SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Elelyso®, 200 jedinica, prašak za rastvor za infuziju

INN: taligluceraza alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 jedinica* taligluceraze alfa**.

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

* Jedinica enzima se definiše kao količina enzima koja katalizuje hidrolizu jednog mikromola sintetičkog supstrata para-nitrofenol-beta-D-glukopiranozida (pNP-Glc) po minutu na 37 ºC.
** Taligluceraza alfa je rekombinantni oblik humane glukocerebrozidaze eksprimiran na genetski modifikovanim ćelijama šargarepe u suspenziji, koji predstavlja prirodni nosač terminalnih manoznih struktura koji se vezuju za ciljne makrofage.

Pomoćne supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna bočica sadrži 0,3 mmol natrijuma.
Jedna bočica sadrži 0,56 mg polisorbata 80.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.
Prašak: prašak bele do skoro bele boje koji može biti u obliku kolača.
Rekonstituisani rastvor: bistar, bezbojan rastvor bez prisustva vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Elelyso je indikovan za terapiju pacijenata uzrasta 4 godine i starijih sa potvrđenom dijagnozom Gošeove bolesti tipa 1.

4.2. Doziranje i način primene

Preporuke pre započinjanja terapije lekom Elelyso

Primena leka Elelyso treba da bude pod nadzorom zdravstvenog radnika sa iskustvom u lečenju reakcija preosetljivosti, uključujući anafilaksu (videti odeljak 4.4).

Primenu leka Elelyso započeti u zdravstvenoj ustanovi sa dostupnim sistemima za odgovarajuće medicinsko praćenje i medicinsku podršku, uključujući pristup opremi za kardiopulmonalnu reanimaciju (videti odeljak 4.4).

Potrebno je razmotriti primenu antihistaminika i/ili kortikosteroida pre primene leka Elelyso, kako bi se smanjio rizik od pojave reakcija preosetljivosti (videti odeljak 4.4).

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

Pacijenti koji prethodno nisu primali terapiju
Preporučena doza leka Elelyso za enzimsku supstitucionu terapiju je 60 jedinica/kg (na osnovu stvarne telesne mase) svake druge nedelje, koja se primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 60-120 minuta.

Pacijenti koji se prevode sa terapije imiglucerazom

Ukoliko je prihvatljivo da se pacijent prevede sa stabilne terapije imiglucerazom na lek Elelyso, tada terapiju lekom Elelyso treba započeti putem intravenske infuzije (u trajanju od 60 - 120 minuta) u dozi koja je ista kao doza imigluceraze u jedinicama/kg, a nakon toga nastaviti sa primenom leka Elelyso svake druge nedelje. Prilagođavanje doze treba vršiti na osnovu postizanja, odnosno održavanja terapijskih ciljeva kod svakog pacijenta pojedinačno.

Starije osobe (≥65 godina starosti)

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

Pedijatrijska populacija

Dokazana je bezbednost i efikasnost primene leka Elelyso kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 4 godine i starijih sa potvrđenom dijagnozom Gošeove bolesti tipa 1. Primena leka Elelyso u ovoj indikaciji je potvrđena podacima dobijenim iz odgovarajućih kontrolisanih ispitivanja leka Elelyso kod odraslih, sa dodatnim farmakodinamskim podacima kod 5 pedijatrijskih pacijenata i farmakokinetičkim podacima kod 9 pedijatrijskih pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 5.1 i 5.2). Podaci dobijeni iz studija sprovedenih kod 14 pedijatrijskih pacijenata uključeni su u procenu bezbednosti (videti odeljak 4.8). Bezbednost i efikasnost primene leka Elelyso kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 4 godine nije utvrđena.

Način primene

Lek Elelyso se, nakon rekonstitucije i razblaženja, primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 60 do 120 minuta, u zavisnosti od individualne podnošljivosti od strane pacijenta (videti odeljak 4.4). Rekonstituciju, razblaženje i primenu leka Elelyso treba sprovoditi pod nadzorom zdravstvenog radnika.

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

Nakon rekonstitucije i razblaženja, lek se primenjuje putem intravenske infuzije tokom minimum 60 minuta i filtrira kroz linijski filter od 0,2 mikrometra koji slabo vezuje proteine.

- Za pedijatrijske pacijente čija je telesna masa manja od 30 kg (na osnovu stvarne telesne mase): Brzina infuzije treba da iznosi 1 ml/min.
- Za pedijatrijske pacijente čija je telesna masa veća ili jednaka 30 kg (na osnovu stvarne telesne mase): Početna brzina infuzije treba da iznosi 1 ml/min. Nakon što se utvrdi podnošljivost leka Elelyso brzina infuzije se može povećati maksimalno na 2 ml/min.
- Za odrasle pacijente: Početna brzina infuzije treba da iznosi 1,2 ml/min. Nakon što se utvrdi podnošljivost leka Elelyso, brzina infuzije se može povećati maksimalno na 2,2 ml/min.

