

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELELYSO® 200 U İnfüzyonluk Çözelti İçin 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, glukolipid glukoserebrosidi glukoz ve seramide katalize eden lizozomal enzim β -glukoserebrosidazın (β -D-glukosil-N-açilsfingosin glukohidrolaz) genetiği değiştirilmiş havuç kök hücrelerinde geri dönüşümlü biyoreaktör sistemi içinde eksprese edilen, aktif rekombinant formudur.

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).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ELELYSO tedavisi, Gaucher hastalığı olan hastaların tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında açılmalı, sulandırılmalı, seyreltilmeli ve uygulanmalıdır. Bir sağlık uzmanının gözetiminde evde uygulama sadece infüzyonu iyi tolere eden hastalar için düşünülebilir.

Gaucher hastalığının heterojenitesi 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 güvenilirlik konusundaki sınırlamalar kapsamında değerlendirilmelidir. Hastaları ELELYSO tedavisine geçirmeyi düşünürken, bu tek çalışmaya ait sınırlamalar göz önüne alınmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç infüzyon hızı 1,2 mL'dak olarak belirlenmiştir. Bu hız hasta tarafından tolere edildiği takdirde 2,2 mL/dak'ya çıkarılabilir. İnfüzyon hızının düşük tutulması infüzyon reaksiyonlarının oluşumu riskini azaltmaktadır. Dozaj, her hasta için bireysel olarak ayarlanmalıdır. ELELYSO 2 haftada bir, 1-2 saatlik intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. İnfüzyon 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.

Uygulama şekli:

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. 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 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. Seyreltilen çözelti, uygulama sırasında hat içi, düşük protein bağlama özelliğine sahip 0,2 mikrometrelik bir filtreden süzülmalıdır.

Seyreltilen çözeltinin seyreltikten sonra 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.

Her ELELYSO flakonu tek kullanımlıktır. ELELYSO, 2 saat ve en az 1 saatlik bir süre boyunca uygulanmalıdır. İnfüzyon süresi, hasta tarafından tolere edildiği şekilde ayarlanabilir.

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:

Pediyatrik hastalarda final hacim 100-120 mL olmalıdır. Başlangıç infüzyon hızı 1 mL/dak olmalıdır. Başlangıç hızın tolere edilmesi halinde infüzyon hızı 2 mL/dak'ya çıkarılabilir. Toplam hacmin 60 dakika ve üstünde bir zamanda verilmelidir. 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 etkinliği hem de advers olayların türleri ve sıklığı açısından yetişkin hastalardakine benzer sonuçlar göstermiştir. Çocuklarda antihistaminiklere cevap veren aşırı duyarlılık reaksiyonları da gözlenmiştir.

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 Bkz. bölüm 6.1 ve 6.5.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Etkin maddeye, yardımcı maddelere ya da diğer glukoserebrosidaz enzimlerine aşırı hassasiyet semptomları gösteren hastalarda ELELYSO ile tedaviye temkinli yaklaşılmalıdır (aşağıdaki Bağışıklık başlığına ve bölüm 4.8'e bakınız).

Anafilaksi de dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları

ELELYSO ile tedavi edilen bazı hastalarda anafilaksi gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda 72 hastanın 2'sinde (%3) anafilaksin de dahil olduğu ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına rastlanmıştır. Belirti ve bulguları arasında ürtiker, hipotansiyon, al basması, hırıltılı nefes alma, nefes darlığı, bulantı, kusma ve baş dönmesi yer almaktadır. Uygulama sırasında hasta yakından takip edilmelidir.

Taligluseraz alfa uygulandığında, uygun tıbbi destek hazır bulundurulmalıdır. Taligluseraz alfa ile infüzyon reaksiyonları (infüzyon sırasında veya infüzyondan sonra 24 saat içinde meydana gelen reaksiyonlar olarak tanımlananlar) ve aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ciddi bir alerjik reaksiyon görülmesi durumunda, taligluseraz alfa infüzyonunun derhal kesilmesi tavsiye edilir. İnfüzyon ya da aşırı duyarlılık ile ilişkili advers reaksiyonlar yaşayan hastalar genelde başarılı bir şekilde tedavi edilebilir ve infüzyon hızı düşürülerek, antihistaminikler, ateş düşürücüler ve/veya kortikosteroidler gibi ilaçlarla tedavi edilerek ve/veya taligluseraz alfa tedavisi durdurularak ve kalan tedavide infüzyon hızı düşürülerek tedavi düzenlenebilir. Antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ile yapılan ön tedavi, sonraki reaksiyonları önleyebilir (bkz. bölüm 4.8).

Eğer anafilaksi gelişirse, ELELYSO derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Bağışıklık

Antikor yanıtı (İmmunogenisite)

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, Gaucher hastalığı olan gönüllüler ile yapılan klinik çalışmalarda bazı hastalarda taligluseraz alfaya karşı anti-ilaç antikorları (ADA) geliştirmiştir. Anti-taligluseraz alfa antikorlarının advers olaylar ile ilişkisi, bugüne kadar klinik programda değerlendirilen az sayıda hasta olduğu dikkate alındığında belirsizdir. Bununla birlikte, aşırı duyarlılık (akut olaylar) ile ilişkili olabilecek advers olaylarda; anti-taligluseraz antikorlarının varlığına yönelik yapılan bir analiz, anti-taligluseraz alfa ADA testi pozitif olan hastalarda anti-taligluseraz alfa ADA testi negatif olan hastalara kıyasla daha fazla olayın gözlemlendiğini göstermiştir. Klinik çalışmalarda gözlenen anti-ilaç antikorları (ADA)'nın bazıları nötralize edici değildi (bkz. bölüm 4.8).

Taligluseraz alfa tedavisi ile infüzyon veya bağışıklık reaksiyonları geliştiren hastalar, taligluseraz alfaya karşı üretilen anti-ilaç antikorları açısından izlenmelidir. Ayrıca, diğer enzim replasman tedavilerine bağışıklık reaksiyonları gösterip taligluseraz alfaya geçiş yapan hastalar taligluseraz alfaya karşı üretilen anti-ilaç antikorları açısından izlenmelidir.

Havuç alerjisi

Bilinen havuç alerjisi olanlarda alerjik reaksiyonların görülüp görülmediği mevcut durumda bilinmemektedir, klinik çalışmalarda incelenmemiştir ve bu nedenle hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. İnfüzyon ya da aşırı duyarlılık ile ilişkili advers reaksiyonlar görülürse, hastalar yukarıda açıklandığı şekilde tedavi edilmelidir.

