

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**17.01.2020 № 91**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/14379/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**17.09.2020 № 2119**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕЛЕЛІСО**  
**(ELELYSO®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* таліглуцераза альфа;

1 флакон містить таліглуцерази альфа 200 ОД;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), полісорбат 80, натрію цитрат (як триосновний дигідрат), кислота лимонна безводна.

**Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білий або майже білий порошок, може формувати таблетку.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Ферментні препарати. Код АТХ А16А В11.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.*

Хвороба Гоше – це аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене мутацією гена глюкоцереб्रोзидази людини, що призводить до зниженої активності лізосомально-ферментної глюкоцереб्रोзидази. Глюкоцереб्रोзидаза каталізує перетворення сфінголіпиду глюкоцеребросиду у глюкозу та керамід. Ферментативна недостатність призводить до накопичення субстрату глюкоцеребросиду переважно в лізосомальних компартментах макрофагів, в результаті чого утворюються пінисті клітини або клітини Гоше, що накопичуються в печінці, селезінці та кістковому мозку.

Елелісо, препарат для довгострокової ферментозамісної терапії, – рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереб्रोзидази людини, який каталізує гідроліз глюкоцеребросиду з утворенням глюкози і кераміду, знижуючи кількість накопиченого глюкоцеребросиду. Поглинання препарату клітинними лізосомами опосередковується зв'язуванням олігосахарадних ланцюгів манози Елелісо, зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітини, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування препарату до лізосом.

*Фармакокінетика.*

Фармакокінетику таліглуцерази альфа визначали у 38 пацієнтів (29 дорослих і 9 дітей), які отримували внутрішньовенні інфузії препарату Елелісо в дозах 30 одиниць/кг або 60 одиниць/кг кожні два тижні. Доза Елелісо 30 одиниць/кг не рекомендується для пацієнтів

з хворобою Гоше, які раніше не отримували терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Фармакокінетичні параметри для дорослих та дітей наведено в таблиці 1.

У дорослих пацієнтів з хворобою Гоше 1-го типу, які отримували лікування препаратом Елелісо в дозах 30 одиниць/кг або 60 одиниць/кг (N = 29) кожні два тижні як початкову терапію, визначали фармакокінетику першої дози та на 38-му тижні лікування. При дослідженні доз фармакокінетика таліглуцерази альфа виявилась нелінійною з більшим, ніж пропорційно дозі, підвищенням експозиції.

При введенні повторних доз 30 або 60 одиниць/кг кожні два тижні жодного значного накопичення або змін у фармакокінетиці таліглуцерази альфа в динаміці від 1-го тижня до 38-го тижня не спостерігалось. Беручи до уваги обмежену кількість даних, у цьому дослідженні не спостерігалось значущої різниці у показниках фармакокінетики між пацієнтами чоловічої та жіночої статі.

Фармакокінетику таліглуцерази альфа визначали у 9 дітей віком від 4 до 17 років з хворобою Гоше 1-го типу, які отримували лікування препаратом Елелісо протягом періоду від 10 до 27 місяців. 6 з 9 пацієнтів раніше не отримували терапію, а 3 пацієнти перейшли з лікування іміглуцеразою. У групах застосування 30 одиниць/кг і 60 одиниць/кг показники кліренсу в дітей були подібні до показників у дорослих пацієнтів. Значення AUC у дітей були нижчими за значення AUC у дорослих пацієнтів через дози таліглуцерази альфа, які залежали від маси, та нижчу масу тіла в дітей.

Таблиця 1. Показники фармакокінетики таліглуцерази альфа після застосування повторних доз у дорослих та дітей з хворобою Гоше 1-го типу

Показники	Діти (N = 9) Медіана (діапазон)		Дорослі на 38-му тижні (N = 29) Медіана (діапазон)	
	30 одиниць/кг n = 5	60 одиниць/кг n = 4	30 одиниць/кг n = 14	60 одиниць/кг n = 15
Вік, років	15 (10, 17)	11 (4, 16)	35 (19, 74)	33 (19, 58)
Маса тіла, кг	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>
AUC <sub>0-∞</sub> , нг*год/мл <sup>b</sup>	1416 (535; 1969)	2 984 (1606; 4273)	2007 (1007; 10092)	6459 (2548; 21020) <sup>a</sup>
T <sub>1/2</sub> , хв	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, л/год	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> , л	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> Значення, отримані на основі показників з концентрації, виражених у нг/мл.