Primena infuzije leka Elelyso u kućnim uslovima se može razmotriti kod pacijenata koji su tokom nekoliko prethodnih meseci dobro podnosili infuzije. Odluka da se pacijent prebaci na primenu infuzije kod kuće sme se doneti tek nakon procene i preporuke ordinirajućeg lekara specijaliste. Za primenu infuzije leka Elelyso u kućnim uslovima, pacijent ili negovatelj moraju prethodno proći obuku koju u kliničkom okruženju sprovodi zdravstveni radnik. Pacijent ili negovatelj moraju biti

upućeni u tehniku primene infuzije i vođenje dnevnika lečenja. Pacijenti kod kojih se tokom primanja infuzije jave neželjena dejstva, moraju odmah prekinuti primenu infuzije i potražiti pomoć zdravstvenog radnika. Sledeće infuzije će možda morati da se primenjuju u kliničkom okruženju. Kad se infuzija primenjuje kod kuće, doza i brzina moraju biti konstantne i ne smeju se menjati bez nadzora zdravstvenog radnika.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

UPOZORENJE: REAKCIJE PREOSETLJIVOSTI, UKLJUČUJUĆI ANAFILAKSU

Kod pacijenata koji primaju enzimsku supstitucionu terapiju javile su se životno ugrožavajuće reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu. Anafilaksa se javila tokom započinjanja enzimske supstitucione terapije, kao i posle duže primene terapije.

Primenu leka Elelyso započeti u zdravstvenoj ustanovi sa dostupnim sistemima za odgovarajuće medicinsko praćenje i medicinsku podršku, uključujući pristup opremi za kardiopulmonalnu reanimaciju.

Ukoliko se javi teška reakcija preosetljivosti (npr. anafilaksa), prekinuti primenu leka Elelyso i odmah započeti odgovarajuću medicinsku terapiju, uključujući primenu adrenalina.

Informišite pacijente o simptomima životno ugrožavajućih reakcija preosetljivosti, uključujući anafilaksu i uputite ih da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko im se jave ti simptomi (videti odeljak 4.4).

Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaksu

Kod pacijenata koji su lečeni enzimskom supstitucionom terapijom, uključujući lek Elelyso, javile su se životno ugrožavajuće reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu. U kliničkim ispitivanjima (kod ovih pacijenta nije se rutinski sprovodila premedikacija antihistaminicima i/ili kortikosteroidima pre primene infuzije leka Elelyso):

- kod 2 od 72 pacijenta (3%) koja su primala terapiju lekom Elelyso javili su se znaci i simptomi anafilakse koji su obuhvatali urtikariju, hipotenziju, nalete vrućine, zviždanje u grudima, stezanje u grudima, mučninu, povraćanje i vrtoglavicu. Ove reakcije su se javile tokom primene infuzije leka Elelyso.

- kod 21 od 72 pacijenta (29%) koja su primala terapiju lekom Elelyso javile su se reakcije preosetljivosti, uključujući i 2 pacijenta kod kojih su se javili znaci i simptomi anafilakse. Znaci i simptomi ovih reakcija preosetljivosti su obuhvatali pruritis, angioedem, nalete vrućine, eritem, osip, mučninu, povraćanje, kašalj, stezanje u grudima i iritaciju grla. Ove reakcije su se javile u toku primanja infuzije leka Elelyso, kao i u periodu od 3 sata nakon početka primene infuzije (videti odeljak 4.8).

Anafilaksa se javila tokom započinjanja enzimske supstitucione terapije, kao i posle duže primene terapije. Primena leka Elelyso treba da bude pod nadzorom zdravstvenog radnika sa iskustvom u lečenju reakcija preosetljivosti, uključujući anafilaksu. Primenu leka Elelyso započeti u zdravstvenoj ustanovi sa dostupnim sistemima za odgovarajuće medicinsko praćenje i medicinsku podršku, uključujući pristup opremi za kardiopulmonalnu reanimaciju. Pacijenta treba pažljivo pratiti tokom i nakon svake infuzije.

Učestalost reakcija preosetljivosti bila je generalno veća kod pacijenata lečenih lekom Elelyso kod kojih su se razvila antitela na taliglucerazu alfa (antitela na lek [engl. *anti-drug antibodies*, ADA]) u poređenju sa pacijentima kod kojih se nisu razvila ADA (videti odeljak 4.8). Potrebno je pažljivo pratiti reakcije preosetljivosti kod pacijenata kod kojih se razviju ADA.

Lečenje reakcija preosetljivosti treba da se zasniva na težini reakcije, a obuhvata smanjenje brzine ili privremeni prekid primene infuzije i/ili primenu antihistaminika, antipiretika, i/ili kortikosteroida kod blagih reakcija. Kako bi se smanjio rizik od pojave reakcija preosetljivosti treba razmotriti premedikaciju antihistaminicima i/ili kortikosteroidima. Ukoliko se pojavi teška reakcija preosetljivosti (npr. anafilaksa), prekinuti primenu leka Elelyso i odmah započeti odgovarajuću medicinsku terapiju, uključujući primenu adrenalina.

Pacijente treba upoznati sa simptomima životno ugrožavajućih reakcija preosetljivosti, uključujući anafilaksu i uputiti ih da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko se simptomi jave.

Kod pacijenata koji su imali tešku reakciju preosetljivosti na lek Elelyso treba proceniti odnos rizika i koristi ponovne primene leka Elelyso. Ponovna primena leka zahteva oprez (videti odeljak 4.8).

