

## 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 infüzyonluk çözelti için liyofilize toz

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Taligluseraz alfa..... Her flakonda 200 U

Sulandırmadan sonra taligluseraz alfa konsantrasyonu 40 U/mL'dir.

Kimyasal adı: rekombinant insan  $\beta$ -glukoserebrosidazı

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

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat (tribazik dihidrat) .....30,4 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize Toz

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

#### 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:**

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

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

Dozaj, her hasta için bireysel olarak ayarlanmalıdır. ELELYSO 2 haftada bir, 1-2 saatlik intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. 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, hemoglobın 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/mm<sup>3</sup>) 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 ELEYISO 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 ELEYISO flakonu tek kullanımlıktır. ELEYISO, 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:**

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

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

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

#### **Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):**

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



### 4.3. Kontrendikasyonlar

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

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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) anafilaksi ile bağıntılı belirti ve bulgular görülmüştür. Belirti ve bulgular arasında ürtiker, hipotansiyon, al basması, hırıltılı nefes alma, göğüste sıkışma, bulantı, kusma ve baş dönmesi yer almaktadır. Bu reaksiyonlar ELELYSO infüzyonu sırasında görülmüştür.

Klinik çalışmalarda, 72 hastanın 21'inde (%29) anafilaksin de dahil olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarına rastlanmıştır. Belirti ve bulgular arasında kaşıntı, anjiyoödem, al basması, kızarıklık, döküntü, mide bulantısı, kusma, öksürük, göğüste sıkışma ve boğaz iritasyonu yer almaktadır. Bu reaksiyonlar ELELYSO infüzyonunun başlamasını takiben 3 saat sonra görülmüştür (bkz. bölüm 4.8).

Anafilaksi potansiyelinden dolayı ELELYSO uygulanırken uygun medikal destek hazır bulundurulmalıdır. Klinik çalışmalarda görünmüş anafilaksin başlama süresi göz önüne alınarak uygulama sonrası hastalar uygun bir süre yakından takip edilmelidir. Hastalar anafilaksi belirtileri ve bulguları hakkında bilgilendirilmeli ve bu belirti ve bulguların ortaya çıkması durumunda derhal tıbbi destek istemeleri gerektiği söylenmelidir. Anafilaksi görülmesi durumunda, ELELYSO derhal kesilmeli ve uygun tıbbi tedaviye başlanmalıdır.

Hipersensitivite reaksiyonlarının yönetimi reaksiyonların ciddiyetine göre belirlenmelidir.

İnfüzyon hızı düşürülerek veya infüzyona kısa süreli ara verilerek ve/veya antihistaminikler, ateş düşürücüler ve/veya kortikosteroidler uygulanarak hafif reaksiyonlar düzenlenebilir. Antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ile yapılan ön tedavi, sonraki hipersensitivite reaksiyonlarını önleyebilir. Klinik çalışmalar süresince; hastalar rutin olarak ELELYSO infüzyonu öncesi ön tedaviyi almamışlardır. Eğer ciddi hipersensitivite reaksiyonları gelişirse, ELELYSO derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

ELELYSO ile ilişkili ciddi bir reaksiyon yaşanan hastalarda, ilacın yeniden uygulanmasının riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır. Yeniden uygularken dikkatli olunmalı ve uygun tıbbi destek hazır tutulmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

#### Bağışıklık

Antikor yanıtı (İmmünojenisite)

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, Gaucher hastalığı olan gönüllüler ile yapılan klinik çalışmalarda bazı hastalar 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 tümü nötralize edici ADA 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, 0,31 mmol sodyum sitrat içerir ve enjeksiyonluk sodyum klorür (%0,9) solüsyonu içinde uygulanır. Bu durum, kontrollü bir sodyum diyetinde olan hastalara uygulanırken dikkate alınmalıdır.

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilememiştir.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

#### **Gebelik dönemi**

ELELYSO'nun gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili var olan sınırlı veri ilaç ile ilişkili riskler hakkında bilgi vermek için yeterli değildir. Bunun yanında klinik olarak düşünülmesi gereken durumlar vardır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gebe sıçan ve tavşanlara önerilen insan dozunun (ÖİD) 5 katına kadar olan dozlarda intravenöz olarak taligluseraz alfa



uygulandığında embriyo-fetal toksisite belirtisi ile ilgili herhangi bir kanıt rastlanmamıştır. Belirtilen popülasyon (lar) için majör doğum kusurlarının ve düşüklerin öngörülen arka plandaki riski bilinmemektedir. Amerika'da genel popülasyonda klinik olarak tanımlı hamilelikte görülen majör doğum kusurlarının ve düşüklerin ön görülen arka plandaki risklerinin oranı sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir.

