım istemeleri konusunda bilgilendiriniz [bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri (4.4)].

Anafilaksi de dahil olmak üzere hipersensitivite reaksiyonları

ELELYSO dahil olmak üzere enzim replasman tedavileri ile tedavi edilen hastalarda anafilaksi de dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonları meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda; (hastalar klinik çalışmalar sırasında ELELYSO infüzyonu öncesi rutin olarak antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ile ön tedavi görmemişlerdir)

- ELELYSO ile tedavi gören 72 hastanın 2'sinde (%3) ürtiker, hipotansiyon, yüzde kızarma, hırıltılı nefes alma, göğüste sıkışma, bulantı, kusma ve baş dönmesinin dahil olduğu anafilaksi ile bağıntılı belirti ve semptomlar görülmüştür. Bu reaksiyonlar ELELYSO infüzyonu sırasında görülmüştür.
- ELELYSO ile tedavi gören 72 hastanın 21'inde (%29) hipersensitivite reaksiyonları görülmüş, bu gruptaki 2 hastada da anafilaksi ile bağıntılı belirti ve semptomlara rastlanmıştır. Bu hipersensitivite belirti ve semptomları arasında pirürit, anjiyoödem, yüzde kızarma, egzama, döküntü, mide bulantısı, kusma, öksürük, göğüste sıkışma ve boğaz iritasyonu yer almaktadır. Bu reaksiyonlar ELELYSO infüzyonu sırasında ve başlamasından sonraki 3 saat içinde görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

Anafilaksi enzim replasman tedavisinin erken döneminde ve uzun tedavi süresinden sonra ortaya çıkmıştır. ELELYSO'nun uygulanması anafilaksi dahil hipersensitivite reaksiyonlarının yönetimi konusunda bilgili bir sağlık uzmanı tarafından denetlenmelidir. ELELYSO'yu kardiyopulmoner resüsitasyon ekipmanına erişim de dahil olmak üzere uygun tıbbi izleme ve destek önlemlerinin bulunduğu bir sağlık hizmeti ortamında başlatınız. İnfüzyon sırasında ve sonrasında hastalar yakından takip edilmelidir.

ELELYSO ile tedavi edilen ve anti-taligluseraz alfa antikorları (anti-ilaç antikorları (AİA) olarak geçmektedir) gelişen hastalarda AİA gelişmeyen hastalara kıyasla daha sık hipersensitivite reaksiyonları görülmüştür. AİA geliştiren hastalar hipersensitivite reaksiyonları açısından yakından takip edilmelidir.

Hipersensitivite reaksiyonlarının yönetimi reaksiyonların ciddiyetine göre belirlenmelidir. İnfüzyon hızı düşürülerek veya infüzyona kısa süreli ara verilerek ve/veya antihistaminikler, ateş düşürücüler ve/veya kortikosteroidler uygulanarak hafif reaksiyonlar düzenlenebilir. Hipersensitivite riskini düşürmek için antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ile ön tedavi düşünülmelidir. Eğer ciddi hipersensitivite reaksiyonları (örn. anafilaksi) gelişirse, ELELYSO'yu bırakınız ve epinefrin kullanımı da dahil olmak üzere derhal uygun tıbbi tedaviye başlayınız.

Hastaları anafilaksi dahil yaşamı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonlarının semptomları ve semptomların ortaya çıkması durumunda derhal tıbbi yardım istemeleri konusunda bilgilendiriniz.

ELELYSO ile ilişkili ciddi bir hipersensitivite reaksiyonu yaşayan hastalarda, ELELYSO'nun yeniden uygulanmasının riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır. Yeniden uygularken dikkatli olunmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.8)

Antikor yanıtı

Hastalarda taligluseraz alfaya karşı immünoglobulin G (IgG) antikorları gelişmiştir. Anti-taligluseraz alfa antikorlarının advers olaylarla ilgisi, klinik programda şimdiye kadar değerlendirilen hasta sayısının az olması nedeniyle şu anda belirsizdir. Bununla birlikte, hipersensitivite ile ilişkili olabilecek advers olaylarda; anti-taligluseraz antikorlarının varlığına yönelik yapılan bir analiz (bkz. Bölüm 4.4), anti-taligluseraz alfa IgG antikorları için test sonucu pozitif olan hastalarda anti-taligluseraz IgG antikorları için test sonucu negatif olan hastalara kıyasla daha fazla olayın gözlemlendiğini göstermiştir. Tedaviye naif dört hasta (3 yetişkin ve 1 pediyatrik hasta) ve imigluserazdan geçiş yapan bir yetişkin hastanın in vitro testte nötralize edici aktivite açısından pozitif olduğu belirlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Taligluseraz alfa tedavisi ile infüzyon veya bağışıklık reaksiyonları geliştiren hastalar, taligluseraz alfaya karşı anti-ilâç antikorları (AİA) açısından izlenmelidir. Ayrıca, diğer enzim replasman tedavilerine karşı bağışıklık reaksiyonları olan ve taligluseraz alfaya geçiş yapan hastalar taligluseraz alfaya karşı AİA açısından izlenmelidir.

Havuç alerjisi

Bilinen havuç alerjisi olan hastalarda taligluseraz alfaya karşı alerjik reaksiyonların oluşumu mevcut durumda bilinmemektedir ve klinik çalışmalarda incelenmemiştir; bu nedenle bu tür hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ya da hipersensitivite meydana gelirse, hastalar yukarıda açıklandığı şekilde tedavi edilmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün, 0,31 mmol sodyum sitrat içerir ve enjeksiyonluk sodyum klorür (%0,9) solüsyonu içinde uygulanır. Bu durum, kontrollü bir sodyum diyetinde olan hastalara uygulanırken dikkate alınmalıdır.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilememiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ELELYSO'nun, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmasının potansiyel yararı fetüse olan potansiyel risk ile karşılaştırılarak kontrasepsiyon yöntemi kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmelidir.