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

Pomoćne supstance

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

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

Ovaj lek sadrži polisorbata 80 (videti odeljak 2). Polisorbati mogu da izazovu alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije leka Elelyso sa drugim lekovima nisu ispitivane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci, uključujući podatke iz registra pacijenata i izveštaja farmakovigilance, nisu ukazali na postojanje rizika povezanog sa primenom leka od velikih urođenih mana, pobačaja ili drugih neželjenih ishoda po majku ili fetus kod trudnica koje su bile izložene leku Elelyso. Dodatno, postoje rizici koji su povezani sa nelečenom simptomatskom Gošeovom bolešću tipa 1 kod trudnica (videti u nastavku odeljak *Materinski i/ili embriofetalni rizik vezan za bolest*). U reproduktivnim ispitivanjima primene taligluceraze alfa na životinjama, koje su vršene na skotnim pacovima i skotnim kunićima primenom intravenskih doza koje su i do 5 puta veće od preporučene doze za ljude, nije bilo dokaza o embriofetalnoj toksičnosti. Nema podataka o osnovnom riziku od velikih urođenih mana i pobačaja za indikovanu populaciju. U opštoj populaciji Sjedinjenih Američkih Država, procenjeni osnovni rizik od velikih urođenih mana i pobačaja u klinički prepoznatim trudnoćama je 2 do 4% odnosno 15 do 20%.

Materinski i/ili embriofetalni rizik vezan za bolest

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

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

Dojenje

Nema podataka o prisustvu taligluceraze alfa u majčinom mleku ili dejstvu taligluceraze alfa na proizvodnju mleka. Na osnovu podataka o dojenju iz registra pacijenata, nisu identifikovane neželjene reakcije kod odojčadi koja su bila izložena taliglucerazi alfa tokom dojenja. Potrebno je razmotriti koristi dojenja za razvoj i zdravlje zajedno sa kliničkom potrebom majke za lekom Elelyso i svim potencijalnim neželjenim dejstvima na dojeno dete, koja potiču od leka Elelyso ili postojećeg oboljenja majke.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja

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

Neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima leka Elelyso kao početne terapije

Kliničko ispitivanje kod odraslih pacijenata

Bezbednost primene leka Elelyso u dozama od 30 jedinica/kg (n=16) (50% od preporučene doze) (videti odeljak 4.2) ili 60 jedinica/kg (n=16) putem intravenske infuzije svake druge nedelje procenjena je kod 32 odrasla pacijenta koja prethodno nisu primala terapiju (starosti od 19 do 74 godine) obolelih od Gošeove bolesti tipa 1 tokom dvostruko-slepog randomizovanog kliničkog ispitivanja u trajanju od 9 meseci (Studija 1) (videti odeljak 5.1). U Tabeli 1 su prikazane neželjene reakcije koje su prijavljene kod ovih pacijenata koji su lečeni lekom Elelyso.

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

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

Kliničko ispitivanje kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 16 godina i mlađih

Bezbednost primene leka Elelyso u dozama od 30 jedinica/kg (n=4) (50% od preporučene doze) (videti odeljak 4.2) ili 60 jedinica/kg (n=5) putem intravenske infuzije svake druge nedelje procenjena je kod 9 pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju (uzrasta od 2 do 13 godina) obolelih od Gošeove bolesti tipa 1 tokom randomizovanog kliničkog ispitivanja u trajanju od 12 meseci (Studija 2) (videti odeljak 5.1).

Najčešća neželjena reakcija (≥10%) je bila povraćanje, koje se javilo kod 4 od 9 pacijenata. Kod dva pacijenta su se javile reakcije preosetljivosti, jedan pacijent je imao obilno povraćanje i gastrointestinalno zapaljenje, a jedan pacijent je imao blagu iritaciju grla i nelagodnost u grudnom košu. Oba pacijenta su imala dobar terapijski odgovor na lečenje antihistaminicima i nastavila su lečenje lekom Elelyso.

Neželjene reakcije u kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji su prevedeni sa terapije imiglucerazom na terapiju lekom Elelyso

Bezbednost primene leka Elelyso procenjena je kod 31 pacijenta (26 odraslih i 5 pedijatrijskih pacijenata), uzrasta od 6 do 66 godina obolelih od Gošeove bolesti tipa 1, koji su prethodno bili na terapiji imiglucerazom najmanje 2 godine (Studija 3). Lek Elelyso je primenjivan intravenski svake druge nedelje tokom 9 meseci, a svaki pacijent je primao onaj broj jedinica koji je jednak prethodnoj dozi imigluceraze za tog pacijenta. U Tabeli 2 su navedene neželjene reakcije koje su prijavljene kod ovih pacijenata lečenih lekom Elelyso.