Yardımcı maddeler

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç-İlaç Etkileşimleri: Başka ilaçlarla etkileşim tespit edilmemiştir.

İlaç-Gıda Etkileşimleri: Gıdalarla etkileşim tespit edilmemiştir.

İlaç-Bitkisel Ürün Etkileşimleri: Bitkisel ürünler ile etkileşim tespit edilmemiştir.

İlaç-Laboratuvar Etkileşimleri: Laboratuvar testleri ile etkileşim tespit edilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Her ne kadar klinik çalışmalar 2-17 yaş pediyatrik hastalarda yapılmış olsada 4 yaşından küçük çocuklarda uygulama ile ilgili yeterli veri yoktur.

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 fetusa olan potansiyel risk ile karşılaştırılarak kontrasepsiyon yöntemi kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmelidir.

Gebelik dönemi

Tip 1 Gaucher hastalığı olan kadınlarda gebe kalma öncesi ve hamilelik esnasında semptomlar tedavi edilmezse spontan düşük riski artar. Hamilelik, 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 kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. ELELYSO'nun gebe bir kadına uygulandığında fetüse zarar verip vermeyeceği ya da üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe sıçan ve tavşanlarda vücut yüzey alanına göre 60 ünite/kg'lık tavsiye edilen insan dozunun 5 katına kadar olan dozlarda taligluseraz alfa ile üreme çalışmaları yapılmış ve taligluseraz alfa kaynaklı hiçbir doğurganlık bozukluğu veya fetüs hasarı belirtisi gözlenmemiştir. Bununla birlikte, gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvan üreme çalışmaları insanlardaki yanıt açısından her zaman belirleyici olmadığından, ELELYSO gebelikte sadece kesinlikle gerekli olması halinde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.3).

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

Emziren kadınlarda yapılmış çalışmalardan elde edilen veri bulunmamaktadır. Taligluseraz alfanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden, emziren kadınlara taligluseraz alfa uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmalarında, taligluseraz alfa doğurganlığı veya üreme performansını ya da sperm özelliklerini etkilememiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Taligluseraz alfa ile yapılan klinik çalışmalarda baş dönmesi bildirildiğinden, hastalar araç veya makine kullanmadan önce ELELYSO'ya nasıl reaksiyon göstereceklerini biliyor olmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers İlaç Reaksiyonu Özeti

Yetişkin ve çocuklardan oluşan toplam 132 hastaya klinik çalışmalarda alfa taligluseraz verilmiştir. Hastaların ilk defa taligluseraz alfa tedavisi alma yaşları 2 ile 85 yaş arasındaydı ve hem daha önce tedavi edilmemiş hem de önceden imigluseraz ile tedavi edilmiş hastalar vardır.

Grup	Hasta Sayısı	Hasta-ay bazında ELELYSO kullanım süresi	ELELYSO Dozaj rejimleri
Yetişkin	116	3.121 ay	30 ünite/kg veya 60 ünite/kg
Pediyatrik	16	519,8 ay	30 ünite/kg veya 60 ünite/kg

Kontrollü klinik çalışmalarda hastalarda görülen en ciddi advers reaksiyonlar, immün sistem ilişkili gelişen tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Kontrollü klinik çalışmalarda en sık görülen advers reaksiyonlar, infüzyondan sonra 24 saat içinde ortaya çıkan infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların en sık görülen belirtileri artralji, baş ağrısı, kusma, aşırı duyarlılık, al basması, kaşıntı, ekstremitelerde ağrı ve pulmoner hipertansiyondur. Diğer infüzyon reaksiyonları; diyare, göğüs rahatsızlığı, sıcak hissetme, kas spazmları, tremor, boğaz iritasyonu, eritem, döküntü ve infüzyon yeri ağrısıdır.

Taligluseraz alfanın güvenliliği 2 -17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda gösterilmiştir. Pediyatrik klinik çalışmalarda tedavi ile ilişkili ciddi bir yan etki bildirilmiştir: 8 yaşında bir pediyatrik hasta ciddi bir yan etki (gastroenterit) deneyimlemiştir. Kusma ve karın ağrısının pediyatrik hastalarda daha sık görülmesi dışında, pediyatrik hastalardaki yan etki sıklığında majör bir değişiklik olmadığı görülmektedir.

Klinik Çalışma Advers İlaç Reaksiyonları

Klinik çalışmalar çok özel koşullar altında yapıldığından, klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyon oranları pratikte gözlenen oranları yansıtmayabilir ve başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlar ile karşılaştırılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonu bilgileri, ilaca bağlı advers olayların belirlenmesinde ve oranların tahmin edilmesinde yararlıdır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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

İstenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Sersemlik

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Al basması

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 : Kaşıntı*

Yaygın : Eritem, Deri döküntüsü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Ekstremitte ağrısı, Artalji, Sırt ağrısı

Yaygın : Kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Yorgunluk

Yaygın : İnfüzyon yerinde ağrı, Periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın : Kilo artışı

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın : İnfüzyon ile ilgili reaksiyon

[#] Alt ve üst karın ağrısını kapsar; *Kaşıntı, genel anlamda kaşıntıyı içerir.

Açıklanan veriler, 7 klinik çalışmada 60 aya kadar süren tedaviler için iki haftada bir 9 ila 78 ünite/kg arasında değişen dozlarda ELELYSO alan 132 Gaucher hastasının (yetişkin ve çocuk) ilaç maruziyetini yansıtmaktadır. Elli (50) hasta ERT naif olup 82 hasta imigluserazdan ELELYSO'ya geçmiştir. İlk ELELYSO tedavisi sırasında hastaların yaşları 2 ila 85 arasında olup 73 erkek ve 59 kadın hastadan oluşmuştur.

Klinik programda, aşırı duyarlılık reaksiyonları ilk infüzyon olmak üzere erken dönemde ortaya çıkmıştır.

ELELYSO advers ilaç reaksiyonları Tablo 1'de gösterilmiştir (sıklık, her AİR için tüm nedensellik olaylarının sayısı kullanılarak belirlenmiştir).