Gebelik dönemi

ELELYSO'nun gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili var olan sınırlı veri ilaç ile ilişkili riskler hakkında bilgi vermek için yeterli değildir. Bunun yanında klinik olarak düşünülmesi gereken durumlar vardır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gebe sıçan ve tavşanlara önerilen insan dozunun (ÖİD) 5 katına kadar olan dozlar intravenöz olarak taligluseraz alfa uygulandığında embriyo-fetal toksisite belirtisi ile ilgili herhangi bir kanıta rastlanmamıştır. Belirtilen popülasyon (lar) için majör doğum kusurlarının ve düşüklerin öngörülen arka plandaki riski bilinmemektedir. Amerika'da genel popülasyonda klinik olarak tanımlı hamilelikte görülen majör doğum kusurlarının ve düşüklerin ön görülen arka plandaki risklerinin oranı sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir.

Klinik olarak düşünülmesi gereken durumlar

Hastalık ile alakalı maternal ve/veya embriyo/fetal risk

Tip 1 Gaucher hastalığı olan kadınlarda gebe kalma öncesi ve gebelik esnasında semptomlar tedavi edilmezse spontan düşük riski artar. Gebelik, mevcut Tip 1 Gaucher hastalık belirtilerini daha da kötüleştirebilir veya yeni hastalık belirtilerine neden olabilir. Tip 1 Gaucher hastalığı fetüsün normal büyümesini engelleyen hepatosplenomegali ve kanamanın artmasına ve kan nakline ihtiyaç duyulmasına neden olan postpartum kanamaya neden olan trombositopeni gibi bulguları ile advers gebelik sonuçlarına yol açabilir.

Gebe kadınlarla yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Taligluseraz alfanın anne sütüne geçip geçmediği, anne sütüyle beslenen çocuktaki etkileri veya süt üretimi üzerine etkisi ile ilgili veri yoktur.

Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından yararları, annenin ELELYSO'ya klinik ihtiyacı ve anne sütüyle beslenen çocukta ELELYSO'dan veya anneye bağlı alıtta yatan durumundan kaynaklanabilecek olası yan etkiler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Sıçan ve tavşanlarda organogenesis periyodunda taligluseraz alfa ile üreme çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda 55 mg/kg/gün'e (vücut yüzey alanına göre 60 ünite/kg'lık tavsiye edilen insan dozunun 5 katına kadar olan dozlar) kadar uygulanan intravenöz dozlar embriyo-fetal gelişim üzerine etki eden herhangi bir yan etkiye sebep olmamıştır. Tavşanlarda 27,8 mg/kg/gün'e (vücut yüzey alanına göre 60 ünite/kg'lık tavsiye edilen insan dozunun 5 katına kadar olan dozlar) kadar uygulanan intravenöz dozlar herhangi bir embriyo-fetal toksisite göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Taligluseraz alfa ile yapılan klinik çalışmalarda baş dönmesi bildirildiğinden, hastalar araç veya makine kullanmadan önce taligluseraz alfaya nasıl reaksiyon göstereceklerini biliyor olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Taligluseraz alfanın güvenliliği 130'dan fazla Gaucher hastasında değerlendirilmiştir; kontrollü klinik çalışmalarda 74 hastadan elde edilen veriler advers ilaç reaksiyonlarının sıklığını belirlemek için kullanılmıştır. Taligluseraz alfa, 60 aya kadar tedavi süreleri boyunca iki haftada bir 9 ünite/kg ile 78 ünite/kg vücut ağırlığı medyan dozlarında uygulanmıştır.

Hastalar taligluseraz alfa ile ilk tedavileri sırasında 2 yaş ile 85 yaş arasındaydı ve hem tedaviye naif hastaları hem de daha önce imigluseraz ile tedavi edilmiş olanları içeriyordu.

Klinik çalışmalardaki hastalarda görülen en ciddi advers reaksiyonlar Tip 1 hipersensitivite immün aracılı advers olaylardır. En yaygın advers reaksiyonlar, infüzyondan sonraki 24 saat içinde meydana gelen infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlarda en sık gözlenen semptomlar artralji, baş ağrısı, infüzyonla ilişkili reaksiyon, kusma, hipersensitivite, kızarma, kaşıntı, ekstremitelerde ağrı ve pulmoner hipertansiyon olmuştur. Diğer infüzyon reaksiyonları arasında ishal, göğüs rahatsızlığı, sıcak hissetme, kas spazmları, titreme, boğaz tahrişi, eritem, döküntü ve infüzyon bölgesi ağrısı yer almaktadır.

Taligluseraz alfanın güvenliliği 2 yaşından 16 yaşına kadar olan pediyatrik hastalarda belirlenmiştir. Pediyatrik klinik çalışmalarda tedaviyle ilişkili bir ciddi advers olay bildirilmiştir; 8 yaşındaki bir pediyatrik hastada ciddi bir advers reaksiyon (gastroenterit) görülmüştür. Kusma ve karın ağrısının pediyatrik hastalarda daha sık görülmesi dışında, pediyatrik hastalarda advers reaksiyonların sıklığında yetişkin hastalara kıyasla büyük bir fark görünmemektedir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

İstenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir.

