

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Элисо, 200 ЕД, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1 Общее описание**

Талиглюцераза альфа представляет собой рекомбинантную активную форму лизосомального фермента человека, β -глюкоцереб्रोзидазы, которая экспрессируется в генетически модифицированных клетках корня моркови, выращиваемых в одноразовом биореакторе. (ProCellEx®). В-глюкоцереб्रोзидаза (β -D-глюкозил-N-ацилсфингозин глюкогидролаза, Е.С. 3.2.1.45) — это лизосомальный гликопротеиновый фермент, катализирующий процесс гидролиза гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида.

Препарат Элисо производится по технологии на основе рекомбинантной ДНК с использованием культуры растительных клеток (корня моркови). Очищенная талиглюцераза альфа представляет собой мономерный гликопротеин, содержащий 4 N-связанных сайта гликозилирования ($M_r = 60\ 800$). Талиглюцераза альфа отличается от естественной человеческой глюкоцереб्रोзидазы двумя аминокислотами на N-конце и остатком длиной до 7 аминокислот на C-конце. Талиглюцераза альфа представляет собой гликозилированный белок с олигосахаридными цепями в сайтах гликозилирования и концевыми углеводными остатками маннозы. Эти олигосахаридные цепи талиглюцеразы альфа с концевыми маннозными группами специфичны для распознавания эндоцитозными углеводными рецепторами макрофагов — клеток, накапливающих гликолипиды при болезни Гоше.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество — талиглюцераза альфа.

Каждый флакон содержит 200 ЕД талиглюцеразы альфа.

Единица — это количество фермента, которое катализирует гидролиз 1 микромоля синтетического субстрата пара-нитрофенил- β -D-глюкопиранозида (pNP-Glc) в минуту при температуре 37 °C. После восстановления стерильной водой для инъекций концентрация талиглюцеразы альфа составляет 40 ед/мл (см. раздел 4.2). Значение pH восстановленного раствора составляет около 6,0.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок белого или почти белого цвета, может быть в виде массы.

Восстановленный препарат – прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный раствор, практически свободный от видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Элисо показан для лечения пациентов в возрасте 4 лет и старше с подтвержденным диагнозом болезни Гоше 1-го типа.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Рекомендации перед лечением препаратом Элисо

Применение препарата Элисо должно осуществляться под наблюдением медицинского работника, имеющего опыт в лечении реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию (см. раздел 4.4).

Начинать лечение препаратом Элисо следует в медицинском учреждении с соответствующим медицинским наблюдением и мерами поддержки, включая доступ к оборудованию для сердечно-легочной реанимации (см. раздел 4.4).

Для снижения риска возникновения реакций гиперчувствительности в качестве премедикации можно применять антигистаминные препараты и/или кортикостероиды (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Рекомендуемые дозы у пациентов в возрасте 4 лет и старше:

Пациенты, ранее не получавшие лечение в возрасте 4 лет и старше.

Рекомендуемая доза препарата Элисо составляет 60 ед/кг (исходя из фактической массы тела) для введения один раз в две недели в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60–120 минут.

Пациенты, переведенные с имиглюцеразы в возрасте 4 лет и старше.

Если допустим переход с терапии имиглюцеразой в стабильной дозе на терапию препаратом Элисо, терапию препаратом Элисо следует начинать с такой же дозы в единицах/кг в виде внутривенной инфузии (продолжительностью 60–120 минут) и в дальнейшем вводить препарат Элисо один раз в две недели. Коррекция дозы допускается, исходя из степени достижения индивидуальных целей терапии у каждого из пациентов и поддержания стабильного уровня целевых показателей.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Элисо для лечения пациентов в возрасте 4 лет и старше с подтвержденным диагнозом болезни Гоше 1-го типа установлены. В пользу применения препарата Элисо по данному показанию указывают доказательства эффективности, полученные в ходе надлежащих и строго контролируемых исследований препарата Элисо у взрослых пациентов, а также дополнительные данные по фармакодинамике, полученные у 5 пациентов детского возраста, и данные по фармакокинетике, полученные у 9 пациентов детского возраста, принимавших участие в

клинических исследованиях (см. раздел 5.1). Данные, полученные у 14 пациентов детского возраста, были включены в оценку безопасности (см. раздел 4.8).