Tabela 2: Neželjene reakcije kod ≥10% pacijenata lečenih lekom Elelyso koji su prevedeni sa terapije imiglucerazom na terapiju lekom Elelyso (posle 9 meseci terapije)

Neželjena reakcija	**Odrasli i pedijatrijski pacijenti koji su prevedeni sa terapije imiglucerazom (N=31) n (%)**
Artralgija	4 (13)
Glavobolja	4 (13)
Bol u ekstremitetima	3 (10)

Imunogenost: neželjene reakcije povezane sa antitelima na lek

U Studijama 1, 2 i 3 procenjivana je enzimska supstituciona terapija (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT) lekom Elelyso kod prethodno nelečenih odraslih pacijenata i kod odraslih pacijenata koji su prethodno lečeni ERT, kao i kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju Gošeovu bolest (videti odeljak 5.1). Kod pacijenata sa Gošeovom bolešću tip 1 reakcije preosetljivosti su se javile kod 36% (9/25) pacijenata koji su primali lek Elelyso i koji su razvili ADA tokom terapije i kod 15% (6/41) pacijenata koji su primali lek Elelyso i kod kojih se nisu razvila ADA tokom terapije (videte odeljke 4.4 i 5.1). Od 9 pacijenata koji su lečeni lekom Elelyso, kod kojih su se razvila ADA i koji su imali reakcije preosetljivosti, 2 pacijenta su imala anafilaksu i 1 dodatni pacijent je obustavio primenu leka Elelyso zbog reakcija preosetljivosti.

Pedijatrijska populacija

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

Neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda

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

- Gastrointestinalni poremećaji: Povraćanje, dijareja
- Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: Zamor
- Poremećaji imunskog sistema: Anafilaksa (videti odeljak 4.4), imunoposredovana fiksna kožna reakcija na lek tipa III.
- Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: Bol u leđima

Obavestite pacijente i osobe koje se o njima brinu da se tokom terapije lekom Elelyso mogu javiti životno ugrožavajuće reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu.

Pacijente i osobe koje se o njima brinu treba obavestiti da se anafilaksa može javiti tokom započinjanja enzimske supstitucione terapije, kao i posle duže primene terapije.

Pacijente i osobe koje se o njima brinu treba upoznati sa simptomima životno ugrožavajućih reakcija preosetljivosti, uključujući anafilaksu i uputiti ih da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko se ti simptomi jave (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema iskustva u vezi sa predoziranjem taliglucerazom alfa.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: A16AB11

Taligluceraza alfa je hidrolitički lizozomni glukocerebrozid – specifični enzim koji se proizvodi primenom rekombinantne DNK tehnologije uz korišćenje kulture biljnih ćelija (šargarepe). Taligluceraza alfa je monomerni glikoprotein koji sadrži 4 N-povezana mesta glikolizacije (kDa = 60,8). Taligluceraza alfa se razlikuje od prirodne humane glukocerebrozidaze za dve aminokiseline na N terminalnom lancu i do 7 aminokiselina na C terminalnom lancu. Taligluceraza alfa je glikozilirani protein koji na mestima glikozilacije sadrži oligosaharidne lance koji na svojim krajevima imaju šećer manozu. Ove oligosaharidne lance taligluceraze alfa koji na svojim krajevima imaju manozu

specifično prepoznaju endocitni ugljenohidratni receptori na makrofagama, ćelijama koje akumuliraju lipide kod Gošeove bolesti.

Mehanizam dejstva

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

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

Klinička efikasnost i bezbednost

Kliničko ispitivanje leka Elelyso kao početne terapije

Klinička ispitivanja kod odraslih pacijenata

Bezbednost i efikasnost primene leka Elelyso je procenjivana kod 31 odraslog pacijenta obolelog od Gošeove bolesti tipa 1 sa uvećanom slezinom usled bolesti (>8 puta u odnosu na uobičajenu veličinu) i trombocitopenijom (<120000/mm^3) u okviru multicentričnog, dvostruko slepog, randomizovanog ispitivanja u trajanju od 9 meseci (Studija 1). Šesnaest pacijenata je imalo uvećanu jetru, a deset pacijenata je imalo anemiju pre uključenja u studiju. Nijedan od pacijenata nije prethodno primao enzimsku supstitucionu terapiju (ERT). Pacijenti sa teškim neurološkim simptomima su bili isključeni iz ispitivanja.

Pacijenti su bili randomizovani da primaju lek Elelyso intravenski u dozi od 30 jedinica/kg (n=15) (50% od preporučene doze) ili 60 jedinica/kg (n=16) (preporučena doza) svake druge nedelje (videti odeljak 4.2). Nakon 9 meseci, 26 od 31 pacijenta je nastavilo učešće u slepom dugoročnom produžetku studije u ukupnom trajanju od 24 meseca, pri istom režimu doziranja svake druge nedelje. Dvadeset tri od tih 26 pacijenata je dalje nastavilo da prima lek Elelyso (30 ili 60 jedinica/kg intravenski svake druge nedelje) u otvorenom produžetku studije još dodatnih 12 meseci (ukupno trajanje terapije lekom Elelyso je bilo 36 meseci).

Demografske karakteristike pacijenata koji su uključeni u studiju
U Studiji 1 pacijenti su bili starosti od 19 do 74 godina (prosečna starost 36 godina), 48% su bili muškarci, 97% su bili pripadnici bele rase, od toga su 29% bili Latino/Hispano, a 71% nisu bili Latino/Hispano.

Rezultati efikasnosti
Tabela 3 pokazuje početne vrednosti i srednje vrednosti promene kliničkih parametara (standardna devijacija; engl. *standard deviation*, SD) koje se odnose na veličinu slezine, veličinu jetre, broj trombocita i vrednost hemoglobina posle 9 meseci terapije lekom Elelyso u okviru Studije 1. Veličina jetre i slezine merena je magnetnom rezonancom (MRI) i prikazana je kao udeo u telesnoj masi - %BW (engl. *body weight*, BW), odnosno koliko puta je vrednost povećana u odnosu na uobičajenu veličinu (engl. *multiples of normal*, MN). Uočeno smanjenje veličine slezine (primarni parametar praćenja) u odnosu na početne vrednosti smatrano je klinički značajnim imajući u vidu prirodni tok nelečene Gošeove bolesti.