Yetişkin ve pediyatrik kişiler

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Hipersensitivite
Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon*

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı, sersemlik

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Yüzde kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Boğaz tahrişi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Kusma, karın ağrısı[†]

Yaygın : Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Eritem, deri döküntüsü, pirürit**

Bilinmiyor : Ürtiker*, anjiyoödem^{a*}

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Artralji, ekstremitte ağrısı, sırt ağrısı

Yaygın : Kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Periferik ödem, yorgunluk, infüzyon yerinde ağrı

Araştırmalar

Yaygın : Kilo artışı

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın : İnfüzyon ile ilgili reaksiyon

Yetişkin kişiler**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın : Hipersensitivite

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon*

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı, sersemlik

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Yüzde kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Boğaz tahrişi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Kusma, karın ağrısı[†]

Yaygın : Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın : Pirürit**

Yaygın : Eritem, deri döküntüsü

Bilinmiyor : Ürtiker*, anjiyoödem^{a*}

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Artralji, ekstremitte ağrısı, sırt ağrısı

Yaygın : Kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Yorgunluk

Yaygın : Periferik ödem, infüzyon yerinde ağrı

Araştırmalar

Yaygın : Kilo artışı

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Çok yaygın : İnfüzyon ile ilgili reaksiyon

*Pazarlama sonrası tanımlanan advers ilaç reaksiyonu (ADR)

**Pirürit, genel anlamda kaşıntıyı içerir

†Karın ağrısı, MedDRA'nın tercih edilen terimleri olan karın ağrısı, alt karın ağrısı ve üst karın ağrısını içerir
aAnjiyoödem, göz kapağı ödemi, anjiyoödem, dudak ödemi, yüz şişmesi, konjonktival ödem, göz şişmesi, dudak şişmesi, ağız ödemi, dil şişmesi ve larenks ödemi içerir

Klinik programda, hipersensitivite reaksiyonları ilk infüzyon olmak üzere erken dönemde ortaya çıkmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışma advers ilaç reaksiyonları

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında yapıldığından, bir ilacın klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılamaz ve pratikte gözlenen oranları yansıtmayabilir.

Başlangıç tedavisi olarak ELELYSO'nun klinik çalışmalarından elde edilen advers reaksiyonları

Yetişkin hastalarda klinik çalışma

İki haftada bir intravenöz olarak uygulanan 30 ünite/kg (n=16) (bkz. Bölüm 4.2) veya 60 ünite/kg (n=16) dozlarındaki ELELYSO'nun güvenliliği, 9 aylık çift kör, randomize bir klinik çalışmada (Çalışma 1) Tip 1 Gaucher hastalığı olan tedaviye naif 32 yetişkin hastada (19 ila 74 yaş arası) değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Tablo 1'de ELELYSO ile tedavi edilen bu hastalarda meydana gelen advers reaksiyonlar sunulmaktadır.

Tablo 1 ELELYSO ile tedavi edilen tedaviye naif yetişkin hastaların $\geq 5\%$ 'inde görülen advers reaksiyonlar

Tercih edilen terim	Tedaviye naif yetişkinler (N=32) n (%)
Baş ağrısı	6 (19)
Artralji	4 (13)
Yorgunluk	3 (9)
Mide bulantısı	3 (9)
Baş dönmesi	3 (9)
Karın ağrısı	2 (6)
Kaşıntı	2 (6)
Kızarıklık	2 (6)
Kusma	2 (6)
Ürtiker	2 (6)

On altı yaş ve altı pediyatrik hastalarda klinik çalışma

İki haftada bir intravenöz olarak uygulanan 30 ünite/kg (n=4)) (bkz. Bölüm 4.2) veya 60 ünite/kg (n=5) dozlarındaki ELELYSO'nun güvenliliği, 12 aylık randomize bir klinik çalışmada (Çalışma 2) Tip 1 Gaucher hastalığı olan 9 pediyatrik tedaviye naif hastada (2 ila 13 yaş arası) değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

En yaygın advers reaksiyon ($\geq\%10$) 9 hastanın 4'ünde görülen kusma olmuştur. İki hastada hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir; bir hastada şiddetli kusma ve gastrointestinal enflamasyon, bir hastada ise hafif boğaz tahrişi ve göğüs rahatsızlığı görülmüştür. Her iki hasta da antihistaminiklerle tedaviye yanıt vermiş ve ELELYSO tedavisine devam etmiştir.

İmigluserazdan ELELYSO'ya geçiş yapan hastalarda klinik çalışmada görülen advers reaksiyonlar

ELELYSO'nun güvenliliği, daha önce en az 2 yıl boyunca imigluseraz tedavisi almış olan Tip 1 Gaucher hastalığı olan 6 ila 66 yaşlarındaki 31 hastada (26 yetişkin ve 5 pediyatrik hasta) değerlendirilmiştir (Çalışma 3). ELELYSO, her hastanın önceki imigluseraz dozuyla aynı ünite sayısında 9 ay boyunca iki haftada bir intravenöz olarak uygulanmıştır. Tablo 2, ELELYSO ile tedavi edilen bu hastalardaki advers reaksiyonları göstermektedir.

Tablo 2 İmigluserazdan ELELYSO'ya geçen hastaların $\geq\%10$ 'unda olumsuz reaksiyonlar (tedaviye başladıktan 9 ay sonra)

Tercih edilen terim	İmigluserazdan geçiş yapan yetişkin ve pediyatrik hastalar (N=31) n (%)
Artralji	4 (13)
Baş ağrısı	4 (13)
Ekstremitte ağrısı	3 (10)

İmmünojenite: Anti-ilac antikoru ile ilişkili istenmeyen etkiler

Çalışma 1-2 ve 3 ELELYSO enzim replasman tedavisi naif (ERT) ve ERT deneyimlemiş Tip 1 Gaucher hastalığı olan yetişkin ve pediyatrik hastaları değerlendirmiştir. Tip 1 Gaucher hastalığı olan kişilerde, tedavi sürecinde AİA geliştiren ELELYSO ile tedavi edilen hastaların %36'sında (9/25) ve tedavi sürecinde AİA geliştirmeyen ELELYSO ile tedavi edilen hastaların %15'inde (6/41) hipersensitivite reaksiyonları meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). AİA için pozitif test sonucu alan ve hipersensitivite reaksiyonları geliştiren ELELYSO ile tedavi edilen 9 hastadan 2'sinde anafilaksi görülmüş ve 1 ek hastada da hipersensitivite reaksiyonları nedeniyle ELELYSO tedavisi kesilmiştir.

Pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları

Aşağıdaki yan etkiler ELELYSO'nun pazarda olduğu ülkelerde onay sonrası kullanımı sırasında belirlenmiştir. Bu yan etkiler pazarlama sonrası çalışmalara ek olarak büyüklüğü belli olmayan bir hasta popülasyonu tarafından gönüllülük esasına dayanarak yapılan raporları da kapsadığı için sıklıklarını belirleyebilmek veya ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Gastrointestinal hastalıklar: Kusma, diyare

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Yorgunluk

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaksi (bkz. Bölüm 4.4), Tip III bağışıklık aracılı fiks ilaç erüpsiyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Ürtiker, anjiyoödem

Kas-İskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları: Sırt ağrısı

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

ELELYSO'nun, Tip 1 Gaucher hastalığı tanısı doğrulanmış 4 yaş ve üstü pediyatrik hastaların tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmiştir. Bu endikasyon için ELELYSO'nun kullanımı, yetişkinlerde yapılan yeterli ve iyi kontrollü ELELYSO çalışmalarından elde edilen etkililik kanıtları ile klinik çalışmalara katılan 5 pediyatrik hastadan elde edilen ek farmakodinamik veriler ve 9 pediyatrik hastadan elde edilen farmakokinetik veriler ile desteklenmektedir (Bkz. Bölüm 5.1). Güvenlilik değerlendirmesine 14 pediyatrik hastadan elde edilen veriler dahil edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). ELELYSO'nun 4 yaşından küçük hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Pediyatrik hastalar, ELELYSO tedavisi sırasında yetişkin hastalara göre daha yüksek kusma sıklığı (daha önce tedavi görmemiş 9 hastanın 4'ü) göstermiştir ve bu, aşırı duyarlılık reaksiyonunun bir semptomu olabilir. ELELYSO ile tedavi edilen pediyatrik ve yetişkin hastalarda diğer advers reaksiyonların sıklıkları benzer olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

Geriyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, 65 yaş ve üstü 8 hasta ELELYSO ile tedavi edilmiştir. ELELYSO klinik çalışmalarında, hasta sayıları, 65 yaş ve üstü hastaların genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerinin tespit edilebilmesi için yeterli değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Taligluseraz alfa doz aşımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Klinik çalışmalardaki maksimum taligluseraz alfa dozu 78 ünite/kg vücut ağırlığıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, Enzimler
ATC kodu: A16AB11

Etki mekanizması:

Gaucher hastalığı, insan glukoserebrosidaz genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır ve lizozomal enzim glukoserebrosidazın aktivitesinin azalmasıyla sonuçlanır. Glukoserebrosidaz, sfingolipid glukoserebrosidin glukoz ve seramide dönüşümünü katalize eder. Enzimatik eksiklik, substrat glukoserebrosidin öncelikle makrofajların lizozomal kompartmanında birikmesine neden olarak köpük hücrelerine veya karaciğer, dalak ve kemik iliğinde biriken “Gaucher hücrelerine” yol açar.

Bir enzim replasman tedavisi olan ELELYSO, glukoserebrosidin glukoz ve seramide hidrolizini katalize ederek biriken glukoserebrosid miktarını azaltan insan lizozomal glukoserebrosidazının rekombinant bir analogudur. ELELYSO'nun hücrel lizozomlara

alımına, ELELYSO mannoz oligosakkarit zincirlerinin hücre yüzeyindeki spesifik mannoz reseptörlerine bağlanarak içselleştirilmesi ve ardından lizozomlara taşınması aracılık eder.

Klinik çalışmalar

Nöronopatik Gaucher hastalığı

Şiddetli ve karmaşık nörolojik semptomları olan hastalar klinik çalışmalardan hariç tutulmuş; uzun süredir okülomotor bakış felci ve/veya nöronopatik hastalığı düşündüren mutasyonları olan pediatrik hastalar klinik çalışma programına dahil edilmiştir.

İlk tedavi olarak ELELYSO uygulanan klinik çalışmalar

Yetişkin hastalarda yapılan klinik çalışma

ELELYSO'nun Tip 1 Gaucher hastalığı olan yetişkin hastaların tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği, Gaucher hastalığına bağlı dalak büyümesi ($>$ normalin 8 katı) ve trombositopeni ($<120.000/mm^3$) olan 31 yetişkin hastada yapılan 9 aylık, çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmada (Çalışma 1) değerlendirilmiştir. Başlangıçta 16 hastada karaciğer büyümesi ve 10 hastada anemi saptanmıştır. Hiçbir hasta daha önce enzim replasman tedavisi (ERT) almamıştır. Şiddetli nörolojik semptomları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar, iki haftada bir 30 ünite/kg ($n=15$) veya 60 ünite/kg (bkz. Bölüm 4.2) ($n=16$) intravenöz dozda ELELYSO alacak şekilde randomize edilmiştir. 9 ay sonra, 31 hastanın 26'sının, uzun süreli uzatma çalışmasının körleştirmeli kısmında, iki haftada bir aynı intravenöz dozajda, toplam tedavi süresi 24 ay olacak şekilde tedaviye devam etmelerine karar verilmiştir. Bu 26 hastanın 23'ü, açık etiketli ELELYSO tedavisine (iki haftada bir intravenöz yolla 30 veya 60 ünite/kg) 12 ay daha devam etmiştir (ELELYSO tedavisi toplam süresi 36 aydır).

Başlangıçtaki demografik veriler

Çalışma 1'de hastalar 19 ila 74 yaş arasındır (ortalama yaş 36), %48'i erkektir, %97'si beyaz ırka mensuptur ve %29'u Hispanik/Latin, %71'i ise Hispanik/Latin kökenli olmayan hastalardır.