Способ применения

После восстановления и разведения вводите препарат путем внутривенной инфузии в течение минимум 60 минут с использованием встроенного фильтра с низким связыванием белков и размером пор 0,2 микрона

- Для пациентов детского возраста с массой тела (исходя из фактической массы тела):
 - Менее 30 кг используют скорость инфузии 1 мл/мин.
 - 30 кг или более, используют начальную скорость инфузии 1 мл/мин. После установления степени переносимости препарата Элисо скорость инфузии можно увеличить максимум до 2 мл/мин.

Для взрослых пациентов используют начальную скорость инфузии 1,2 мл/мин. После выяснения степени переносимости препарата Элисо скорость инфузии можно увеличить, но не выше максимальной рекомендованной скорости инфузии 2,2 мл/мин.

Инструкция по приготовлению препарата

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию

У пациентов, получавших ферментозаместительную терапию, в том числе препаратом Элисо, возникали угрожающие жизни реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия. В клинических исследованиях (в ходе которых пациенты не получали премедикацию в плановом порядке антигистаминными препаратами и/или кортикостероидами до инфузий препарата Элисо):

- У 2 из 72 (3 %) пациентов, получавших лечение препаратом Элисо, были выявлены признаки и симптомы анафилаксии, включающие крапивницу, артериальную гипотензию, гиперемию, свистящие хрипы, ощущение стеснения в груди, тошноту, рвоту и головокружение. Эти реакции возникали во время инфузии препарата Элисо.
- У 21 из 72 (29 %) пациентов, получавших лечение препаратом Элисо, возникали реакции гиперчувствительности, в том числе у 2 пациентов, получавших препарат Элисо, были выявлены признаки и симптомы анафилаксии. Признаки и симптомы этих реакций гиперчувствительности включали зуд, ангионевротический отек, гиперемию, эритему, сыпь, тошноту, рвоту, кашель, ощущение стеснения в груди и першение в горле. Эти реакции возникали во время инфузии препарата Элисо и в промежутке до 3 часов после начала инфузии (см. раздел 4.8).

Анафилаксия наблюдалась на начальном этапе заместительной ферментной терапии и после ее продолжительного применения. Применение препарата Элисо должно осуществляться под наблюдением медицинского работника, имеющего опыт в лечении

реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию. Начинать лечение препаратом Элисо следует в медицинском учреждении с соответствующим медицинским наблюдением и мерами поддержки, включая доступ к оборудованию для сердечно-легочной реанимации. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами во время и после инфузии.

У пациентов, получавших лечение препаратом Элисо, у которых вырабатывались антитела к талиглюцеразе альфа (также называемые антителами к лекарственному препарату (АЛП)), реакции гиперчувствительности обычно возникали чаще, чем у пациентов, у которых такие антитела не вырабатывались (см. раздел 4.8). За пациентами, у которых появились АЛП, необходимо тщательно наблюдать, чтобы отследить развитие реакции гиперчувствительности.

Терапия реакций гиперчувствительности должна основываться на степени тяжести реакции и включать замедление или временное прекращение инфузии и/или применение антигистаминных препаратов, жаропонижающих средств и/или кортикостероидов в случае реакций легкой степени тяжести. Для снижения риска возникновения реакций гиперчувствительности в качестве премедикации можно применять антигистаминные препараты и/или кортикостероиды. При возникновении реакции гиперчувствительности тяжелой степени (например, анафилаксии) следует немедленно прекратить лечение препаратом Элисо и начать соответствующее лечение, включая использование эпинефрина. Необходимо информировать пациентов о симптомах реакций гиперчувствительности опасных для жизни, включая анафилаксию, и о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при появлении симптомов.

Следует учитывать пользу и риски, связанные с повторным применением препарата Элисо у пациентов, у которых возникала реакция гиперчувствительности тяжелой степени, связанная с этим препаратом. Следует соблюдать осторожность при проведении повторных провокационных проб с препаратом (см. раздел 4.8).

Дети

У пациентов детского возраста чаще, чем у взрослых пациентов, наблюдалась рвота при лечении препаратом Элисо (4 из 9 пациентов, не получавших лечения ранее), что может быть симптомом реакции гиперчувствительности. Частота возникновения других нежелательных реакций была схожей у детей и взрослых, получавших лечение препаратом Элисо (см. раздел 4.8).