Tablo 1 Klinik Çalışmalarda ELEYLYSO ile Tedavi Edilen Gaucher Hastalarında Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı Tercih Edilen Terim	İlk defa ELEYLYSO alan hastalar n= 50 (%)	İmigluserazdan ELEYLYSO'ya geçen hastalar n= 82 (%)
Gastrointestinal hastalıklar		
Kusma	8 (16)	7 (9)
Karın ağrısı	12 (24)	6 (7)
Bulantı	3 (6)	2 (2)
Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Yorgunluk	5 (10)	11 (13)
İnfüzyon yerinde ağrı	2 (4)	2 (2)
Periferik ödem	2 (4)	8 (10)
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Aşırı duyarlılık	4 (8)	1 (1)
Yaralanma, zehirlenme ve uygulama komplikasyonları		
İnfüzyon ile ilgili reaksiyon	2 (4)	7 (9)
Araştırmalar		
Kilo artışı	0	3 (4)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Artalji	15 (30)	18 (22)
Sırt ağrısı	7 (14)	9 (11)
Kemik ağrısı	3 (6)	5 (6)
Ekstremitte ağrısı	13 (26)	11 (13)
Sinir sistemi hastalıkları		
Sersemlik	8 (16)	3(4)
Baş ağrısı	15 (30)	19 (23)
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar		
Boğaz tahrişi	2 (4)	2 (2)
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Eritem	3 (6)	3 (4)
Kaşıntı	4 (8)	9 (11)
Deri döküntüsü	3 (6)	5 (6)
Vasküler hastalıklar		

Al basması	2 (4)	3 (4)
------------	-------	-------

ERT naif yetişkin hasta popülasyonu

ELELYSO'nun güvenliliği Gaucher hastalığı olan daha önce ERT naif 39 yetişkin hastada, 30 ünite/kg veya 60 ünite/kg dozlarda 60 aylık bir süre boyunca değerlendirilmiştir. Hastaların %10 ve daha fazlasında advers ilaç reaksiyonları; artralji (n=14; %36) baş ağrısı (n=12; %31), ekstremitelerde ağrı (n=8; %21), karın ağrısı (n=7; %18); sırt ağrısı (n=7; %18), baş dönmesi (n=6; %15), yorgunluk (n=5; 13%), aşırı duyarlılık (n=4; %10) ve kaşıntı (n=4; %10) şeklinde rapor edilmiştir.

ERT naif pediatrik hasta popülasyonu

ELELYSO'nun güvenliliği Gaucher hastalığı olan daha önce ERT naif 11 pediatrik hastada, 30 ünite/kg veya 60 ünite/kg dozlarda 36 aylık bir süre boyunca değerlendirilmiştir. Hastaların %10 ve daha fazlasında bildirilen advers ilaç reaksiyonları; kusma (n=5; %45), karın ağrısı (n=5; %45), ekstremitelerde ağrı (n=5; %45), baş ağrısı (n=3; %27), baş dönmesi (n=2; %18) ve döküntü (n=2; %18) şeklinde rapor edilmiştir.

Daha önce ERT almış hasta popülasyonu

ELELYSO'nun güvenliliği Gaucher hastalığı olan daha önce ERT kullanmış 82 hastada (77'si yetişkin, 5'i pediatrik), 30 ünite/kg veya 60 ünite/kg dozlarda 36 aylık bir süre boyunca değerlendirilmiştir. Hastaların %10 ve daha fazlasında bildirilen advers ilaç reaksiyonları; baş ağrısı (n=19; %23), artralji (n=18; %22), yorgunluk (n=11; %13), ekstremitelerde ağrı (n=11; %13), sırt ağrısı (n=9; %11), kaşıntı (n=9; %11) ve periferik ödem (n=8; %10) şeklinde rapor edilmiştir.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, hastalar ELELYSO'ya karşı anti-ilac antikorları (ADA) geliştirebilir.

Klinik çalışmalarda, ELELYSO naif yetişkin 32 hastanın 17'sinde (%53) ELELYSO ile tedavi sırasında ADA gelişmiştir bu 32 hastadan 2'si (%6) başlangıçta, ELELYSO tedavisinden önce ADA pozitif bulunmuştur. ELELYSO tedavisi sırasında ADA geliştiren 17 hastanın 6'sında (%35) aşırı duyarlılık reaksiyonları geliştirmiş ve bunların 2'si anafilaksi kriterlerini karşılamıştır. ELELYSO tedavisi sırasında ADA geliştiren 17 hastadan ikisi aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle tedaviyi bırakmıştır ve bunlardan biri anafilaksi kriterlerini karşılamıştı. ELELYSO tedavisi başlamadan önce ADA pozitif olan 2 hastanın birinde ELELYSO'nun ilk dozu sırasında bir aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirmiş ve bu hastalar çalışmadan ayrıldı. İkinci hasta bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamamıştır.

ELELYSO naif pediatrik hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, 9 hastanın 2'sinde (%22) ELELYSO tedavisi sırasında ADA gelişmiştir ve 9 hastadan biri ELELYSO başlamadan önce ADA pozitifdir. Bu 3 hastadan ikisi aşırı duyarlılık reaksiyonları deneyimlemiştir (biri tedavi sırasında ADA geliştirip 12. hafta sonrasında negatif hale geldi; diğeri başlangıçta ADA pozitif iken 8. haftadan sonra ADA negatif hale geldi) ve ELELYSO ile tedaviye devam etmiştir. Tedavi süresince ADA geliştiren ve 52. haftada, çalışma tamamlanmaya kadar ADA pozitifliğini sürdüren üçüncü hasta bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamamıştır.

Klinik çalışmalarda imigluserazdan ELELYSO tedavisine geçiş yapan 31 hastadan (26 yetişkin ve 5 pediatrik hasta) 5 yetişkin hastada (hastaların %16'sı) ELELYSO tedavisi sırasında ADA gelişmiştir. Dört ilave hasta (2 yetişkin ve 2 çocuk, hastaların %13'ü) başlangıçta ADA için pozitif test edilmişken ELELYSO'ya geçtikten sonra ADA negatif hale gelmiştir; bu yetişkin hastalardan biri daha sonra ELELYSO'ya karşı ADA geliştirmiştir. İki yetişkin hasta (geçişten sonra ADA geliştiren 1 hasta ve başlangıçta ADA pozitif olan 1 hasta) aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamıştır. Her iki hasta da ELELYSO tedavisine devam etmiştir.

ADA ve aşırı duyarlılık reaksiyonları arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. ADA'nın ELELYSO'ya karşı ADA gelişiminin izlenmesi, ADA pozitif hastalarda ya da ELELYSO'ya veya diğer enzim replasman tedavilerine aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayan hastalarda yararlı olabilir.