### Клінічні дослідження.

#### 1. Клінічне дослідження застосування препарату Елелісо як первинної терапії.

##### Клінічне дослідження за участю пацієнтів віком від 19 років.

Безпека та ефективність препарату оцінювалися у 31 дорослого пацієнта з хворобою Гоше 1-го типу. Це було 9-місячне багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване дослідження за участю пацієнтів зі збільшенням селезінки (> 8 разів від норми), пов'язаним з хворобою Гоше, та тромбоцитопенією (< 120000/мм<sup>3</sup>). На вихідному рівні у 16 пацієнтів було збільшення селезінки, а у 10 пацієнтів – анемія. Усі пацієнти раніше не отримували ферментозамісної терапії. Пацієнти з тяжкими неврологічними симптомами виключалися з дослідження. Пацієнти були віком від 19 до 74 років (середній вік 36 років), з них 48 % становили чоловіки. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Елелісо у дозі або 30 одиниць/кг (n = 15), або 60 одиниць/кг (n = 16) кожні 2 тижні. Рекомендована доза для пацієнтів, які раніше не отримували терапію, становить 60 одиниць/кг кожні 2 тижні. Елелісо 30 одиниць/кг кожні 2 тижні не є рекомендованою дозою лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У таблиці 2 наведено значення на вихідному рівні та середні зміни (стандартне відхилення) клінічних показників (об'єм селезінки, об'єм печінки, кількість тромбоцитів та гемоглобін)

після 9 місяців лікування препаратом Елелісо. У всіх клінічних дослідженнях об'єми печінки і селезінки визначалися за допомогою магнітно-резонансної томографії, результати повідомлялися у вигляді відсотка маси тіла і величини, кратної нормі. Зареєстровані зміни об'єму селезінки (зниження) порівняно з вихідним рівнем у первинній кінцевій точці вважалися клінічно значущими, враховуючи природний перебіг хвороби Гоше, що не лікувалась раніше.

Таблиця 2. Середні зміни (стандартне відхилення) клінічних показників від вихідного рівня до 9 місяців у дорослих пацієнтів з хворобою Гоше 1-го типу, які раніше не отримували ферментозамісну терапію, при лікуванні препаратом Елелісо (N = 31)

Показники	Клінічний показник	30 одиниць/кг* (n = 15) Середнє значення (стандартне відхилення)	60 одиниць/кг (n = 16) Середнє значення (стандартне відхилення)
Об'єм селезінки (% маси тіла)	Вихідний	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	9-й місяць	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Зміна	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Об'єм селезінки (величина, кратна нормі)	Вихідний	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	9-й місяць	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Зміна	-4,5 (2,1)	-6,6(5,4)
Об'єм печінки (% маси тіла)	Вихідний	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	9-й місяць	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Зміна	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Об'єм печінки (величина, кратна нормі)	Вихідний	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	9-й місяць	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Зміна	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Кількість тромбоцитів (мм <sup>3</sup> )	Вихідний	75 320 (40 861)	65 038 (28 668)
	9-й місяць	86 747 (50 989)	106 531 (53 212)
	Зміна	11 427 (20 214)	41 494 (47 063)
Гемоглобін (г/дл)	Вихідний	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	9-й місяць	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Зміна	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

\*Рекомендована доза Елелісо для пацієнтів, які раніше не отримували ферментозамісну терапію, становить 60 одиниць/кг кожні 2 тижні. Доза 30 одиниць/кг кожні 2 тижні препарату Елелісо не є рекомендованою дозою лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

26 з 31 пацієнта у цьому 9-місячному розширеному клінічному дослідженні продовжили отримувати лікування препаратом Елелісо в сліпому режимі із загальною тривалістю лікування до 24 місяців. Були отримані такі дані, що відповідають змінам клінічних показників від вихідного рівня до 24-го місяця, у групах дозування 30 одиниць/кг (n = 12) і 60 одиниць/кг (n = 14) відповідно: середній об'єм селезінки (стандартне відхилення) (% маси тіла) знижувався на 1,4 (0,6) і 2,0 (2,0), як кратний нормі – на 6,8 (3,0) і 10,2 (9,8); рівень гемоглобіну підвищувався на 1,3 (1,7) г/дл і 2,4 (2,3) г/дл; об'єм печінки (% маси тіла) знижувався на 1,1 (0,5) і 1,0 (0,7), як кратний нормі – на 0,4 (0,2) і 0,4 (0,3); кількість тромбоцитів збільшувалася на 28433 (31996)/мм<sup>3</sup> і 72029 (68157)/мм<sup>3</sup>. 23 з 26 пацієнтів, які продовжили отримувати лікування препаратом Елелісо у відкритому режимі впродовж додаткових 12 місяців, демонстрували стабільність цих клінічних показників.