Klinik olarak düşünülmesi gereken durumlar

Hastalık ile alakalı Maternal ve/veya Embriyo/Fetal Risk

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

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

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

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

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Taligluseraz alfa ile yapılan klinik çalışmalarda baş dönmesi bildirildiğinden, hastalar araç veya makine kullanmadan önce 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 ELEYSO kullanım süresi	ELEYSO 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, infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar, 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<sup>#</sup>

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

<sup>#</sup> 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 ELELYSO ile tedavi edilen Gaucher hastalarında bildirilen advers ilaç reaksiyonları

<b>Sistem organ sınıfı</b> Tercih edilen terim	<b>İlk defa ELELYSO alan hastalar</b> n= 50 (%)	<b>İmigluserazdan ELELYSO'ya geçen hastalar</b> n= 82 (%)
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>		
Aşırı duyarlılık	4 (8)	1 (1)
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		
Sersemlik	8 (16)	3(4)
Baş ağrısı	15 (30)	19 (23)





<b>Vasküler hastalıklar</b>		
Al basması	2 (4)	3 (4)
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>		
Boğaz tahrişi	2 (4)	2 (2)
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>		
Kusma	8 (16)	7 (9)
Karın ağrısı	12 (24)	6 (7)
Bulantı	3 (6)	2 (2)
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		
Eritem	3 (6)	3 (4)
Kaşıntı	4 (8)	9 (11)
Deri döküntüsü	3 (6)	5 (6)
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		
Artalji	15 (30)	18 (22)
Sırt ağrısı	7 (14)	9 (11)
Kemik ağrısı	3 (6)	5 (6)
Ekstremitte ağrısı	13 (26)	11 (13)
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		
Yorgunluk	5 (10)	11 (13)
İnfüzyon yerinde ağrı	2 (4)	2 (2)
Periferik ödem	2 (4)	8 (10)
<b>Araştırmalar</b>		
Kilo artışı	0	3 (4)
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b>		
İnfüzyon ile ilgili reaksiyon	2 (4)	7 (9)

#### 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), ekstremitede 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 pediyatrik hasta popülasyonu

ELELYSO'nun güvenliliği Gaucher hastalığı olan daha önce ERT naif 11 pediyatrik 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 pediyatrik), 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, immünojenisite için potansiyel söz konusudur. Antikor oluşumunun tespiti, testin duyarlılığına ve özgüllüğüne oldukça bağlıdır. Ek olarak, bir tahlilde gözlemlenen antikorun (nötrleştirici antikor dahil) pozitifliği, tahlil metodolojisi, numune kullanımı, numune toplamanın zamanlaması, eşlik eden ilaçlar ve altta yatan hastalık dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenlerden dolayı, aşağıda tarif edilen çalışmalarda antikorların görülme sıklığının diğer çalışmalardaki antikorların görülme sıklığı ile veya diğer taligluseraz alfa ürünleri ile karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

#### Anti ilaç antikorları (ADA)

Klinik çalışmada, 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 2'si aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle tedaviyi bırakmıştır ve bunlardan 1'i anafilaksi kriterlerini karşılamıştır. ELELYSO tedavisi başlamadan önce ADA pozitif olan 2 hastanın 1'inde ELELYSO'nun ilk dozu sırasında bir aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirmiş ve bu hastalar çalışmadan ayrılmıştır. 2. hasta bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamamıştır.

ELELYSO naif pediyatrik 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 2'si aşırı duyarlılık reaksiyonları deneyimlemiştir (biri tedavi sırasında ADA geliştirip 12. hafta sonrasında negatif hale gelmiş; diğeri başlangıçta ADA pozitif iken 8. haftadan sonra ADA negatif hale gelmiştir) ve ELELYSO ile tedaviye devam etmiştir. Tedavi süresince ADA geliştiren ve 52. haftada, çalışma tamamlanincaya kadar ADA pozitifliğini sürdüren üçüncü hasta bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamamıştır.

Klinik çalışmalarda imigluserazdan ELELYSO tedavisine geçiş yapan 31 hastadan (26 yetişkin ve 5 pediyatrik hasta) 5 yetişkin hastada (hastaların %16'sı) ELELYSO tedavisi sırasında ADA gelişmiştir. 4 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. 2 yetişkin hasta (geçişten sonra ADA geliştiren 1 hasta ve başlangıçta ADA pozitif olan 1 hasta) aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamıştır. Her 2 hasta da ELELYSO tedavisine devam etmiştir.

ADA ve aşırı duyarlılık reaksiyonları arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. 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.