ADA için pozitif test edilen 30 yetişkin ve pediyatrik hastanın 29'u, ELELYSO'nun enzimatik aktivitesini inhibe edebilen nötralize edici antikolar için test edilmiştir. Nötralize edici antikolar, 29 hastanın 5'inde (%17,2) (3 ELELYSO naif erişkin hasta, 1 ELELYSO naif pediyatrik hasta ve 1 imigluserazdan geçiş yapmış erişkin hasta) tespit edilmiştir. Mevcut verilerin sınırlılığı nedeniyle, nötralize edici antikoların varlığıyla ELELYSO ile gözlenen terapötik yanıt arasındaki ilişkiyi saptamak mümkün değildir.

İmmünojenisite test sonuçları, testin duyarlılığı ve özgünlüğüne çok bağlıdır ve test metodolojisi, numunenin alınması, numunenin toplanma zamanı, eşlik eden ilaçlar ve altta yatan hastalıklar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenlerden, ELELYSO'ya karşı gelişen antikoların insidansı ile diğer ürünlere karşı gelişen antikoların insidansının karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

Anormal Hematolojik Bulgular ve Klinik Kimya Bulguları

Klinik çalışmalarda, taligluseraz alfanın laboratuvar testi parametreleri üzerinde olumsuz etkisi olduğuna dair hiçbir belirti gözlenmemiştir. Laboratuvar hematoloji ve biyokimya parametrelerinin çoğu, taramadan itibaren normal seviyelerde kalmaya devam etmiş ya da çalışmanın sonuna kadar normal seviyelerine yükselmiştir. Mevcut veri setinde gözlemlenen ALT veya AST düzeylerindeki yükselmeler, hafif ve açıklanabilir olabilir; çoğu Gaucher hastasında ya eşlik eden ilaç kullanımı ya da hastalıktan kaynaklanmaktadır. Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri bildirilen tüm gönüllülerde taligluseraz alfa tedavisi sırasında ya klinik düzelme ya da klinik stabilite gözlenmiştir.

Pazarlama Sonrası Advers İlaç Reaksiyonları

PAZARLAMA SONRASI GÖZETİM sırasında aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktik reaksiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları: Ürtiker, Anjiyoödem

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 hiçbir tecrübe bulunmamaktadır. Klinik çalışmalardaki maksimum taligluseraz alfa dozu 78 ünite/kg vücut ağırlığıdır.

Şüphelenilen ilaç doz aşımını yönetmek için, ulusal Zehir Danışma Merkezi ile irtibata geçin.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, Enzimler

ATC kodu: A16AB11

Etki mekanizması:

Gaucher hastalığı, β -glukoserebrosidaz aktivitesinin fonksiyonel eksikliği ile karakterize nadir görülen genetik bir bozukluktur. Bu, glukoserebrosidaz geni olan 1 q21-q31 kromozomu ile eşleşen gendeki heterojen bir mutasyon grubundan kaynaklanmaktadır. GH sınıflandırması, kompleks nörolojik semptomların yokluğuna (nöronopatik olmayan GH [NOGH]) ya da varlığına (nöronopatik GH [NGH]) göre yapılmaktadır. ERT, periferik hastalığın tedavisine yöneliktir. Protein, kan-beyin bariyerini geçemez ve bu nedenle, nöronopatik hastalığın nörolojik semptomları açısından bir fayda sağlamaz.

β -glukoserebrosidaz, lizozomlarda doğal olarak aktiftir ve glikolipid glukoserebrosidazın, seramid ve glikozla sonuçlanacak şekilde hidrolizini katalizler; başka bir alternatif bozunma yolağı yoktur. Monosit/makrofaj türevli hücrelerin lizozomal bölümlerinde aşırı glukoserebrosid birikimi, karakteristik Gaucher hücresine yol açar. Patolojiye yol açan, bu lipid yüklü makrofajların birikmesidir. Gaucher hücrelerinin birikmesi, karaciğer ve dalakta çok büyük çapta büyümeye neden olur. Splenomegali, trombositopeni ile ilişkilidir. Kemik tutulumu, kemikte anormal yeniden şekillenme, kemik enfarktüsleri, avasküler nekroz ve çok şiddetli kemik ağrısı epizodları ("kemik krizleri") içeren kemik ağrısına yol açabilir.

Klinik çalışmalarda ELELYSO, dalak ve karaciğer boyutunu küçültmüş ve anemi ile trombositopenide iyileşme sağlamıştır.

Ayrıntılı Farmakoloji

Taligluseraz alfa, glikolipid glukoserebrosidaz glikoz ve seramid ile sonuçlanacak şekilde hidrolizini katalizleyen insan lizozomal enzimi β -glukoserebrosidazın rekombinant aktif bir formudur.

Farmakoloji programı, taligluseraz alfanın birincil farmakodinamiğinin değerlendirildiği bir dizi *in vitro* çalışmadan oluşmuştur. Taligluseraz alfa aktivitesi, bu çalışmaların bazılarında onaylı ürün imigluseraz (Cerezyme) ile karşılaştırılmıştır. Buna ek olarak, taligluseraz alfanın sıçan, tavşan, insan ve maymun makrofajları tarafından alımı da değerlendirilmiştir. Merkezi Sinir Sistemi (MSS), solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri, klinik bulguların izlenmesi ve elektrokardiyogramların (EKG) tek ve/veya tekrarlı dozlu toksisite çalışmalarında kaydedilmesi ile değerlendirilmiştir. Taligluseraz alfa ve imigluseraz, floresan kısa zincirli bir doğal substrat analoguna karşı benzer enzim kinetiği sergilemiştir. Taligluseraz alfa ve imigluseraz, fare ve insan periton makrofajları tarafından alınmış ve internalizasyondan sonra enzimatik aktivitesini sürdürmüştür. Taligluseraz alfa alımının imigluseraz alımından daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Her iki ürünün alımı, mannoz (Man/GlcNac) reseptörleri için özel bir ligand olan maya mannozu ile inhibe edilmiştir.

Sıçan, tavşan, insan ve maymunlardan elde edilen makrofajlar, taligluseraz alfa ile *in vitro* olarak inkübe edilmiştir. Taligluseraz alfanın konsantrasyona bağlı alımı, bu türlerin hepsinde gözlenmiştir. Ayrıca, mannoz, %50 ile %90 arasında değişen bir alım inhibisyonu göstermiştir. Bu veriler, klinik olmayan toksikoloji programında (fare, sıçan, maymun ve tavşanlarda) kullanılan türlerin ilişkili olduğunu ve bu nedenle, güvenilirlik verilerinin insanlardaki potansiyel advers etki riskinin değerlendirilmesinde uygun görüldüğünü doğrulamıştır.