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

	Klinički parametar	Elelyso 30 jedinica/kg* (n=15) Srednja vrednost (SD)	Elelyso 60 jedinica/kg (n=16) Srednja vrednost (SD)
Veličina slezine (%BW♮)	Na početku	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	9. mesec	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Promena	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Veličina slezine (MN♯)	Na početku	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	9. mesec	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Promena	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Veličina jetre (%BW)	Na početku	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	9. mesec	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Promena	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Veličina jetre (MN)	Na početku	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	9. mesec	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Promena	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Broj trombocita (mm^3)	Na početku	75 320 (40 861)	65 038 (28 668)
	9. mesec	86 747 (50 989)	106 531 (53 212)
	Promena	11 427 (20 214)	41 494 (47 063)
Hemoglobin (g/dl)	Na početku	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	9. mesec	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Promena	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

* Preporučena doza leka Elelyso kod odraslih pacijenata koji prethodo nisu primali terapiju je 60 jedinica/kg svake druge nedelje. Doza leka Elelyso od 30 jedinica/kg nije preporučena doza (videti odeljak 4.2).
** *SD = standardna devijacija*
♮ *%BW = udeo u telesnoj masi*
♯ *MN = povećanje u odnosu na uobičejenu veličinu*

Sledeći podaci predstavljaju promene kliničkih parametara od početka ispitivanja do 24. meseca (uključujući početni period od 9 meseci i prvi produžetak studije od 15 meseci) za grupe koje su primale dozu od 30 jedinica/kg (n=12) (50% od preporučene doze) i 60 jedinica/kg (n=14) (preporučena doza) (videti odeljak 4.2), redom: srednja vrednost (SD) veličine slezine (%BW) se smanjila za 1,4 (0,6) odnosno 2,0 (2,0), u MN za 6,8 (3,0) odnosno 10,2 (9,8); srednja vrednost (SD) hemoglobina se povećala za 1,3 (1,7) g/dl odnosno 2,4 (2,3) g/dl; srednja vrednost (SD) veličine jetre (%BW) se smanjila za 1,1 (0,6) odnosno 1,0 (0,7), u MN za 0,4 (0,2) i 0,4 (0,3); a srednja vrednost (SD) broja trombocita se povećala za 28433 (31996)/mm^3 odnosno 72029 (68157)/mm^3. Stabilne vrednosti ovih kliničkih parametara primećene su kod 23 od 26 pacijenata koji su nastavili terapiju lekom Elelyso u toku dodatnih 12 meseci kliničkog ispitivanja otvorenog tipa.

Klinička ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 16 godina i mlađih

Bezbednost i efikasnost primene leka Elelyso je procenjivana kod 9 pedijatrijskih pacijenata obolelih od Gošeove bolesti tipa 1 koji prethodno nisu primali terapiju u okviru multicentričnog, dvostruko slepog, randomizovanog ispitivanja u trajanju od 12 meseci (Studija 2). Pacijenti su bili randomizovani da primaju lek Elelyso intravenski u dozi od 30 jedinica/kg (n=4) (50% od preporučene doze) ili 60 jedinica/kg (n=5) (preporučena doza) svake druge nedelje (videti odeljak 4.2). Nakon 12 meseci svih 9 pacijenata je nastavilo učešće u slepom dugoročnom produžetku studije u ukupnom trajanju od 24 meseca, pri istom režimu doziranja svake druge nedelje.

Demografske karakteristike pacijenata koji su uključeni u studiju
U Studiji 2 pacijenti su bili starosti 2 do 13 godina (prosečna starost 8,1 godinu), 67% su bili muškarci, 89% su bili pripadnici bele rase, od toga su 44% bili Latino/Hispano, a 56% nisu bili Latino/Hispano.

Rezultati efikasnosti
Sledeći podaci u Studiji 2 prikazuju promene [medijana (Q1, Q3)] u kliničkim parametrima od početka do 12. meseca za grupu koja je primala dozu od 60 jedinica/kg (n=5): veličina slezine se smanjila sa 18,4 (14,2; 35,1) na 11,0 (8,3; 14,5) MN; vrednosti hemoglobina su se povećale sa 11,1 (9,2; 11,3) g/dl na 11,7 (11,5; 12,9) g/dl; veličina jetre se smanjila sa 2,1 (2,0; 2,3) MN na 1,6 (1,5; 1,9) MN; broj trombocita se povećao sa 80 000 (79 000, 87 000)/mm^3 na 131 000 (119 000, 215 000)/mm^3.

Sledeći podaci prikazuju promene [medijana (Q1, Q3)] u kliničkim parametrima od početka do 24. meseca (uključujući početni period od 12 meseci i dugoročni produžetak studije od 12 meseci) za grupu koja je primala dozu od 60 jedinica/kg (n=5): veličina slezine se smanjila sa 19,0 (8,3; 41,2) MN; vrednosti hemoglobina su se povećale za 2,5 (1,9; 3,0) g/dl; veličina jetre se smanjila za 0,8 (0,6; 1,1) MN; i broj trombocita se povećao za 76000 (67000, 100000)/mm^3.