#### Nötralize edici antikorlar

Tedavi sırasında ELELYSO'ya karşı ADA geliştiren ya da başlangıçta ADA testi pozitif olan 31 yetişkin ve pediyatrik hastanın otuz (30) tanesi, ADA'nın mannoz reseptörü bağlama ve enzim etkinliği deneylerinde nötrleştirici aktivitesi için değerlendirilmiştir. 30 hastanın 19'unda (%63) ELELYSO'nun mannoz reseptörüne bağlanmasını inhibe eden nötrleştirici antikorlar vardır. Bu 19 hastanın 8'i, ELELYSO'nun enzimatik aktivitesini inhibe edebilen nötrleştirici antikorlara sahiptir. Mevcut veriler, mannoz reseptörü bağlamasını nötralize edici antikorlar veya ELELYSO'nun enzimatik aktivitesini inhibe edebilen nötralize edici antikorların varlığı ile ELELYSO'ya verilen terapötik cevap arasındaki açık bir ilişkiyi göstermemektedir.

#### Diğer antikorlar

Tedavi sırasında ELELYSO'ya karşı ADA geliştiren ya da başlangıçta ADA için pozitif test edilmiş 31 yetişkin ve pediyatrik hastanın 9'u (%29) ELELYSO'da bitkiye özgü glikanlara karşı da antikorlar geliştirmiştir.

#### 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 ilaç reaksiyonları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktik reaksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Ürtiker, anjiyoödem

Gastrointestinal rahatsızlıklar: Kusma, diyare

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Yorgunluk

Kas-İskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları: Sırt ağrısı

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### Pediyatrik popülasyon

Klinik çalışmalara 2-17 yaş arası pediyatrik hastalar dahil edilmiştir. 4 yaşından küçük çocuklarda uygulama ile ilgili yeterli veri yoktur.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, çocuklarda kusma ve karın ağrısının daha sık görülmesi haricinde hem tedavinin etkililiği hem de yan etkilerinin türleri ve sıklığı açısından yetişkin hastalarda benzer sonuçlar göstermiştir. Tedavi gruplarındaki denek sayısının az olmasından dolayı, yetişkinler ve çocuklar arasındaki genel advers olayların genel karşılaştırmasını yapmak zordur.



### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

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

#### **Etki mekanizması:**

Gaucher hastalığı,  $\beta$ -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.

$\beta$ -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 glukoserebrozid 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 hidrolizini katalizleyen insan lizozomal enzimi  $\beta$ -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 – Spesifik 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
<b>PB-06-001</b> 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
<b>PB-06-002</b>	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
<b>PB-06-003</b> 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



<b>PB-06-005</b>	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
<b>PB-06-006</b>	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
<b>PB-06-007</b>	PB-06-001 ve PB-06-003'ü tamamlayan önceden tedavi almamış yetişkin 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 alfanın açık etiketli genişletilmiş erişim çalışmasıdır.

Klinik çalışmalar

### İlk tedavi olarak ELELYSO başlanan klinik çalışmalar

#### *19 yaş ve üzeri hastalarda klinik çalışmalar*

ELELYSO'nun güvenilirliği ve etkililiği, Tip 1 Gaucher hastalığı olan 31 yetişkin hastada değerlendirildi. Çalışma, Gaucher hastalığına bağlı dalağı büyümüş (normalin > 8 katı) ve trombositopenisi (<120.000/mm<sup>3</sup>) 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 yetişkin 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 hemoglobini) 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 sayısı (mm <sup>3</sup> )	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 yetişkin 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. Bölüm 4.2)

\*\* 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; hemoglobin 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)/mm<sup>3</sup> ve 72,029 (68,157)/mm<sup>3</sup> artmıştır. ELEYSO 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*

ELEYSO'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 ELEYSO alacak şekilde randomize edilmiştir. ELEYSO naif pediyatrik hastalarda önerilen ELEYSO dozu, her iki haftada bir 60 ünite/kg'dır. ELEYSO'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; hemoglobin, 11,1 (9,2, 11,3) g/dL'den 11,7 (11,5, 12,9) g/dL'ye yükselmiştir; karaciğer hacmi, 2,1 (2,0, 2,3) MN'den 1,6 (1,5, 1,9) MN'ye düşmüştür; trombosit sayısı 80.000 (79.000, 87.000)/mm<sup>3</sup>'den 131.000 (119.000, 215.000)/mm<sup>3</sup>e yükselmiştir.