Klinik Çalışmalar

Çalışma demografik bilgileri ve çalışma tasarımı

Tablo 2 - Özel endikasyondaki klinik çalışmalar için hasta demografik bilgilerinin özeti

Çalışma No	Çalışma tasarımı	Dozaj, uygulama yolu ve süresi	Çalışma gönüllü sayısı (n = sayı)	Yaş ortalaması (Aralık)	Cinsiyet
PB-06-001 Temel Çalışma	Faz III, çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu, doz aralığı	2 haftada bir 30 ünite/kg, 2 haftada bir 60 ünite/kg IV infüzyon 38 hafta	16 (30 ünite/kg) 16 (60 ünite/kg)	36,2 (19-74)	Erkek ve Kadın
PB-06-002	Faz III, çok merkezli, açık etiketli	2 haftada bir önceki imigluseraz dozuna eşdeğer doz IV infüzyon 38 hafta	31	41,6 (6-66) yaş	Erkek ve Kadın
PB-06-003 PB-06-001 ve PB-06-002 için uzatma çalışması	PB-06-001: Çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu, değişen doz aralığı PB-06-002: Çok merkezli, açık etiketli	Önceki çalışmalar (PB-06-001 ve PB-06-002) ile aynı doz IV infüzyon 15 ila 30 ay	44 PB-06-001'den 12 (30 ünite/kg) PB-06-001'den 14 (60 ünite/kg) PB-06-002'den 18 (PB-06-002 bitimi ile aynı doz)	38,9 (24-74) yaş 35,6 (19-58) yaş 45,4 (18-66) yaş	Erkek ve Kadın
PB-06-005	Faz III, çok merkezli, randomize, çift kör	2 haftada bir 30 ünite/kg, 2 haftada bir 60 ünite/kg, IV infüzyon 12 ay	6 5	9,5 (3-14) yaş 6,6 (2-10) yaş	Erkek ve Kadın

PB-06-006	PB-06-005 veya PB-06-002'yi tamamlayan pediatrik hastalar için uzatılmış güvenilirlik ve etkililik	PB-06-005'i tamamlayanlar her 2 haftada bir 30 U/kg veya 60 U/kg'a randomize edildi PB-06-002'i tamamlayanlar önceki çalışmadaki gibi her 2 haftada bir aynı dozda devam etti 24 ay	15 (PB-06-005'ten 10 ve PB-06-002'den 5)	5 (3-11) yaş 5 (3-11) yaş 5 (6-16) yaş	Erkek ve Kadın
PB-06-007	PB-06-001 ve PB-06-003'ü tamamlayan önceden tedavi almamış erişkin hastalar için uzatılmış güvenilirlik ve etkililik	PB-06-001/PB 06-003'i tamamlayanlar her 2 haftada bir 30 U/kg veya 60 U/kg'a randomize edildi 21 ay	19	8 (36-77) yaş 9 (23-57) yaş 2 (38-39) yaş	Erkek ve Kadın

PB-06-004, Gaucher hastalığı olan hastalarda taligluseraz alfa'nın açık etiketli genişletilmiş erişim çalışmasıdır.

Klinik Çalışmalar

Tedaviye ilk ELELYSO ile başlanan Klinik Çalışmalar

19 Yaş ve Üzeri Hastalarda Klinik Çalışmalar

ELELYSO'nun güvenilirliği ve etkililiği, Tip 1 Gaucher hastalığı olan 31 erişkin hastada değerlendirildi. Çalışma, Gaucher hastalığına bağlı dalağı büyümüş (normalin > 8 katı) ve trombositopenisi (<120.000/mm³) olan hastalarda 9 aylık, çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmaydı. Başlangıçta 16 hastada karaciğer büyümesi ve 10 hastada anemi vardı. Hastaların hepsi ERT naifti. Ağır nörolojik semptomları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş aralığı 19-74 olup (ortalama yaş 36) %48'i erkekti. Hastalar iki haftada bir 30 ünite/kg (n=15) veya 60 ünite/kg (n=16) dozda ELELYO alacak şekilde randomize edildi. ELELYSO naif erişkin hastalarda önerilen dozaj her iki haftada bir 60 ünite/kg'dır. ELELYSO'nun her iki haftada bir 30 ünite/kg dozu tavsiye edilen bir doz değildir (Bkz. bölüm 4.2).

Tablo 3, ELELYSO ile 9 aylık tedaviden sonra klinik parametrelerdeki (dalak hacmi, karaciğer hacmi, trombosit sayısı ve hemoglobün) başlangıç değerleri ve ortalama (SD) değişiklikleri göstermektedir. Tüm klinik çalışmalar için karaciğer ve dalak hacimleri MRI ile ölçülmüş ve vücut ağırlık yüzdesi (%BW) ve normalinin katları (MN) olarak rapor edilmiştir. Primer sonlanım noktası olan dalak hacmindeki azalmada başlangıca göre gözlenen değişimin, tedavi edilmemiş Gaucher hastalığının doğal geçmişi ışığında klinik olarak anlamlı olduğu değerlendirilmiştir.

Tablo 3: ELELYSO ile Tedavisi Başlatılan (N=31) Tip 1 Gaucher Hastalığına Sahip Daha Önce Tedavi Edilmemiş Yetişkinlerde Başlangıçtan 9 Aya kadar Klinik Parametrelerdeki Ortalama (SS **) Değişiklikler

	Klinik Parametre	30 ünite/kg* (n=15) Ortalama (SS)	60 ünite/kg (n=16) Ortalama (SS)
Dalak Hacmi (%BW‡)	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 (MN#)	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 (%BW)	Başlangıç	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	9.Ay	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Değişim	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Karaciğer Hacmi (MN)	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 Sayımı (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	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Değişim	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

* ELELYSO naif erişkin hastalarda önerilen ELELYSO dozu, her iki haftada bir 60 ünite/kg'dır. Her iki haftada bir 30 ünite/kg ELELYSO tavsiye edilen bir doz değildir. (bkz. Bölüm4.2)