Клінічне дослідження за участю пацієнтів віком до 16 років включно.

Безпека та ефективність препарату Елелісо оцінювалися в 9 дітей з хворобою Гоше 1-го типу. Це було 12-місячне багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване дослідження за

участю пацієнтів, які раніше не отримували терапію. Пацієнти були віком від 2 до 13 років (середній вік 8,1 року), з них 67 % становили пацієнти чоловічої статі. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Елелісо в дозі або 30 одиниць/кг (n=4), або 60 одиниць/кг (n=5) кожні два тижні. Рекомендована доза для пацієнтів, які раніше не отримували терапію, становить 60 одиниць/кг кожні два тижні. Елелісо 30 одиниць/кг кожні два тижні не є рекомендованою дозою лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Нижчезазначені дані є змінами (середні (Q1, Q3)) клінічних показників за період від вихідного рівня до 12 місяців для групи, що отримувала дозу 60 одиниць/кг (n=5): об'єм селезінки знизився з 18,4 (14,2; 35,1) MN (кратність величини відносно норми) до 11,0 (8,3; 14,5) MN; гемоглобін підвищився з 11,1 (9,2; 11,3) г/дл до 11,7 (11,5; 12,9) г/дл; об'єм печінки зменшився з 2,1 (2,0; 2,3) MN до 1,6 (1,5; 1,9) MN; кількість тромбоцитів підвищилась з 80000 (79000; 87000)/мм<sup>3</sup> до 131000 (119000; 215000)/мм<sup>3</sup>.

9 пацієнтів дитячого віку в 12-місячному клінічному дослідженні продовжили отримувати лікування препаратом Елелісо у сліпому режимі в додатковому дослідженні протягом загального терміну лікування 24 місяці. Нижчезазначені дані є змінами (середні (Q1, Q3)) клінічних показників за період від вихідного рівня до 24 місяців для групи, що отримувала дозу 60 одиниць/кг (n=5): об'єм селезінки знизився на 19,0 (8,3; 41,2) MN; гемоглобін підвищився на 2,5 (1,9; 3,0) г/дл; об'єм печінки зменшився на 0,8 (0,6; 1,1) MN та кількість тромбоцитів підвищилась на 76000 (67000; 100000)/мм<sup>3</sup>.

## 2. Клінічні дослідження за участю пацієнтів, які перейшли з лікування іміглюцеразою на лікування препаратом Елелісо.

Безпека та ефективність препарату оцінювалися у 31 пацієнта (26 дорослих і 5 дітей) з хворобою Гоше 1-го типу, які перейшли з іміглюцерази на препарат Елелісо. Це було 9-місячне багатоцентрове відкрите дослідження з однією групою пацієнтів, які раніше отримували лікування іміглюцеразою у дозах від 9,5 одиниць/кг до 60 одиниць/кг 1 раз на 2 тижні протягом щонайменше 2 років. Необхідними умовами були стабільний клінічний стан пацієнтів та отримання пацієнтами стабільної дози іміглюцерази кожні два тижні протягом щонайменше 6 місяців до включення їх у дослідження. Пацієнти були віком 6–66 років (середній вік 42 роки, включаючи пацієнтів дитячого віку), з них 55 % становили чоловіки. Терапію іміглюцеразою припиняли, а лікування препаратом Елелісо проводили 1 раз на 2 тижні із застосуванням такої ж самої кількості одиниць, як у дозі іміглюцерази, що раніше отримував кожний пацієнт. Якщо необхідно було підтримати клінічні показники (тобто рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів, об'єм селезінки і печінки), дозволялося проводити корекцію дози.