Kliničko ispitivanje kod pacijenata koji su prevedeni sa terapije imiglucerazom na terapiju lekom Elelyso

Bezbednost i efikasnost primene leka Elelyso je procenjivana kod 31 pacijenta (26 odraslih i 5 pedijatrijskih pacijenata) obolelih od Gošeove bolesti tipa 1 kojima je terapija imiglucerazom zamenjena terapijom lekom Elelyso (Studija 3). Ova multicentrična, otvorena studija sa jednom grupom u trajanju od 9 meseci sprovedena je kod pacijenata koji su prethodno bili na intravenskoj terapiji imiglucerazom u dozama između 9,5 jedinica/kg do 60 jedinica/kg svake druge nedelje tokom najmanje 2 godine. Zahtevano je da pacijenti budu klinički stabilni i da primaju stabilnu dozu imigluceraze svake druge nedelje tokom najmanje 6 meseci pre uključenja u studiju. Terapija imiglucerazom je prekinuta, a terapija lekom Elelyso je primenjivana svake druge nedelje tako da je svaki pacijent dobijao isti broj jedinica koliko je iznosila prethodna doza imigluceraze (9,5 jedinica/kg do 60 jedinica/kg intravenski svake druge nedelje). Ukoliko je bilo potrebno, prilagođavanje doze je bilo dozvoljeno tokom studije da bi se održala stabilnost kliničkih parametara (tj. veličina slezine, veličina jetre, broj trombocita i vrednost hemoglobina).

- Osamnaest od 26 odraslih pacijenata koji su završili učešće u devetomesečnoj studiji su nastavili terapiju lekom Elelyso (9,5 jedinica/kg do 60 jedinica/kg intravenski svake druge nedelje) u otvorenom produžetku studije dodatnih 27 meseci (ukupno trajanje terapije lekom Elelyso je bilo 36 meseci).
- Pet pedijatrijskih pacijenata koji su završili učešće u devetomesečnoj studiji su nastavili terapiju lekom Elelyso (9,5 jedinica/kg do 60 jedinica/kg intravenski svake druge nedelje) u otvorenom produžetku studije dodatnih 24 meseca (ukupno trajanje terapije lekom Elelyso je bilo 33 meseca).

Demografske karakteristike pacijenata koji su uključeni u studiju
U Studiji 3 pacijenti su bili starosti od 6 do 66 godina (prosečna starost 42 godine, uključujući pedijatrijske pacijente), 55% su bili muškarci, 97% su bili pripadnici bele rase, od toga su 16% bili Latino/Hispano, a 84% nisu bili Latino/Hispano.

Rezultati efikasnosti
Na početku Studije 3, veličina slezine je bila 5,2 (4,5) MN, veličina jetre je bila 1,0 (0,3) MN, broj trombocita je bio 161 137 (±73387)/mm^3, a vrednost hemoglobina je bila 13,5 (1,4) g/dl. Prosečna (SD) veličina organa i hematološke vrednosti su ostale stabilne tokom celog perioda od 9 meseci terapije lekom Elelyso. Nakon 9 meseci terapije lekom Elelyso, veličina slezine je iznosila 4,8 (4,6) MN, veličina jetre je iznosila 1,0 (±0,2) MN, broj trombocita je iznosio 161 167 (±80820)/mm^3, a vrednost hemoglobina je iznosila 13,4 (1,5) g/dl. Doza leka Elelyso je ostala nepromenjena kod 30 od 31 pacijenta. Kod jednog pacijenta je bilo potrebno povećanje doze u 24. nedelji (sa 9,5 jedinica/kg na

19 jedinica/kg) za broj trombocita od 92000/mm^3 u 22. nedelji, koji se zatim povećao na 170000/mm^3 u 9. mesecu.

Tokom perioda od 36 meseci kod 18 odraslih pacijenata klinički parametri (veličina slezine, veličina jetre, broj trombocita i vrednost hemoglobina) su ostali stabilni; međutim, samo 10 od 18 odraslih pacijenata je primilo kompletnu terapiju do završetka tog produženog kliničkog ispitivanja otvorenog tipa u trajanju od 27 meseci, a samo kod 7 pacijenata je proverena veličina slezine i jetre u 36. mesecu.

Tokom perioda od 33 meseca kod 5 pedijatrijskih pacijenata pokazane su stabilne vrednosti ovih kliničkih parametara.

Imunogenost

Učestalost pojave ADA (uključujući neutrališuća antitela) u velikoj meri zavisi od osetljivosti i specifičnosti testa za određivanje. Usled ovih razlika u testovima nisu moguća logična poređenja učestalosti ADA u prethodno opisanim studijama sa učestalošću ADA u drugim studijama, uključujući one sa lekom Elelyso ili drugim lekovima koji sadrže taliglucerazu alfa.

Antitela na lek (ADA)

U Studijama 1, 2 i 3 kod velikog broja pacijenata na terapiji lekom Elelyso kod kojih su se razvila ADA javile su se reakcije preosetljivosti u poređenju sa pacijentima kod kojih se nisu razvila ADA (videte odeljke 4.8 i 4.4).