** SS = standart sapma

‡%BW = vücut ağırlığına göre yüzde

MN = normal katlar

Bu 9 aylık klinik çalışmadaki 31 hastanın 26'sı 24 aylık toplam tedavi süresi olan bir uzatma çalışmasında ELELYSO ile körlenmiş tedaviye devam etmiştir. Aşağıdaki veriler sırasıyla 30 ünite/kg (n=12) ve 60 ünite/kg (n=14) doz grubunda başlangıçtan 24. aya kadar klinik parametrelerdeki değişiklikleri göstermektedir: Ortalama (SS) dalak hacmi (%BW) 1,4 (0,6) ve 2,0 (2,0) azalmıştır, MN olarak 6,8 (3,0) ve 10,2 (9,8) azalmıştır; hemoglobini 1,3 (1,7) g/dL ve 2,4 (2,3) g/dL artmıştır; karaciğer hacmi (%BW) 1,1 (0,5) and 1,0 (0,7) azalmıştır, MN olarak 0,4 (0,2) ve 0,4 (0,3) azalmıştır ve trombosit sayısı 28.433 (31.996)/mm³ ve 72.029 (68.157)/mm³ artmıştır. ELELYSO ile 12 ay daha açık etiketli tedavi sürdüren 26 hastanın 23'ünde bu klinik parametrelerde gözlenen iyileşmenin stabil olarak devam ettiği gösterilmiştir.

16 Yaş ve Altı Hastalarda Klinik Çalışmalar

ELELYSO'nun güvenliliği ve etkililiği Tip 1 Gaucher hastalığı olan 9 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Çalışma, daha önceden tedavi edilmemiş hastalarda yapılan 12 aylık, çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmadır. Hastaların yaşları 2-13 arasında olup (ortalama yaş: 8,1), %67'si erkektir. Hastalar her iki haftada bir 30 ünite/kg (n=4) veya 60 ünite/kg (n=5) dozda ELELYSO alacak şekilde randomize edilmiştir. ELELYSO naif pediyatrik hastalarda önerilen ELELYSO dozu, her iki haftada bir 60 ünite/kg'dır. ELELYSO'nun her iki haftada bir 30 ünite/kg dozu tavsiye edilmemektedir (Bkz. bölüm 4.2).

Aşağıdaki veriler, 60 ünite/kg doz grubu (n=5) için başlangıçtan 12.aya kadar klinik parametrelerdeki değişiklikleri [medyan (Q1, Q3)] göstermektedir: dalak hacmi 18,4 (14,2, 35,1) MN'den 11,0 (8,3, 14,5) MN'ye düşmüştür; hemoglobini, 11,1 (9,2, 11,3) g/dL'den 11,7 (11,5, 12,9) g/dL'ye yükselmiştir; karaciğer hacmi, 2,1 (2,0, 2,3) MN'den 1,6 (1,5, 1,9) MN'ye düşmüştür; trombosit sayısı 80.000 (79.000, 87.000)/mm³'den 131.000 (119.000, 215.000)/mm³'e yükselmiştir.

12 aylık klinik çalışmadaki 9 pediyatrik hasta, toplam 24 aylık tedavi süresi olan bir uzatma çalışmasında ELELYSO ile körlenmiş tedaviye devam etti. Aşağıdaki veriler, 60 ünite/kg doz grubu (n=5) için başlangıçtan 24. aya kadar klinik parametrelerdeki değişiklikleri [medyan (Q1, Q3)] göstermektedir: dalak hacmi 19,0 (8,3, 41,2) MN düşmüş; hemoglobini 2,5 (1,9, 3,0) g/dL artmış; karaciğer hacmi 0,8 (0,6, 1,1) MN azalmış; ve trombosit sayısı 76.000 (67.000, 100.000)/mm³ artmıştır.

Tip 1 Gaucher hastalığı olan hastalara ek olarak, iki pediyatrik hastaya nöronopatik hastalık tanısı konulmuştur ve ilave olarak bir çocuk Tip 3 Gaucher hastalığına karakteristik bir genotipe sahiptir.

İmigluseraz Tedavisinden ELELYSO'ya Geçen Hastalardaki Klinik Çalışma

ELELYSO'nun güvenliliği ve etkililiği, imigluserazdan ELELYSO'ya geçen Tip 1 Gaucher hastalığı olan 31 hastada (26 erişkin ve 5 pediyatrik hasta) değerlendirildi. Çalışma; en az 2 yıl boyunca her iki haftada bir 9,5 ünite/kg ile 60 ünite/kg arasındaki dozlarda imigluseraz tedavisi alan hastalarda yapılan 9 aylık, çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir çalışmadır. Hastaların klinik olarak stabil olmaları ve çalışmaya dahil olmadan önce en az 6 ay haftada iki kez imigluserazın stabil bir dozunu alıyor olması gerekiyordu. Hastalar 6 ila 66 yaşları arasında (pediyatrik hastalar dahil ortalama 42 yaş) ve %55'i erkekti. İmigluseraz tedavisi durduruldu ve ELELYSO ile tedavi, her iki haftada bir, her bir hastanın imigluseraz dozu ile aynı birim ünite uygulandı. Gerekli olması halinde, klinik parametrelerin (yani; dalak hacmi, karaciğer hacmi, trombosit sayısı ve hemoglobini) stabilitesini korumak için, çalışma sırasında dozaj ayarına izin verilmiştir.

Ortalama (SS) organ volümleri ve hematolojik değerler 9 aylık ELELYSO tedavisi boyunca stabil kaldı. Başlangıçta dalak hacmi 5,2 (4,5) MN, karaciğer hacmi 1,0 (0,3) MN, trombosit sayısı 161,137 (73.387)/mm³ ve hemoglobini 13,5 (1,4) g/dL'yd. 9 aylık ELELYSO tedavisinden sonra; dalak hacmi 4,8 (4,6) MN, karaciğer hacmi 1,0 (0,2) MN, trombosit sayısı 161,167 (80.820)/mm³ ve hemoglobini 13,4 (1,5) g/dL'yd. ELELYSO dozu 31 hastanın 30'unda değişmeden kaldı. Bir

hastada 22. haftada 92.000/mm³ olan trombosit sayısı için 24. haftada doz artışı (9,5 ünite/kg'dan 19 ünite/kg'a) gerekti ve böylece 9.ayda trombosit sayısı 170.000/mm³'e yükseldi.