Середні об'єми органів (стандартне відхилення) та гематологічні показники залишалися стабільними протягом 9 місяців лікування препаратом. На вихідному рівні об'єм селезінки становив 5,2 (4,5) (величина, кратна нормі), об'єм печінки – 1,0 (0,3) (величина, кратна нормі), кількість тромбоцитів – 161137 (73387)/мм<sup>3</sup>, гемоглобін – 13,5 (1,4) г/дл. Після 9 місяців лікування препаратом Елелісо об'єм селезінки становив 4,8 (4,6) (величина, кратна нормі), об'єм печінки – 1,0 (0,2) (величина, кратна нормі), кількість тромбоцитів – 161167 (80820)/мм<sup>3</sup>, гемоглобін – 13,4 (1,5) г/дл. Дозування препарату не змінювалося в 30 з 31 пацієнта. Одному пацієнту на 24-му тижні необхідно було підвищити дозу (з 9,5 одиниць/кг до 19 одиниць/кг) через кількість тромбоцитів 92000/мм<sup>3</sup> на 22-му тижні, а далі дозу підвищили до 170000 мм<sup>3</sup> на 9-му місяці.

18 із 26 дорослих пацієнтів, які завершили 9-місячне клінічне дослідження, продовжили лікування препаратом Елелісо в рамках відкритого розширеного дослідження впродовж додаткових 27 місяців (загальний період лікування – 36 місяців). У цих пацієнтів зберігалася стабільність клінічних показників (об'єм селезінки, об'єм печінки, кількість тромбоцитів і рівень гемоглобіну). Однак тільки 10 із 18 дорослих пацієнтів завершили 27 місяців лікування препаратом Елелісо в рамках розширеного дослідження і тільки у 7 пацієнтів об'єм селезінки та печінки було оцінено через 36 місяців.

5 пацієнтів дитячого віку в 9-місячному клінічному дослідженні, що продовжували отримувати відкрите лікування препаратом Елелісо протягом додаткових 24 місяців, продемонстрували стабільність за цими клінічними показниками.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Елелісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу.

#### ***Протипоказання.***

Тяжкі алергічні реакції на таліглуцеразу альфа або інші компоненти препарату в анамнезі.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Не встановлено.

#### ***Особливості застосування.***

##### ***Реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія.***

У деяких пацієнтів, які отримували лікування препаратом Елелісо, виникали тяжкі реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія. Під час клінічних досліджень у 2 з 72 (3 %) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Елелісо, виникали ознаки і симптоми анафілаксії, що включали кропив'янку, гіпотензію, гіперемію, свистяче дихання, стиснення в грудях, нудоту, блювання та запаморочення. Ці реакції виникали під час інфузії препарату Елелісо.

Під час клінічних досліджень препарату в 21 з 72 (29 %) пацієнтів виникли реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія. Симптоми реакцій включали свербіж, ангіоневротичний набряк, гіперемію, еритему, висипання, блювання, кашель, стиснення в грудях і подразнення горла. Ці реакції виникали в проміжку до 3 годин після початку інфузії (див. розділ «Побічні реакції»).

Через можливий розвиток анафілаксії слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Елелісо. Потрібно ретельно наглядати за пацієнтами протягом відповідного періоду часу після застосування препарату, беручи до уваги час можливого початку анафілаксії, взятий з результатів клінічних досліджень. Пацієнти мають бути проінформовані про ознаки і симптоми анафілаксії та про необхідність одразу звертатися за медичною допомогою при виникненні таких симптомів. Якщо виникне анафілаксія, слід негайно припинити застосування препарату Елелісо та розпочати відповідне лікування.

Терапія реакцій гіперчутливості, залежно від ступеня тяжкості реакції, має включати зниження швидкості або тимчасове припинення інфузії та/або застосування антигістамінних, жарознижувальних препаратів та/або кортикостероїдів у випадку реакцій легкого ступеня. Попереднє застосування антигістамінних препаратів та/або кортикостероїдів може запобігти виникненню реакцій гіперчутливості. Під час клінічних досліджень пацієнтам планово не проводилася премедикація перед інфузією препарату Елелісо. Якщо виникає реакція гіперчутливості тяжкого ступеня, слід негайно припинити інфузію препарату Елелісо та розпочати відповідне лікування.

Слід зважити користь та ризики, пов'язані з повторним застосуванням препарату Елелісо пацієнтам, у яких виникала реакція гіперчутливості тяжкого ступеня, пов'язана з цим препаратом. Слід дотримуватись обережності під час повторного застосування препарату та бути готовим надати належну медичну допомогу (див. розділ «Побічні реакції»).