U Studiji 1 (ispitivanje leka Elelyso kao početne terapije kod pacijenata sa Gošeovom bolesti) (videti odeljak 5.1) kod 17 (53%) od 32 pacijenata koji su bili na terapiji lekom Elelyso razvila su se ADA. Dodatno, 2 pacijenta (6%) su bila pozitivna na ADA pre početka terapije lekom Elelyso.

U Studiji 2 (ispitivanje leka Elelyso kao početne terapije kod pedijatrijskih pacijenata sa Gošeovom bolesti) (videti odeljak 5.1) kod 2 (22%) od 9 pacijenata koji su bili na terapiji lekom Elelyso su se razvila ADA. Dodatno, 1 od 9 pacijenata je bio pozitivan na ADA pre početka terapije lekom Elelyso.

U Studii 3 (ispitivanje kod pacijenata koji su prevedeni sa terapije imiglucerazom na terapiju lekom Elelyso) (videti odeljak 5.1) kod 6 odraslih osoba (23% odraslih pacijenata) od 31 pacijenta (26 odraslih i 5 pedijatrijskih pacijenata) koji su bili na terapiji lekom Elelyso razvila su se ADA. Ni kod jednog pedijatrijskog pacijenta nisu se razvila ADA. Dodatno, 3 (10%) pacijenta su bila pozitivna na ADA pre početka terapije lekom Elelyso.

Nema dovoljno podataka kako bi se okarakterisao odgovor ADA na terapiju lekom Elelyso, kao ni uticaj ADA na farmakokinetiku, farmakodinamiku ili efikasnost lekova koji sadrže taligluceraze alfa.

Neutrališuća antitela

U Studijama 1, 2 i 3 ukupno je bilo uključeno 72 pacijenta. Kod 30 od 31 odraslih i pedijatrijskih pacijenata, kod kojih su se razvila ADA na lek Elelyso tokom terapije ili koji su bili pozitivni na ADA na početku, ispitivana je neutrališuća aktivnost ADA u pogledu vezivanja za manozni receptor, odnosno enzimske aktivnosti.

- Devetnaest (63%) od 30 pacijenata, imalo je neutrališuća antitela koja su *in vitro* u stanju da inhibiraju vezivanje leka Elelyso za manozni receptor.
- Osam (42%) od ovih 19 pacijenata imalo je neutrališuća antitela koja su *in vitro* u stanju da inhibiraju enzimsku aktivnost leka Elelyso.

Iako je efikasnost bila brojčano manja (smanjenje veličine slezine i jetre u manjoj meri) kod pacijenata koji su lečeni lekom Elelyso i koji su razvili neutrališuća antitela u poređenju sa onima koji nisu razvili neutrališuća antitela dostupni podaci nisu bili dovoljni za sveobuhvatnu procenu da li neutrališuća antitela smanjuju efikasnost.

Ostala antitela

Kod devet (29%) od 31 odraslih i pedijatrijskih pacijenata kod kojih su se razvila ADA na lek Elelyso tokom terapije ili koji su bili pozitivni na ADA na početku, takođe su se razvila antitela na glikane specifične za šargarepu u leku Elelyso.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika taligluceraze alfa je procenjena kod 38 pacijenata (29 odraslih i 9 pedijatrijskih pacijenata) koji su primili lek Elelyso putem intravenske infuzije u dozi od 30 jedinica/kg (50% od preporučene doze) ili 60 jedinica/kg (preporučena doza) (videti odeljak 4.2) svake druge nedelje. Farmakokinetički parametri kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata su sažeto prikazani u Tabeli 4.

Kod odraslih pacijenata obolelih od Gošeove bolesti tipa 1 koji primaju lek Elelyso u dozi od 30 jedinica/kg (50% od preporučene doze) ili 60 jedinica/kg (preporučena doza) (videti odeljak 4.2) (N=29) svake druge nedelje kao početnu terapiju, farmakokinetički parametri su određeni pri primeni prve doze i u 38. nedelji lečenja. Farmakokinetika taligluceraze alfa je nelinearna, a koeficijent povećanja izloženosti pri ispitivanim dozama je veći nego kod dozno-zavisnog povećanja.

Nije uočena značajna akumulacija niti promena farmakokinetičkih parametara taligluceraze alfa tokom perioda od 1. do 38. nedelje pri ponovljenim dozama od 30 jedinica/kg (50% od preporučene doze) ili 60 jedinica/kg (preporučena doza) (videti odeljak 4.2) svake druge nedelje. Ograničeni podaci ukazuju da ne postoje značajne farmakokinetičke razlike između pacijenata muškog i ženskog pola u ovoj studiji.

Farmakokinetika taligluceraze alfa je procenjena kod 9 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 4 do 17 godina obolelih od Gošeove bolesti Tipa 1 koji su lečeni lekom Elelyso tokom 10 do 27 meseci. Šest od 9 pacijenata prethodno nije primalo terapiju, a 3 pacijenta su prevedena sa terapije imiglucerazom. U obe grupe (grupa koja je primala dozu od 30 jedinica/kg (50% od preporučene doze) i grupa koja je primala dozu od 60 jedinica/kg (preporučena doza) (videti odeljak 4.2)) vrednosti klirensa kod pedijatrijskih pacijenata su bile slične vrednostima kod odraslih pacijenata. AUC vrednosti kod pedijatrijskih pacijenata su manje od AUC vrednosti kod odraslih pacijenata, jer se doziranje taligluceraze alfa zasniva na telesnoj masi koja je manja kod pedijatrijskih pacijenata.