Etkililik bulguları

Çalışma 1'de 9 aylık ELELYSO tedavisi sonrası klinik parametrelerin (dalak hacmi, karaciğer hacmi, trombosit sayısı ve hemoglobin) başlangıç değerleri ve ortalama (SD) değişimleri tablo 3'te gösterilmektedir. Karaciğer ve dalak hacimleri MR ile ölçülmüş olup, vücut ağırlığının yüzdesi (%VA) ve normalin katları (NK) olarak raporlanmıştır. Dalak hacminde başlangıçtakine kıyasla gözlenen küçülme (birincil sonlanım noktası), tedavi edilmeyen Gaucher hastalığının doğal seyri ışığında klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3: Tip 1 Gaucher hastalığı olan, ELELYSO ile tedavi edilen daha önce tedavi görmemiş yetişkinlerde başlangıçtan 9. aya kadar klinik parametrelerdeki ortalama (SD**) değişimler ($N=31$) (Çalışma 1)

	Klinik parametre	ELELYSO 30 ünite/kg ($n=15$) Ortalama (SD)	ELELYSO 60 ünite/kg ($n=16$) Ortalama (SD)
Dalak hacmi (%VA†)	Başlangıç	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	9. ay	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)

	Değişim	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Dalak hacmi (NK#)	Başlangıç	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	9. ay	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Değişim	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Karaciğer hacmi (%VA)	Başlangıç	4,2 (0,9)	3,8 (1)
	9. ay	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Değişim	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Karaciğer hacmi (VA)	Başlangıç	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	9. ay	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Değişim	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Trombosit sayısı (mm ³)	Başlangıç	75.320 (40.861)	65.038 (28.668)
	9. ay	86.747 (50.989)	106.531 (53.212)
	Değişim	11.427 (20.214)	41.494 (47.063)
Hemoglobin (g/dl)	Başlangıç	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	9. ay	14 (1,4)	13,6 (2)
	Değişim	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

** SD = standart sapma

† %VA = vücut ağırlığının yüzdesi

NK = normalin katları

Kemik iliği tutulumu, tedavi öncesi ve 9 ay sonra, kemik iliği yağ fraksiyonunu (yf) ölçen Kantitatif Kimyasal Kayma Görüntüleme tekniği kullanılarak, tedavi görmemiş 8 hastadan oluşan bir alt grupta değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca, başlangıç ölçümleri 0,23'ün altında olan (kemik komplikasyonları riskinin artmasıyla ilişkili eşik değer) 5 hastadan 3'ünde, riskin azalmasıyla ilişkili seviyelere kadar iyileşme gözlenmiştir.

Aşağıdaki veriler, 30 ünite/kg (n=12) ve 60 ünite/kg (bkz. Bölüm 4.2) (n=14) tedavi grupları için, başlangıçtan 24. aya kadar (9 aylık ilk periyot ve 15 aylık ilk uzun süreli uzatma dahil) klinik parametrelerdeki değişimlerdir: ortalama (SD) dalak hacmi (%VA) 1,4 (0,6) ve 2 (2) küçülmüş, NK olarak 6,8 (3) ve 10,2 (9,8) küçülmüştür; hemoglobin 1,3 (1,7) g/dL ve 2,4 (2,3) g/dL artmıştır; karaciğer hacmi (%VA) 1,1 (0,5) ve 1 (0,7) küçülmüş ve NK olarak 0,4 (0,2) ve 0,4 (0,3) küçülmüştür ve trombosit sayısı 28.433 (31.996)/mm³ ve 72.029 (68.157)/mm³ artmıştır. Açık etiketli ELELYSO tedavisine 12 ay daha devam eden 23 hastada bu klinik parametrelerde stabilite gözlenmiştir.

16 yaş ve altı pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışma

ELELYSO'nun Tip 1 Gaucher hastalığı olan pediyatrik hastaların tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği, daha önce tedavi görmemiş 9 hastada yapılan 12 aylık, çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmada (Çalışma 2) değerlendirilmiştir. Hastalar, iki haftada bir 30 ünite/kg (n=4) veya 60 ünite/kg (bkz. Bölüm 4.2) (n=5) intravenöz dozda ELELYSO alacak şekilde randomize edilmiştir. 12 ay sonra, 9 hastanın tümü, uzun süreli uzatma çalışmasının körleştirmeli kısmına (toplam 24 aylık tedavi) girmiş ve iki haftada bir aynı dozda ELELYSO tedavisine devam etmiştir.

Başlangıçtaki demografik veriler

Çalışma 2'de hastalar 2 ila 13 yaş arasındadır (ortalama yaş 8,1), %67'si erkektir, %89'u beyaz ırka mensuptur ve %44'ü Hispanik/Latin, %56'sı ise Hispanik/Latin kökenli olmayan hastalardır.

Etkililik bulguları

Çalışma 2'deki aşağıdaki veriler, 60 ünite/kg doz grubu (n=5) için başlangıçtan 12. aya kadar klinik parametrelerdeki değişimleri [medyan (Q1, Q3)] göstermektedir: dalak hacmi 18,4 (14,2;35,1) NK'den 11 (8,3;14,5) NK'ye küçülmüştür; hemoglobin 11,1 (9,2;11,3) g/dl'den 11,7 (11,5;12,9) g/dl'ye yükselmiştir; karaciğer hacmi 2,1 (2;2,3) NK'den 1,6 (1,5;1,9) NK'ye küçülmüştür; trombosit sayısı 80.000 (79.000, 87.000)/mm³'ten 131.000 (119.000, 215.000)/mm³'e yükselmiştir.