##### ***Застосування особам літнього віку.***

Під час клінічних досліджень 8 пацієнтів віком від 65 років отримували лікування препаратом Елелісо. Клінічні дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65 років, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність.

Обмежені доступні дані щодо застосування препарату Елелісо вагітним жінкам не є достатніми, щоб інформувати про ризик, пов'язаний із застосуванням препарату. Проте наявні клінічні рекомендації (див. підрозділ «Клінічні рекомендації»). У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах при внутрішньовенному введенні таліглуцерази в дозах, що у 5 разів перевищували рекомендовану клінічну дозу, докази ембріофетальної токсичності були відсутні. Передбачуваний супутній ризик серйозних вроджених дефектів і викиднів для зазначеної популяції невідомий. Загалом для населення у США передбачуваний супутній ризик серйозних вроджених дефектів і викиднів у клінічно розпізнаних випадках вагітності складає від 2 % до 4 % і від 15 % до 20 % відповідно.

*Клінічні рекомендації*

Ризик для матері та ембріона/плода, пов'язаний із хворобою.

Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик викидня, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність може загострювати наявні симптоми хвороби Гоше 1-го типу або спричиняти її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкоджати нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричиняти виникнення післяпологової кровотечі і крововиливу, що вимагає переливання крові.

Годування груддю.

Дані про виявлення таліглуцерази в грудному молоці людини, вплив на немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, або вплив на вироблення грудного молока відсутні. Користь грудного вигодовування для розвитку і здоров'я дитини слід розглядати разом з клінічною потребою матері в лікуванні препаратом Елелісо і будь-якими потенційними небажаними ефектами для немовляти в результаті застосування Елелісо або внаслідок основного захворювання матері.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Оскільки під час клінічних досліджень з таліглуцеразою альфа повідомлялося про запаморочення, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Елелісо перед тим, як керувати автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

*Рекомендована доза для пацієнтів віком від 4 років.*

Лікування пацієнтів, які раніше не отримували ферментозамісну терапію. Рекомендована доза препарату Елелісо становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60–120-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Лікування пацієнтів, які переходять з іміглуцерази. Пацієнти, які на даний час отримують лікування іміглуцеразою з приводу хвороби Гоше 1-го типу, можуть перейти на препарат Елелісо. Пацієнтам, які раніше отримували лікування іміглуцеразою в стабільному дозуванні, при переході з іміглуцерази на препарат Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у такій самій дозі (одиниць/кг). Препарат Елелісо для довгострокової терапії вводять 1 раз на 2 тижні шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 60–120 хвилин. Корекцію дози проводять з огляду на досягнення та утримання терапевтичних цілей для кожного пацієнта (див. підрозділ «Клінічні дослідження»).

*Інструкції щодо приготування.*

Препарат Елелісо слід відновлювати, розводити та застосовувати під наглядом медичного працівника.

Кожний флакон Елелісо містить 200 одиниць таліглуцерази альфа і призначений лише для однократного застосування. Не використовуйте флакон більше одного разу. Етапи відновлення і розведення повинні проводитися в асептичних умовах.

Препарат необхідно відновити у стерильній воді для ін'єкцій і розвести 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій до кінцевого об'єму 100–200 мл, а потім ввести за допомогою внутрішньовенної інфузії.

Препарат Елелісо готують у асептичних умовах, дотримуючись такої послідовності.

1. Визначають кількість флаконів, які необхідно відновити, на основі маси тіла пацієнта і рекомендованої дози 60 одиниць/кг, виконуючи такі розрахунки (1–3):

(1)сумарна доза в одиницях = маса тіла пацієнта (кг) × доза (одиниць/кг);

(2)сумарна кількість флаконів = сумарна доза в одиницях, поділена на 200 одиниць/флакон;

(3)округлюють до наступного повного флакона.

2. Дістають необхідну кількість флаконів з холодильника. Не можна лишати ці флакони за кімнатної температури довше 24 годин перед відновленням. Флакони не можна нагрівати або підігрівати в мікрохвильовій печі.

3. Кожний флакон препарату Елелісо відновлюють за допомогою 5,1 мл стерильної води для ін'єкцій до отримання концентрації відновленого препарату 40 одиниць/мл і об'єму, що витягається, 5 мл. Після відновлення обережно перемішують вміст флаконів. НЕ СТРУШУВАТИ. Перед подальшим розведенням візуально оглядають розчин у флаконах; розчин має бути прозорим і безбарвним. Не можна застосовувати розчин, якщо його колір змінився або якщо він містить сторонні механічні частки.