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

	Pedijatrijski pacijenti (N=9) Medijana (Raspon)		**Odrasli pacijenti u 38. nedelji (N=29) Medijana (Raspon)**	
	30 jedinica/kg[a] n = 5	**60 jedinica/kg n = 4**	**30 jedinica/kg[a] n = 14**	**60 jedinica/kg n = 15**
Uzrast (godine)	15 (10; 17)	11 (4; 16)	35 (19; 74)	33 (19; 58)
Telesna masa (kg)	44,3 (22,8; 71,0)	28,6 (16,5; 50,4)	72,5 (51,5; 99,5)	73,5 (58,5; 87,0)[b]
$AUC_{0-\infty}$ (nanogram*sat/ml)[c]	1416 (535; 1969)	2984 (1606; 4273)	2007 (1007; 10092)	6459 (2548; 21020)[b]
$T_{1/2}$ (min)	37,1 (22,5; 56,8)	32,5 (18,0; 42,9)	18,9 (9,20; 57,9)	28,7 (11,3; 104)[b]
CL (l/sat)	30,5 (17,4; 37,8)	15,8 (11,7; 24,9)	30,5 (6,79; 68,0)	18,5 (6,20; 37,9)[b]
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)[b]

[a] 30 jedinica/kg je 50% preporučene doze
[b] n = 14
[c] Vrednosti su dobijene iz podataka o koncentraciji izraženim u nanogram/ml

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeneza, mutageneza, poremećaj plodnosti

Dugoročne studije procene karcinogenog ili mutogenog potencijala taligluceraze alfa nisu sprovedene kod životinja. U jednom ispitivanju plodnosti kod mužjaka i ženki pacova nisu uočena značajna neželjena dejstva taligluceraze alfa na parametre muške i ženske plodnosti sve do maksimalne doze od 55 mg/kg/dan (približno 5 puta veće od preporučene doze za ljude koja iznosi 60 jedinica/kg na osnovu telesne površine).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol
Polisorbat 80
Natrijum-citrat
Limunska kiselina, bezvodna

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

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

Rok upotrebe rekonstituisanog i razblaženog rastvora za infuziju:
Lek Elelyso je jednodozni sterilni liofilizat bez konzervansa.

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

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

Ukupno vreme čuvanja rekonstituisanog i razblaženog rastvora ne sme biti duže od 24 sata. Odbaciti neiskorišćeni rekonstituisani ili razblaženi rastvor nakon 24 sata od početka pripreme.

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

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C), u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica zapremine 13,5 ml izrađena od providnog stakla tip I, sa zatvaračem od brombutil gume, aluminijumskom kapicom i *flip-off* poklopcem od polipropilena.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za infuziju (1 x 200 jedinica) i Uputstvo za lek.

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

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

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

Rekonstitucija i razblaživanje moraju se vršiti u aseptičnim uslovima.

Uputstvo za pripremu i primenu leka Elelyso

a. Utvrditi broj bočica koje treba rekonstituisati na osnovu telesne mase pacijenta u kilogramima i preporučene doze (videti odeljak 4.2). Zaokružiti broj bočica na sledeći celi broj.
b. Izvaditi potreban broj bočica iz frižidera. Bočice se ne smeju ostavljati na sobnoj temperaturi duže od 24 sata pre rekonstitucije. Bočice se ne smeju zagrevati niti stavljati u mikrotalasnu pećnicu.
c. Sadržaj svake bočice (liofilizirani prašak) rekonstituisati sa 5,1 ml vode za injekcije da bi se dobila zapremina rekonstituisanog rastvora od 5,3 ml i ekstraktabilna zapremina od 5 ml rastvora za infuziju koji sadrži 40 jedinica/ml taligluceraze alfa.

   (1) Po završetku rekonstitucije, sadržaj bočice blago promešati. NE SME SE MUĆKATI.

   (2) Pre daljeg razblaživanja, vizuelno pregledati rekonstituisani rastvor u bočici kako bi se utvrdilo prisustvo čestica i promena boje. Rastvor treba da bude bistar i bezbojan. Ne sme se koristiti rastvor koji je promenio boju ili u kome su prisutne čestice.
d. Izvući izračunatu dozu leka iz odgovarajućeg broja bočica i razblažiti sa 0,9% infuzionim rastvorom natrijum-hlorida, do finalne zapremine od 100 do 200 ml. Odbaciti neiskorišćeni rekonstituisani rastvor.

   (1) Za pedijatrijske pacijente od 4 godine i starije treba primeniti finalnu zapreminu od 100 do 120 ml.

   (2) Za odrasle pacijente se može primeniti finalna zapremina od 130 do 150 ml. Međutim, ukoliko je zapremina rekonstituisanog rastvora veća od 130 do 150 ml, konačna zapremina ne sme biti veća od 200 ml.
e. Blago promešati. NE SME SE MUĆKATI. S obzirom da je ovo rastvor proteina, nakon razblaženja ponekad se može primetiti blaga flokulacija (izgleda kao prozračna vlakna).
f. Odbaciti neiskorišćeni rastvor.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

004381518 2025

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

Datum prve dozvole: 23.10.2015.
Datum poslednje obnove dozvole: 05.10.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2026.