9 aylık klinik çalışmayı tamamlayan 26 erişkin hastanın 18'i açık etiketli uzatma çalışmasında 27 ay daha ELELYSO ile tedaviye devam etti (toplam tedavi 36 ay). Hastalar klinik parametrelerde (dalak hacmi, karaciğer hacmi, trombosit sayısı ve hemoglobün) stabiliteyi korudular; ancak yetişkin hastaların 18'inden sadece 10'u uzatma çalışmasında 27 aylık ELELYSO tedavisini tamamladı ve 36 ayda sadece 7 hastada dalak ve karaciğer hacimleri değerlendirildi.

9 aylık klinik çalışmada yer alan ve ELELYSO ile ek olarak 24 ay boyunca açık etiketli tedaviye devam eden 5 pediyatrik hasta bu klinik parametrelerde stabilite gösterdi.

Geriyatrik popülasyon

Taligluseraz alfa klinik çalışmalarına genç gönüllülerden farklı yanıt verip vermediklerini belirleyebilmek için yeterli sayıda 65 yaş ve üzeri gönüllü dahil edilmemiştir.

Nöronopatik Gaucher Hastalığı:

Uzun süredir devam eden okülomotor sinir felci dışında ciddi nörolojik semptomları olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. İki çocuk hastaya nöronopatik hastalık tanısı konulmuş ve bir diğer çocukta Tip 3 Gaucher hastalığı genotip özellikleri izlenmiştir.

Karşılaştırmalı Biyoyararlanım Çalışmaları

Taligluseraz alfa, IV infüzyon yoluyla uygulanır ve uygulanan ilacın %100'ü anında dolaşıma geçer, bu nedenle biyoyararlanım çalışmaları bu ilaç için geçerli değildir.

Anti-ilaç Antikoru ve Etkililik

Anti-taligluseraz alfa antikoru gelişimi ve potansiyel klinik sekellerinin analizleri, klinik geliştirme veritabanı kullanılarak yapılmıştır. Gönüllü antikor durumu ve FK arasında karşılıklı bir ilişki gözlenmemiştir. Klinik parametrelerde anti-ilaç antikor durumunda iyileşme görülmüş olsa da, dört ana klinik parametre gönüllü antikor durumu ile tutarlı bir ilişki göstermediğinden anti-ilaç antikorunun (ADA) terapötik yanıt ile ilişkisi açık değildir. Klinik olarak yönetilebilir olmasına rağmen, tam nedensellik, birleştirilmiş, immün aracılı tip 1 aşırı duyarlılık olayları, tedaviye bağlı anti-ilaç antikor (ADA) olan kişilerde daha sık meydana gelmiştir. Ancak, veritabanı boyutunun sınırlı olması nedeniyle, gönüllü antikor durumu ve aşırı duyarlılık reaksiyonu riski arasında açık bir ilişki kurulmamıştır.

Nötralize Edici Antikoru Etkililik Değerlendirmesi

Beş hasta (3 daha önce tedavi edilmemiş yetişkin hasta, bir geçiş yapan yetişkin hasta ve bir daha önce tedavi edilmemiş pediyatrik hasta) in vitro bir enzim inhibisyon testinde nötralize edici aktivite açısından pozitif olarak saptanmış ve hücre bazlı bir testte negatif olarak bulunmuştur. Bu bulguların klinik anlamı şu an bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Yetişkin Popülasyon

ELELYSO'nun farmakokinetiği, 6 sağlıklı gönüllüde ve 31 Gaucher hastasında çalışılmıştır. İnfüzyon hızlarının iki çalışma arasında farklı olduğu göz önüne alındığında, maruziyetlerin Gaucher hastalarında sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olduğu görülmüştür.

30 ya da 60 ünite/kg (n=29) ile tedavi edilen Gaucher hastalarında, farmakokinetik ilk doz ile birlikte ve 38. haftada tespit belirlenmiştir.

Çalışılan dozlarda, taligluseraz alfanın farmakokinetiğinin doz orantısal olmadığı tespit edilmiştir.

1. haftadan 38. haftaya kadar olan sürede taligluseraz alfa farmakokinetiğinde 30 veya 60 ünite/kg tekrarlanan dozlarda hiçbir anlamlı birikim veya değişiklik gözlenmemiştir.

Sınırlı verilere dayanarak, bu çalışmada erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı farmakokinetik farklılıklar bulunmamıştır.

Pediyatrik Popülasyon

Taligluseraz alfanın farmakokinetiği, ELELYSO ile 10 ila 27 ay tedavi gören, 4 ila 17 yaş arasındaki Tip 1 Gaucher hastalığı olan 9 pediyatrik hastada değerlendirildi. Bu 9 hastadan 6'sı daha önce tedavi görmemiş, 3'ü ise imigluserazdan geçiş yapmıştır. Hem 30 ünite/kg hem de 60 ünite/kg doz grubundaki pediyatrik hastalarda klirens değerleri, yetişkin hastalardakine benzerdi. Pediyatrik hastalarda EAA değerleri; taligluseraz alfa'nın ağırlığa dayalı dozlaması ve pediyatrik hastalarda daha düşük vücut ağırlıkları nedeniyle yetişkin hastalardaki EAA değerlerinden daha düşüktür.

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Medyan sistemik klirens (CL) değerleri, 30 ve 60 ünite/kg için sırasıyla yaklaşık 30,5 l/saat ve 18,5 l/saat olmuştur.

Eliminasyon:

İnfüzyonun sonunda, taligluseraz alfa serum konsantrasyonları, her iki doz grubunda 18,9 ile 28,7 dakikalık bir medyan terminal yarılanma ömrü ile hızla düşmüştür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Taligluseraz alfanın farmakokinetiğinin çalışılan dozlarda, doz ile orantılı artıştan daha büyük maruziyet ile doğrusal olmadığı görülmüştür.

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

	Pediyatrik hastalar (N=9) Medyan (Oran)		38. haftada yetişkin hastalar (N=29) Medyan (Oran)	
	30 ünite/kg n=5	60 units/kg n=4	30 ünite/kg 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, 71,0)	28,6 (16,5, 50,4)	72,5 (51,5, 99,5)	73,5 (58,5, 87,0) ^a
EAA _{0-∞} (ng*sa/mL) ^b	1416 (535, 1969)	2984 (1606, 4273)	2007 (1007, 10092)	6459 (2548, 21020) ^a
T _{1/2} (dak)	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/sa)	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 Değerler ng/mL olarak göstereilen konsantrasyon verilerinden elde edilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlilik 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.