Aşağıdaki veriler, 60 ünite/kg doz grubu (n=5) için başlangıçtan 24. aya kadar (ilk 12 aylık periyot ve 12 aylık uzun süreli uzatma dahil) klinik parametrelerdeki değişimleri [medyan (Q1, Q3)] göstermektedir: dalak hacmi 19 (8,3;41,2) NK küçülmüştür; hemoglobin 2,5 (1,9; 3) g/dl artmıştır; karaciğer hacmi 0,8 (0,6;1,1) NK küçülmüştür ve trombosit sayısı 76.000 (67.000, 100.000)/mm³ artmıştır.

İmigluseraz tedavisinden ELELYSO'ya geçen hastalarda yapılan klinik çalışma

ELELYSO'nun güvenliliği ve etkililiği, imigluseraz tedavisinden ELELYSO'ya geçen 31 Tip 1 Gaucher hastasında (26 yetişkin ve 5 pediyatrik hasta) değerlendirilmiştir (Çalışma 3). Çalışma 3, en az 2 yıl boyunca 9,5 ünite/kg ila 60 ünite/kg dozlarda iki haftada bir intravenöz imigluseraz tedavisi almış olan hastalarda 9 aylık, çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir çalışmadır. Hastaların çalışmaya alınmadan önce klinik olarak stabil olmaları ve en az 6 ay boyunca iki haftada bir sabit imigluseraz dozu almış olmaları şart koşulmuştur. İmigluseraz tedavisi durdurulmuş ve ELELYSO tedavisi, her bir hastanın önceki imigluseraz dozuyla aynı miktarda (9,5 ünite/kg ila 60 ünite/kg, iki haftada bir intravenöz olarak) iki haftada bir uygulanmıştır. Gerekli takdirde, klinik parametrelerin (yani dalak hacmi, karaciğer hacmi, trombosit sayısı ve hemoglobin) stabilitesini korumak için çalışma sırasında doz ayarlaması yapılmasına izin verilmiştir.

- 9 aylık klinik çalışmayı tamamlayan 26 yetişkin hastanın 18'i, açık etiketli bir uzatma çalışmasında 27 ay daha ELELYSO tedavisine devam etmiştir (9,5 ünite/kg ila 60 ünite/kg, iki haftada bir intravenöz yolla); ELELYSO tedavisinin toplam süresi 36 ay olmuştur.
- 9 aylık çalışmayı tamamlayan pediyatrik hastaların beşi, açık etiketli ELELYSO tedavisine (9,5 ünite/kg ila 60 ünite/kg, iki haftada bir intravenöz yolla) 24 ay daha devam etmiştir (ELELYSO tedavisinin toplam süresi 33 ay olmuştur).

Başlangıçtaki demografik veriler

Çalışma 3'te hastalar 6 ila 66 yaş arasındadır (ortalama yaş 42; pediyatrik hastalar dahil), %55'i erkektir, %97'si beyaz ırka mensuptur ve %16'u Hispanik/Latin, %84'ü ise Hispanik/Latin kökenli olmayan hastalardır.

Etkililik bulguları

Çalışma 3'te, başlangıçta dalak hacmi 5,2 (4,5) NK, karaciğer hacmi 1 (0,3) NK, trombosit sayısı 161.137 (73.387)/mm³ ve hemoglobin 13,5 (1,4) g/dl olarak bulunmuştur. Ortalama (SD) organ hacimleri ve hematolojik değerler, 9 aylık ELELYSO tedavisi boyunca stabil kalmıştır. 9 aylık ELELYSO tedavisi sonrasında dalak hacmi 4,8 (4,6) NK, karaciğer hacmi 1 (0,2) NK, trombosit sayısı 161.167 (80.820)/mm³ ve hemoglobin 13,4 (1,5) g/dl olarak bulunmuştur. ELELYSO dozu 31 hastanın 30'unda değişmeden kalmıştır. Bir hastada, 22. haftada 92.000/mm³ olan trombosit sayısı nedeniyle 24. haftada doz artışı (9,5 ünite/kg'dan 19 ünite/kg'a) gerekmiş ve sayı 9. ayda 170.000/mm³'e yükselmiştir.

36 aylık periyotta, ELELYSO ile tedavi edilen 18 yetişkin hastada klinik parametreler (dalak hacmi, karaciğer hacmi, trombosit sayısı ve hemogloblin) stabil kalmıştır; ancak 18 yetişkin hastanın yalnızca 10'u uzatma çalışmasında 27 aylık ELELYSO tedavisini tamamlamış ve yalnızca 7 hastanın dalak ve karaciğer hacimleri 36. ayda değerlendirilmiştir.

33 aylık periyot sırasında, ELELYSO ile tedavi edilen 5 pediyatrik hasta bu klinik parametrelerde stabilite göstermiştir.

İmmünojenite

Gözlenen AİA insidansı (nötralize edici antikorlar [Nab] dahil), testin duyarlılığına ve özgünlüğüne büyük ölçüde bağlıdır. Tayin yöntemlerindeki farklılıklar, aşağıda tanımlanan çalışmalarda saptanan AİA insidansı ile ELELYSO veya diğer taligluseraz alfa ürünleri dahil olmak üzere diğer çalışmalarda saptanan AİA insidansı arasında anlamlı karşılaştırmalar yapılmasını engellemektedir.

Anti-İlaç antikorlar

Çalışma 1, 2 ve 3'te, ELELYSO ile tedavi edilen ve AİA gelişen hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görüldüğü hastaların oranı, AİA gelişmeyenlerdekine kıyasla daha büyük olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.4).

Çalışma 1'de (Gaucher hastalığı olan daha önce tedavi görmemiş yetişkinler) (bkz. Bölüm 5.1), ELELYSO ile tedavi edilen 32 hastanın 17'sinde (%53) AİA gelişmiştir. Ayrıca, başlangıçta, ELELYSO tedavisi öncesinde 2 (%6) hastada AİA testi pozitif çıkmıştır.