Лица пожилого возраста

Препарат Элисо в ходе клинических исследований получали 8 пациентов в возрасте старше 65 лет. В клинических исследованиях препарата Элисо не участвовало достаточное число пациентов в возрасте старше 65 лет для выявления различий в ответе на лечение между этими пациентами и пациентами более молодого возраста.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеющихся в наличии ограниченных данных, полученных при использовании препарата Элисо у беременных женщин, недостаточно для информирования о связанном с препаратом риске. Тем не менее есть соответствующие клинические соображения (см. подраздел «Клинические соображения»). В исследованиях репродуктивной функции на животных при внутривенном введении беременным крысам и кроликам талиглуцеразы альфа в дозах, которые в 5 раз превышали рекомендованную клиническую дозу (РКД), доказательства эмбриофетальной токсичности отсутствовали (см. подраздел «Данные, полученные в исследованиях на животных»). Расчетный фоновый риск возникновения тяжелых пороков развития и невынашивания беременности для указанной (-ых) популяции (-й) неизвестен. Для жителей США расчетный фоновый риск тяжелых врожденных дефектов и выкидыша составляет 2–4 % и 15–20 % от клинически установленных беременностей соответственно. *Клинические соображения, связанные с основным заболеванием, риски для матери и/или эмбриона/плода*

Женщины с болезнью Гоше 1-го типа имеют повышенный риск выкидыша, если не лечить и не контролировать симптомы заболевания до зачатия и во время беременности. Беременность может обострять имеющиеся симптомы болезни Гоше 1-го типа или вызывать появление новых симптомов. Проявления болезни Гоше 1-го типа могут привести к неблагоприятным исходам беременности, в том числе гепатоспленомегалия может препятствовать нормальному росту плода, и тромбоцитопения может привести к усилению склонности к кровотечениям и возможному послеродовому кровотечению, требующему переливания крови.

Данные, полученные в исследованиях на животных

Исследования репродуктивной функции выполнялись на крысах и кроликах с введением талиглуцеразы альфа в течение периода органогенеза. У крыс внутривенные дозы до 55 мг/кг/сут (примерно в 5 раз выше РКД, составляющей 60 ед/кг, рассчитанной на основе площади поверхности тела) не оказывали неблагоприятного воздействия на эмбриофетальное развитие. У кроликов внутривенные дозы до 27,8 мг/кг/сут (примерно в 5 раз выше РКД, составляющей 60 ед/кг, рассчитанной на основе площади поверхности тела) не демонстрировали эмбриофетальной токсичности.

Лактация

Данные о присутствии талиглуцеразы альфа в грудном молоке, ее воздействии на находящегося на грудном вскармливании ребенка или выработку грудного молока у матери отсутствуют. Следует учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка, а также клиническую необходимость применения препарата Элисо у матери и возникновение любых потенциальных нежелательных эффектов, связанных с препаратом Элисо или основным заболеванием матери, у ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Долгосрочные исследования на животных по оценке канцерогенного потенциала или исследования мутагенного потенциала талиглуцеразы альфа не проводились. В ходе исследований репродуктивной функции на самцах и самках крыс талиглуцеразы альфа не оказывала достоверно значимого неблагоприятного влияния на показатели репродуктивной функции самцов и самок в дозах, достигающих максимальной дозы 55 мг/кг/сут (примерно

в 5 раз выше рекомендованной клинической дозы, составляющей 60 ед/кг, рассчитанной на основе площади поверхности тела).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Поскольку в рамках клинических исследований талиглуцеразы альфа отмечалось головокружение, пациенты должны обратить свое внимание на реакцию на введение талиглуцеразы альфа перед тем, как управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Опыт применения в клинических исследованиях

Поскольку клинические исследования проводятся в различных условиях, частоту нежелательных реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях препарата, нельзя напрямую сравнивать с частотой нежелательных реакций в клинических исследованиях другого препарата, так как они могут не отражать показатели частоты, наблюдаемые в клинической практике.

Нежелательные реакции в клинических исследованиях препарата Элисо в качестве начальной терапии

- Клиническое исследование у взрослых пациентов

Безопасность применения препарата Элисо в дозах 30 ед/кг (n = 16) (50 % рекомендованной дозы) (см. раздел 4.2) или 60 ед/кг (n = 16) при внутривенном введении один раз в две недели оценивали во время 9-месячного двойного слепого рандомизированного клинического исследования у 32 взрослых пациентов (в возрасте от 19 до 74 лет) с болезнью Гоше 1-го типа, ранее не получавших терапию (исследование 1) (см. раздел 5.1). В таблице 1 перечислены нежелательные реакции, возникшие у пациентов, которым вводили препарат Элисо.