4. Набирають розраховану дозу препарату з відповідної кількості флаконів і розводять 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій до отримання кінцевого об'єму 100–200 мл.

- Для дітей потрібно використовувати кінцевий об'єм 100–120 мл.

- Для дорослих можна використовувати кінцевий об'єм 130–150 мл. Проте якщо об'єм тільки відновленого препарату становить 130–150 мл або більше, кінцевий об'єм не має перевищувати 200 мл.

5. Обережно перемішують. НЕ СТРУШУВАТИ. Оскільки це розчин білка, після розчинення деколи може виникати легка флокуляція (у вигляді напівпрозорих волокон).

*Інструкції щодо застосування.*

Після відновлення і розведення приготовлений розчин слід застосовувати шляхом внутрішньовенної інфузії та фільтрувати через прохідний фільтр з низьким зв'язуванням білка і розміром пор 0,2 мкм.

- Для дітей: початкова швидкість інфузії має становити 1 мл/хв. Після встановлення переносимості препарату Елелісо швидкість інфузії можна збільшити, але не вище рекомендованого максимального значення 2 мл/хв. Весь об'єм інфузійного розчину необхідно ввести за період, що становить щонайменше 60 хвилин.

- Для дорослих: початкова швидкість інфузії має становити 1,2 мл/хв. Після встановлення переносимості препарату Елелісо швидкість інфузії можна збільшити, але не вище рекомендованого максимального значення 2,2 мл/хв. Весь об'єм інфузійного розчину необхідно ввести за період, що становить щонайменше 60 хвилин.

Оскільки Елелісо не містить жодних консервантів, застосовувати препарат необхідно одразу після відновлення. Якщо застосувати його одразу неможливо, відновлений препарат можна зберігати до 24 годин при температурі 2–8 °С у захищеному від світла місці або до 4 годин при 20–25 °С, не захищаючи від світла. Розведений препарат можна зберігати до 24 годин при температурі 2–8 °С у захищеному від світла місці. Загалом відновлений і розведений препарат можна зберігати не більше 24 годин. Не заморожувати. Невикористаний препарат потрібно викинути.

*Діти.*

Застосування препарату Елелісо пацієнтам дитячого віку з хворобою Гоше 1-го типу ґрунтується на підтвердженій ефективності застосування дорослим у належних та добре контрольованих дослідженнях, а також на додаткових даних з фармакодинаміки у 5 пацієнтів дитячого віку та фармакокінетичних даних у 9 пацієнтів дитячого віку, які брали участь у клінічних дослідженнях (див. розділ «Фармакокінетика»). Дані, отримані в 14 пацієнтів дитячого віку, були включені до оцінки безпеки (див. розділ «Побічні реакції»). Недостатньо даних, щоб рекомендувати дозування препарату дітям віком до 4 років.

У пацієнтів дитячого віку частіше, ніж у дорослих пацієнтів, спостерігалось блювання під час застосування препарату Елелісо (4 з 9 пацієнтів, які не отримували лікування раніше), що може бути проявом реакції гіперчутливості. Частота виникнення інших побічних реакцій була подібною у дітей та дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

### **Передозування.**

Досвід передозування препаратом Елелісо відсутній.

### **Побічні реакції.**

#### Досвід, отриманий у клінічних дослідженнях.

Оскільки умови, за яких проводяться клінічні дослідження, дуже відрізняються, частота побічних реакцій, що спостерігається у клінічних дослідженнях лікарського засобу, не підлягає безпосередньому порівнянню з частотою, отриманою у клінічних дослідженнях іншого лікарського засобу, і може не відображати частоту побічних реакцій, що спостерігається на практиці.

#### Клінічні дослідження препарату Елелісо, що призначався як початкова терапія.

- Клінічне дослідження за участю пацієнтів віком від 19 років.

Безпеку застосування препарату Елелісо в дозах 30 одиниць/кг (n = 16) або 60 одиниць/кг (n = 16) кожні два тижні оцінювали під час 9-місячного подвійно сліпого рандомізованого клінічного дослідження за участю 32 дорослих пацієнтів (віком від 19 до 74 років) з хворобою Гоше 1-го типу, які раніше не отримували ферментозамісну терапію.