Çalışma 2'de (Gaucher hastalığı olan daha önce tedavi görmemiş pediyatrik hastalar) (bkz. Bölüm 5.1), Tip 1 Gaucher hastalığı ve ELELYSO ile tedavi edilen 9 hastanın 2'sinde (%22) AİA gelişmiştir. Ayrıca, ELELYSO başlatılmadan önce 1 hastada AİA testi pozitif çıkmıştır.

Çalışma 3'te (imigluserazdan ELELYSO'ya geçenler), ELELYSO ile tedavi edilen 31 hasta (26 yetişkin ve 5 pediyatrik hasta) (bkz. Bölüm 5.1) dikkate alındığında, 6 yetişkin hastada (yetişkin hastaların %23'ü) AİA geliştiği ve hiçbir pediyatrik hastada AİA gelişmediği görülmüştür. Ayrıca, ELELYSO başlatılmadan önce 3 (%10) hastada AİA testi pozitif çıkmıştır.

ELELYSO'ya AİA yanıtını ve AİA'nın taligluseraz alfa ürünlerinin farmakokinetiği, farmakodinamiği veya etkililiği üzerindeki etkilerini karakterize etmek için yeterli bilgi yoktur.

Nötralize edici antikorlar

Toplam 72 hastanın katıldığı Çalışma 1, 2 ve 3'te, ELELYSO ile tedavi edilen ve AİA gelişen veya başlangıçta AİA testi pozitif çıkan 31 yetişkin ve pediyatrik hastanın 30'unda, mannoz reseptör bağlanma ve enzim aktivitesi testlerinde AİA'nın nötralize edici aktivitesi değerlendirilmiştir.

- 30 hastanın 19'unda (%63) ELELYSO'nun *in vitro* mannoz reseptör bağlanmasını inhibe edebilen nötralize edici antikorlar (Nab) saptanmıştır.
- Bu 19 hastanın 8'inde (%42) ELELYSO'nun *in vitro* enzimatik aktivitesini inhibe edebilen Nab saptanmıştır.

ELELYSO ile tedavi edilen ve Nab gelişen hastalarda, Nab gelişmeyenlere kıyasla etkinlik sayısal olarak daha düşük (dalak ve karaciğer hacminde daha az azalma) olmakla birlikte, veriler gözlenen Nab'nin etkinliği azalttığını kesin olarak değerlendirmek için yeterli değildir.

Diğer antikorlar

ELELYSO ile tedavi edilen ve tedavi sırasında AİA gelişen veya başlangıçta AİA testi pozitif çıkan 31 yetişkin ve pediyatrik hastanın dokuzunda (%29) ELELYSO'daki bitkiye özgü glikanlara karşı antikorlar da gelişmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Yetişkin popülasyon

Taligluseraz alfanın farmakokinetiği, 38 hastada (29 yetişkin ve 9 pediyatrik) çalışılmıştır. Bu hastalara her iki haftada bir intravenöz infüzyon yolu ile 30 ünite/kg veya 60 ünite/kg (bkz. Bölüm 4.2) ELELYSO uygulanmıştır. Yetişkin ve pediyatrik hastalardaki farmakokinetik parametreler tablo 4'te özetlenmiştir.

İlk tedavi olarak iki haftada bir ELELYSO 30 ünite/kg veya 60 ünite/kg (bkz. Bölüm 4.2) alan yetişkin Tip 1 Gaucher hastalığı hastalarında (N=29), ilk dozda ve tedavinin 38. haftasında farmakokinetiği değerlendirilmiştir.

İki haftada bir 30 ünite/kg veya 60 ünite/kg (bkz. Bölüm 4.2) olarak tekrarlanan dozajlarda, 1. haftadan 38. haftaya kadar taligluseraz alfa farmakokinetiğinde zamanla önemli bir birikim veya değişim gözlenmemiştir. Sınırlı veriler temel alındığında, bu çalışmada erkek hastalar ile kadın hastalar arasında anlamlı farmakokinetik farklılıklar görülmemiştir.

Emilim:

Taligluseraz alfa IV infüzyon olarak uygulanır; dolayısıyla uygulanan ilacın %100'ü hemen dolaşıma katılır.

Dağılım:

Kararlı durumda dağılımın medyan hacmi (V_{ss}), yetişkin hastalarda 30 ve 60 ünite/kg için sırasıyla yaklaşık 11,7 L ve 10,7 L olmuştur.

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir

Eliminasyon:

İntravenöz infüzyondan sonra 30 ünite/kg ve 60 ünite/kg dozlarında 60 ila 120 dakika boyunca, medyan eliminasyon yarı ömrü sırasıyla yaklaşık 18,9 ila 28,7 dakikadır.

Tek dozdan sonra medyan sistemik klerens (CL) değerleri 30 ünite/kg ve 60 ünite/kg dozlar için sırasıyla yaklaşık 30,5 L/saat ve 18,5 L/saat olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Taligluseraz alfanın farmakokinetiğinin, çalışılan dozlarda maruziyette doz orantılı artıştan daha büyük bir artışla doğrusal olmadığı görülmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

Taligluseraz alfanın farmakokinetiği, 10 ila 27 ay boyunca ELELYSO ile tedavi edilen 4 ila 17 yaş arası 9 pediyatrik Tip 1 Gaucher hastasında değerlendirilmiştir. 9 hastanın 6'sı daha önce tedavi görmemiş, 3'ü ise imigluserazdan geçiş yapmış hastalardır. Hem 30 ünite/kg hem de 60 ünite/kg (bkz. Bölüm 4.2) doz gruplarında, pediyatrik hastalarda klirens değerleri

yetişkin hastalarınkine benzer olmuştur. Pediyatrik hastalardaki EAA değerleri, taligluseraz alfanın vücut ağırlığına göre dozlanması ve pediyatrik hastaların vücut ağırlıklarının daha düşük olması nedeniyle, yetişkin hastalardaki EAA değerlerinden daha düşük olmuştur.