Taligluseraz alfanın güvenliliğini belirlemeye yönelik klinik olmayan toksikoloji çalışmaları, fare ve maymunlarda yapılan tek doz toksisite çalışmalarını, marmoset ve sinomolgus maymunlarında yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarını ve sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarını kapsamıştır. Bu çalışmalarda, taligluseraz alfa dozu amaçlanan klinik yol olan IV uygulaması ile verilmiştir.

Tek doz toksisitesi:

1,8, 9 ya da 18 mg/kg doz seviyelerinde erkek ve dişi farelere yapılan tek taligluseraz alfa İV bolus enjeksiyonu, mortaliteye ve test maddesi ile ilişkili klinik bulgulara yol açmamıştır. Vücut ağırlığı üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Brüt nekropside hiçbir kayda değer bulguya rastlanmamıştır. 18 mg/kg doz seviyesinde sistemik toksisitenin olmadığı, klinik karaciğer, böbrek ve dalak patolojisi ve istopatolojisi için genişletilmiş değerlendirmeler ile birlikte farelerde yapılan ikinci bir (GLP uyumlu olmayan) çalışmayla doğrulanmıştır.

Tekrarlı doz toksisitesi:

Maymunlarda mg/m² bazında maksimum klinik taligluseraz alfa (60 ünite/kg) dozunun 5 katı doz seviyesine kadar ve ayda iki doz ile 39 haftalık bir süreye kadar tekrarlı doz çalışmaları yapılmıştır. İkinci rejim, önerilen klinik tedavi rejimine benzerlik göstermiş ve kronik endikasyonu dikkate almıştır. Taligluseraz alfa ile yapılan tekrarlı doz çalışmaları, yaşa bağlı gelişmeye tabi hedef organlarda hiçbir endikasyon ortaya koymamıştır. Tekrarlı doz çalışmaları, lokal tolerans ve immünojenisite değerlendirmelerini de kapsamıştır.

Karsinojenisite ve Genotoksisite:

Genotoksisite ve karsinojenisite çalışmaları, ICH S6 Kılavuzuna istinaden taligluseraz alfa için gerekli görülmemiştir. Buna ek olarak, sahip olduğu protein niteliği, iyi anlaşılabilir farmakolojik etki mekanizması, 39 haftalık toksisite çalışmasından elde edilen veriler ve Gaucher hastalığındaki klinik ERT geçmişi temelinde, karsinojenisite endişesine ilişkin hiçbir neden bulunmamıştır.

Üreme ve Gelişim Toksisitesi:

Taligluseraz alfanın üreme ve gelişim potansiyelini değerlendirmek amacıyla, sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmalarıyla birlikte bir sıçan doğurganlık ve erken embriyonik gelişim çalışması yapılmıştır.

Sıçan doğurganlık ve erken embriyonik gelişim çalışmasında, erkek ve dişi sıçanlara her 3 veya 4 günde bir yavaş bolus enjeksiyonu ile 11 veya 55 mg/kg doz seviyelerinde taligluseraz alfa verilmiştir. Taligluseraz alfa, doğurganlık veya üreme performans endekslerini etkilememiştir. 55 mg/kg/doz seviyesinde doz sonrası 30 ila 90 dakika boyunca yapılan tek gözlem, kol ve bacaklarda/patilerde şişme ve/veya yüz veya ağızda şişme olmuştur.

NOAEL, üreme toksisitesinde 55 mg/kg/doz ve parental toksisitede 11 mg/kg/doz olarak belirlenmiştir.

Embriyo-fetal gelişim çalışmaları, sıçanlarda ve tavşanlarda yapılmıştır. Gebe farelere yavaş bolus enjeksiyonu ile 11 veya 55 mg/kg doz seviyelerinde taligluseraz alfa verilmiştir. NOAEL, gebe

sıçanlarda gelişim toksisitesi için en az 55 mg/kg/doz ve maternal toksisite için 11 mg/kg/doz olarak belirlenmiştir. Gebe farelere yavaş bolus enjeksiyonu ile 5,6 veya 27,8 mg/kg doz seviyelerinde taligluseraz alfa verilmiştir. Sıçanlarda, maternal etkiler, özellikle 55 mg/kg/doz seviyesindeki tedavi günlerinde görülen (dozlar arasında düzelen kol ve bacaklarda/patilerde şişme ve/veya yüz veya ağızda şişme gibi) klinik bulgular ile sınırlı kalmıştır. Sıçanlarda hiçbir test maddesi ile ilişkili maternal etki kaydedilmemiştir. NOAEL, gebe sıçanlarda hem gelişim hem de maternal toksisite için en az 27,8 mg/kg/doz olarak belirlenmiştir.

Bu iki embriyo fetal gelişim çalışmasından elde edilen NOAEL değerleri, önerilen maksimum 66 mg/m² (60 ünite/kg eşdeğeri) insan dozunun 5 katına karşılık gelmektedir.

Lokal tolerans:

Tekrarlı doz çalışmalarında lokal enjeksiyon yerinde değişiklikler kaydedilmiştir. Enjeksiyon yerinde başta hemoraji ve inflamasyon gibi mikroskopik değişimler meydana gelmiştir.

Diğer toksisite:

Olası bağışıklık etkilerini değerlendirmek amacıyla, 4 haftalık marmoset maymun çalışmasında, 4 haftalık sinomolgus maymun çalışmasında ve 39 haftalık sinomolgus maymun çalışmasında antikor değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu çalışmalardan herhangi birinde tespit edilen antikorların hiçbiri nötralize edici bulunmamıştır. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında gözlenen antikor yanıtı paterni, taligluseraz alfanın immünojenisite açısından düşük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Doz, cinsiyet ve tedaviye yanıt süreleri arasında hiçbir tutarlılık bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat (tribazik dihidrat olarak)
Polisorbat 80 (E433)
Mannitol (E 421)
Sitrik asit, anhidrus (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından bu ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılarak alınmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

ELELYSO'nun raf ömrü, 2-8 °C saklama koşullarında, ışıktan koruyarak 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize toz içeren flakon:

ELELYSO'yu 2° - 8°C'de saklayın ve flakonları ışıktan koruyun.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş infüzyon çözeltisi:

Sulandırdıktan sonra flakon derhal seyreltin.

Sulandırılan çözelti, ışıktan korunması şartıyla oda sıcaklığında 12 saate kadar VEYA 2° C ile 8°C'de 24 saate kadar saklanabilir. Seyreltilmiş çözelti, ışıktan korunması şartıyla 2° 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy/İstanbul
Tel: 0212 310 70 00
Faks: 0212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

2017/876

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 20/11/2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