12 aylık klinik çalışmadaki 9 pediyatrik hasta, toplam 24 aylık tedavi süresi olan bir uzatma çalışmasında ELEYSO 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; hemoglobin 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)/mm<sup>3</sup> 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 ELEYSO'ya geçen hastalardaki klinik çalışma*

ELEYSO'nun güvenliliği ve etkililiği, imigluserazdan ELEYSO'ya geçen Tip 1 Gaucher hastalığı olan 31 hastada (26 yetişkin 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 çalışmaydı. 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 ELEYSO 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 hemoglobin) stabilitesini korumak için, çalışma sırasında dozaj ayarına izin verilmiştir.

Ortalama (SS) organ volümleri ve hematolojik değerler 9 aylık ELEYSO 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)/mm<sup>3</sup> ve hemoglobin 13,5 (1,4) g/dL'ydi. 9 aylık ELEYSO





tedavisinden sonra; dalak hacmi 4,8 (4,6) MN, karaciğer hacmi 1,0 (0,2) MN, trombosit sayısı 161,167 (80.820)/mm<sup>3</sup> ve hemoglobin 13,4 (1,5) g/dL'ydi. ELELYSO dozu 31 hastanın 30'unda değişmeden kaldı. Bir hastada 22. haftada 92,000/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>'e yükseldi.

9 aylık klinik çalışmayı tamamlayan 26 yetişkin 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 hemoglobin) 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 antikor ve etkililik

Anti-taligluseraz alfa antikor gelişimi ve potansiyel klinik sekellerinin analizleri, klinik geliştirme veri tabanı kullanılarak yapılmıştır. Gönüllülerin 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, veri tabanı boyutunun sınırlı olması nedeniyle, gönüllü antikor durumu ve aşırı duyarlılık reaksiyonu riski arasında açık bir ilişki kurulmamıştır.

#### Nötralize edici antikorun 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, 38 hastada (29 yetişkin ve 9 pediyatrik) çalışılmıştır. Bu hastalara her iki haftada bir intravenöz infüzyon yolu ile 30 ünite/kg veya 60 ünite/kg ELELYSO uygulanmıştır. Yetişkin ve pediyatrik hastalardaki farmakokinetik parametreler tablo 3'te özetlenmiştir.



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 belirlenmiştir.

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.

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

Kararlı durumda dağılımın medyan hacmi (V<sub>ss</sub>), yetişkin hastalarda 30 ve 60 ünite/kg için sırasıyla yaklaşık 11,7L ve 10,7 L olmuştur.

#### Biyotransformasyon:

Geçerli değildir

#### Eliminasyon:

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

Medyan sistemik klerens (CL) değerleri, yetişkin hastalarda 30 ve 60 ünite/kg için sırasıyla yaklaşık 30,5 L/saat ve 18,5 L/saat olmuştur.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Çalışılan dozlarda, taligluseraz alfanın farmakokinetiğinin doz orantısal olmadığı tespit edilmiştir. Taligluseraz alfanın farmakokinetiğinin çalışılan dozlarda, doz ile orantılı artıştan daha büyük maruziyet ile doğrusal olmadığı görülmüştür.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **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 klerens 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 ( $V_{ss}$ ), pediatrik hastalarda 30 ve 60 ünite/kg için sırasıyla yaklaşık 14,9L ve 8,8 L olmuştur.

### Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

### Eliminasyon:

İnfüzyonun sonunda, taligluseraz alfa serum konsantrasyonları, pediatrik hastalarda her iki doz grubunda sırasıyla 37,1 ile 32,5 dakikalık bir medyan terminal yarılanma ömrü ile hızla düşmüştür.

Medyan sistemik klerens (CL) değerleri, pediatrik hastalarda 30 ve 60 ünite/kg için sırasıyla yaklaşık 30,5 L/saat ve 15,8 L/saat olmuştur.

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

	Pediatrik 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) <sup>a</sup>
EAA <sub>0-∞</sub> (ng*sa/mL) <sup>b</sup>	1416(535, 1969)	2984(1606, 4273)	2007 (1007, 10092)	6459 (2548, 21020) <sup>a</sup>
T <sub>1/2</sub> (dak)	37,1 (22,5, 56,8)	32,5 (18,0, 42,9)	18,9 (9,20, 57,9)	28,7 (11,3, 104) <sup>a</sup>
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) <sup>a</sup>
V <sub>ss</sub> (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) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> n=14

<sup>b</sup> Değerler ng/mL olarak gösterilen 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 güvenliğini 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (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 mikroskobik 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' de buzdolabında ışıktan korunarak 24 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

#### Liyofilize toz içeren flakon:

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

#### Sulandırılmış ve seyreltilmiş infüzyon çözeltisi:

Sulandırdıktan sonra çözeltiyi derhal seyreltiniz.

Sulandırılan çözelti,

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

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

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

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

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



**7. RUHSAT SAHİBİ**

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

**8. RUHSAT NUMARASI**

2017/876

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

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

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