Таблиця 3. Побічні реакції, що виникали у  $\geq 5\%$  дорослих пацієнтів, які отримували лікування препаратом Елелісо та раніше не отримували ферментозамісну терапію.

Побічні реакції	Кількість дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію (N = 32), n (%)
Головний біль	6 (19)
Артралгія	4 (13)
Підвищена втомлюваність	3 (9)
Нудота	3 (9)
Запаморочення	3 (9)
Біль у животі	2 (6)
Свербіж	2 (6)
Гіперемія	2 (6)
Блювання	2 (6)
Кропив'янка	2 (6)

- Клінічне дослідження за участю пацієнтів віком до 16 років включно.

Безпеку застосування препарату Елелісо в дозах 30 одиниць/кг (n = 4) або 60 одиниць/кг (n = 5) кожні два тижні оцінювали під час 12-місячного рандомізованого клінічного дослідження за участю 9 дітей (віком від 2 до 13 років) з хворобою Гоше 1-го типу, які раніше не отримували ферментозамісну терапію.

Найчастішою побічною реакцією ( $\geq 10\%$ ) було блювання, яке виникало у 4 із 9 пацієнтів. У двох пацієнтів розвинулися реакції гіперчутливості; в одного виникло блювання тяжкого ступеня та запалення шлунково-кишкового тракту, а в іншого – подразнення горла легкого ступеня та дискомфорт у грудній клітці. Обидва пацієнти відчували покращення після лікування антигістамінними препаратами і продовжили лікування препаратом Елелісо.

#### Клінічне дослідження за участю пацієнтів, які перейшли з лікування іміглюцеразою на препарат Елелісо.

Безпеку застосування препарату оцінювали у 31 пацієнта (26 дорослих і 5 дітей) віком від 6 до 66 років з хворобою Гоше 1-го типу, які раніше отримували лікування іміглюцеразою



протягом принаймні 2 років. Елелісо застосовували протягом 9 місяців, доза (одиниць/кг) дорівнювала попередній дозі іміглюцерази для кожного пацієнта.

Таблиця 4. Побічні реакції в  $\geq 10\%$  пацієнтів, які були переведені з лікування іміглюцеразою на препарат Елелісо (через 9 місяців терапії)

Побічні реакції	Кількість пацієнтів, які були переведені з лікування іміглюцеразою (N = 31; 26 дорослих і 5 дітей), n (%)
Артралгія	4 (13)
Головний біль	4 (13)
Біль у кінцівках	3 (10)

#### Імуногенність.

Як і інші лікарські засоби, що містять протеїни, препарат Елелісо має потенціал для імуногенності. Виявлення утворення антитіл суттєво залежить від чутливості та специфічності кількісного аналізу. Крім того, на частоту виявлення антитіл (включаючи нейтралізуючі антитіла) під час кількісного аналізу можуть впливати кілька факторів, зокрема методологія аналізу, спосіб обробки зразків, час збору зразків, одночасне застосування інших лікарських засобів та основне захворювання. Тому порівняння частоти утворення антитіл в описаних нижче дослідженнях із частотою утворення антитіл в інших дослідженнях або з іншими препаратами таліглюцерази альфа може бути недостовірним.

#### Антитіла до препарату.

У клінічному дослідженні за участю дорослих пацієнтів, які раніше не отримували ферментозамісну терапію, у 17 (53 %) з 32 пацієнтів під час лікування препаратом Елелісо утворилися антитіла до препарату, а 2 (6 %) з 32 пацієнтів мали позитивні результати аналізу на антитіла на вихідному рівні перед лікуванням препаратом Елелісо. З 17 пацієнтів, у яких утворилися антитіла під час лікування препаратом, у 6 пацієнтів (35 %) розвинулися реакції гіперчутливості, 2 з яких відповідали критеріям анафілаксії. 2 з 17 пацієнтів, у яких виникли антитіла під час лікування препаратом, припинили лікування через реакції гіперчутливості, одна з яких відповідала критеріям анафілаксії. З 2 пацієнтів, які мали позитивні результати аналізу на антитіла до початку лікування препаратом Елелісо, у одного розвинулася реакція гіперчутливості під час застосування першої дози препарату, і його було виключено з дослідження. У другого пацієнта реакція гіперчутливості не виникла.