Kararlı durum medyan EAA_{0-t} değeri 30 ünite/kg için 1.491 ng.hr/mL (aralık: 527 ila 1.932) ve 60 ünite/kg için 2.969 ng.hr/mL (aralık: 1.593 ila 4.256) olmuştur.

Emilim:

Taligluseraz alfa IV infüzyon olarak uygulanır; dolayısıyla uygulanan ilacın %100'ü hemen dolaşıma katılır.

Dağılım:

Kararlı durumda dağılımın medyan hacmi (V_{ss}), pediyatrik hastalarda 30 ve 60 ünite/kg için sırasıyla yaklaşık 14,9 L ve 8,8 L olmuştur.

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

Eliminasyon:

Pediyatrik deneklerde yaklaşık 100 dakika içinde 30 ve 60 ünite/kg taligluseraz alfanın tekrarlanan doz IV infüzyonunu takiben, taligluseraz alfanın medyan eliminasyon yarı ömrü sırasıyla 37,1 (22,5;56,8) ve 32,5 dakika (aralık: 18 ila 42,9) olmuştur.

Medyan sistemik klerens (CL) 30 ünite/kg için 30,5 (17,4;37,8) ve 60 ünite/kg için 15,8 L/saat (aralık: 11,7 ila 24,9) idi.

Pediyatrik hastalarda tekrarlanan uygulamaların ardından taligluseraz alfanın gözlenen medyan eliminasyon yarılanma ömrü değerleri yetişkinlerdekine benzer görünmektedir (örn: 30 ünite/kg için 38. haftada 9,2 ile 57,9 aralığında 18,9 dakika ve 60 ünite/kg için 38. haftada 11,3 ile 104 aralığında 28,7 dakika). Pediyatrik hastalarda tekrarlanan uygulamalardan sonra medyan sistemik CL de yetişkinlerdekine benzer görünmektedir (örn: 30 ünite/kg için 38. haftada 6,79 ile 68 arasında değişen 30,5 L/saat ve 60 ünite/kg için 38. haftada 6,25 ile 37,9 arasında değişen 18,5 L/saat).

Tablo 4 Tip 1 Gaucher hastalığı olan yetişkin ve pediyatrik hastalarda tekrarlayan dozları takiben taligluseraz alfanın farmakokinetik parametreleri

	Pediyatrik hastalar (N=9)		38. haftada yetişkin hastalar (N=29)	
	Medyan (Oran)		Medyan (Oran)	
	30 ünite/kg ^a n=5	60 ünite/kg n=4	30 ünite/kg ^a n=14	60 ünite/kg n=15
Yaş (yıl)	15 (10,17)	11 (4,16)	35 (19,74)	33 (19,58)
Ağırlık (kg)	44,3 (22,8;71)	28,6 (16,5;50,4)	72,5 (51,5;99,5)	73,5(58,5;87) ^b
EAA _{0-∞} (ng*sa/mL) ^c	1416(535,1969)	2984(1606,4273)	2007 (1007,10092)	6459 (2548, 21020) ^b
T _{1/2} (dak)	37,1 (22,5; 56,8)	32,5 (18;42,9)	18,9 (9,2;57,9)	28,7 (11,3,104) ^b
CL (L/sa)	30,5 (17,4;37,8)	15,8 (11,7;24,9)	30,5 (6,79;68)	18,5 (6,2;37,9) ^b
V _{ss} (L)	14,9 (10,1;35,6)	8,8 (3,75;21,4)	11,7 (2,3;22,7)	10,7 (1,4;18,5) ^b

^a 30 ünite/kg, 60 ünite/kg'ın %50'sidir.

^b n=14

^c Değerler ng/mL cinsinden ifade edilen konsantrasyon verilerinden elde edilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlik farmakolojisi, tek, tekrarlı doz toksisitesi, üreme ve gelişme toksisitesi çalışmalarından elde edilen verilerin analizine göre insanlar için özel bir tehlike bulunmadığını göstermektedir. Taligluseraz alfa ile doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmaları yapılmamıştır.

Karsinogenez, mutajenez, fertilitenin bozulması

Taligluseraz alfa ile karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar veya mutajenik potansiyeli değerlendirmek için çalışmalar yapılmamıştır. Sıçanlarda yapılan bir erkek ve dişi fertilité çalışmasında, taligluseraz alfa maksimum 55 mg/kg/gün doza kadar (vücut yüzey alanına bağlı olarak önerilen 60 ünite/kg insan dozunun yaklaşık 5 katı) erkek veya dişi fertilité parametreleri üzerinde önemli bir olumsuz etkiye neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E 421)

Sodyum sitrat (tribazik dihidrat olarak)

Polisorbat 80 (E433)

Sitrik asit anhidrus (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının yokluğunda, bu tıbbi ürün bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler kısmında belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

ELELYSO'nun raf ömrü, 2°C-8°C'de buzdolabında ışıktan korunarak 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize toz içeren flakon:

ELELYSO'yu 2°C-8°C'de saklayınız ve flakonları ışıktan koruyunuz.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş infüzyon çözeltisi:

Sulandırdıktan sonra çözeltiyi derhal seyreltiniz.

Sulandırılan çözelti,

Hemen kullanılmayacak ise ışıktan korunması şartıyla oda sıcaklığında 12 saate kadar VEYA 2° C ile 8°C'de 24 saate kadar saklanabilir.

Hemen kullanılmayacak ise seyreltilmiş çözelti, ışıktan korunması şartıyla 2°C ile 8°C'de 24 saate kadar saklanabilir.

Tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaz ise, kullanımda saklama süresi ve kullanım öncesi şartlar kullanıcının sorumluluğundadır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobutil tıpalı, alüminyum ve propilen kapaklı toz içeren 10 mL’lik şeffaf Tip I cam flakon

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/876

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 20/11/2017
Ruhsat yenileme tarihi: 26.05.2022

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