Під час клінічного дослідження за участю дітей, які раніше не отримували ферментозамісну терапію, у 2 (22 %) з 9 пацієнтів утворилися антитіла під час лікування препаратом Елелісо, а 1 з 9 пацієнтів мав позитивний результат аналізу на антитіла до початку лікування препаратом. У 2 з цих 3 пацієнтів виникли реакції гіперчутливості (у одного з них утворилися антитіла під час лікування, але він мав негативний результат аналізу після 12-го тижня лікування, а другий мав позитивний результат аналізу на антитіла на вихідному рівні і негативний після 8-го тижня), і вони продовжили лікування препаратом Елелісо. У третього пацієнта, в якого утворилися антитіла під час лікування та який мав позитивний результат аналізу на антитіла до завершення дослідження на тижні 52, реакція гіперчутливості не виникла.

Під час клінічних досліджень за участю 31 пацієнта (26 дорослих і 5 дітей), які перейшли з лікування іміглюцеразою на Елелісо, у 5 дорослих (16 % пацієнтів) утворилися антитіла під час лікування препаратом Елелісо. Ще 4 пацієнти (13 %, 2 дорослих і 2 дітей) мали позитивні результати аналізу на антитіла на вихідному рівні, але після переходу на Елелісо мали негативні результати. У одного з цих дорослих пацієнтів пізніше утворилися антитіла до препарату Елелісо. У 2 дорослих пацієнтів (у одного з них утворилися антитіла до препарату після переходу з іміглюцерази, а другий мав позитивний результат аналізу на антитіла до препарату на вихідному рівні) виникли реакції гіперчутливості. Обидва пацієнти продовжили лікування препаратом Елелісо.

Зв'язок між виникненням антитіл і розвитком реакцій гіперчутливості зрозумілий не повністю. Моніторинг утворення антитіл до препарату Елелісо може бути доцільним для пацієнтів, які мають позитивні результати аналізу на антитіла або у яких виникали реакції гіперчутливості на препарат Елелісо чи іншу ферментозамісну терапію.

#### *Нейтралізуючі антитіла.*

30 з 31 пацієнта (дорослих і дітей), у яких утворилися антитіла під час лікування препаратом Елелісо або які мали позитивні результати аналізу на антитіла на вихідному рівні, брали участь у оцінюванні нейтралізуючої активності антитіл за допомогою аналізу на зв'язування з рецепторами манози та аналізу на ферментативну активність. Дев'ятнадцять (63 %) з 30 пацієнтів мали нейтралізуючі антитіла, здатні інгібувати зв'язування препарату Елелісо з рецепторами манози. Вісім із цих 19 пацієнтів мали нейтралізуючі антитіла, здатні інгібувати ферментативну активність препарату Елелісо. Отримані дані не вказують на чітку залежність між наявністю нейтралізуючих антитіл, що перешкоджають зв'язуванню з рецепторами манози, або нейтралізуючих антитіл, здатних інгібувати ферментативну активність препарату Елелісо, і терапевтичною відповіддю на препарат Елелісо.

#### *Інші антитіла.*

У дев'яти (29 %) з 31 пацієнта (дорослих і дітей), у яких утворилися антитіла до препарату Елелісо під час лікування або які мали позитивні результати аналізу на антитіла на вихідному рівні, також утворювались антитіла до специфічних для рослин гліканів у препараті Елелісо.

#### *Післяреєстраційний досвід.*

Під час післяреєстраційного застосування препарату Елелісо в країнах, де він представлений на ринку, відмічалися зазначені нижче побічні реакції. Оскільки ці реакції включають такі, про які повідомлялося на добровільній основі невідомою кількістю людей додатково до інформації про реакції, що виникали протягом післяреєстраційних досліджень, не завжди можливо належним чином оцінити їхню частоту або встановити причинний зв'язок із впливом препарату.

*Шлунково-кишкові розлади:* блювання, діарея.

*Загальні розлади та реакції в місці введення препарату:* втома.

*Розлади з боку імунної системи:* анафілаксія (див. розділ «Особливості застосування»), імуноопосередкований локальний медикаментозний висип III типу.

*Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:* біль у спині.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2–8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла.

**Упаковка.** 1 флакон по 200 ОД препарату в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Фармація і Апджон Компані ЛЛС.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

7000 Портедж Роуд, Каламазу, Мічиган (MI) 49001, США.

**Дата останнього перегляду.** 17.09.2020