Таблица 1. Нежелательные реакции, возникавшие не менее чем у 5 % взрослых пациентов, получавших лечение препаратом Элисо и ранее не получавших терапию

Предпочтительный термин	<u>Взрослые пациенты, ранее не получавшие терапию</u> (N = 32) n (%)
Головная боль	6 (19)
Артралгия	4 (13)
Повышенная утомляемость	3 (9)
Тошнота	3 (9)
Головокружение	3 (9)
Боль в животе	2 (6)

Зуд	2 (6)
Гиперемия	2 (6)
Рвота	2 (6)
Крапивница	2 (6)

- Клиническое исследование у детей в возрасте 16 лет и младше

Безопасность применения препарата Элисо в дозах 30 ед/кг (n = 4) (50 % рекомендованной дозы) (см. раздел 4.2) или 60 ед/кг (n = 5) при внутривенном введении один раз в две недели оценивали во время 12-месячного рандомизированного клинического исследования у 9 пациентов детского возраста (от 2 до 13 лет) с болезнью Гоше 1-го типа, ранее не получавших терапию (исследование 2) (см. раздел 5.1).

Наиболее частой нежелательной реакцией ($\geq 10\%$) была рвота, которая была выявлена у 4 из 9 пациентов. У двух пациентов развилась реакция гиперчувствительности; у одного пациента возникла неукротимая рвота (рвота тяжелой степени) и воспалительное поражение желудочно-кишечного тракта, у второго — першение в горле легкой степени и чувство дискомфорта в груди. У обоих пациентов после применения антигистаминных препаратов наступило улучшение, и они продолжили лечение препаратом Элисо.

Нежелательные реакции в клиническом исследовании у пациентов, переведенных с имиглюцеразы на терапию препаратом Элисо

Безопасность применения препарата Элисо оценивали у 31 пациента (26 взрослых и 5 детей) в возрасте от 6 до 66 лет с болезнью Гоше 1-го типа, которые ранее получали лечение имиглюцеразой в течение минимум 2 лет (исследование 3). Препарат Элисо вводили внутривенно один раз в две недели в течение 9 месяцев, доза (количество единиц) была равна предыдущей (индивидуальной для каждого пациента) дозе имиглюцеразы. В таблице 2 перечислены нежелательные реакции, возникшие у этих пациентов, получавших препарат Элисо.

Таблица 2. Нежелательные реакции, возникавшие не менее чем у 10 % пациентов, получавших препарат Элисо, которые были переведены с лечения имиглюцеразой на лечение препаратом Элисо (через 9 месяцев терапии)

Предпочтительный термин	<u>Взрослые пациенты и дети, переведенные с лечения имиглюцеразой</u>
	(N = 31) n (%)
Артралгия	4 (13)
Головная боль	4 (13)
Боль в конечности	3 (10)

Иммуногенность: нежелательные реакции, связанные с антителами к лекарственному препарату

В рамках исследований 1, 2 и 3 оценивалась ферментозаместительная терапия препаратом Элисо у взрослых пациентов и детей с болезнью Гоше, ранее проходивших и не проходивших такую терапию (см. раздел 5.1). Нежелательные реакции появились у 36 % (9 из 25) пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, получавших препарат Элисо, у которых в ходе лечения вырабатывались АЛП, и у 15 % (6 из 41) пациентов, получавших препарат Элисо, у которых в ходе лечения не вырабатывались АЛП (см. разделы 4.4 и 5.2). Из 9 пациентов, у которых были выявлены АЛП и у которых возникли реакции гиперчувствительности, у двоих возникла анафилаксия и один пациент прекратил получать препарат Элисо из-за реакции гиперчувствительности.

Опыт пострегистрационного применения

В ходе пострегистрационного применения препарата Элисо отмечались следующие нежелательные реакции. Так как данные об этих реакциях включают, помимо данных пострегистрационных исследований, данные популяции пациентов неопределенного размера, полученные на добровольной основе, не всегда возможно достоверно оценить частоту реакций или установить причинно-следственную связь с применением препарата.

Желудочно-кишечные нарушения: рвота, диарея.

Общие нарушения и реакции в месте введения: повышенная утомляемость.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилаксия (см. раздел 4.4.), иммуноопосредованная фиксированная токсидермия (реакция гиперчувствительности 3-го типа).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: боль в спине.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Сведения о передозировке талиглуцеразой альфа отсутствуют. Максимальная доза талиглуцеразы альфа в клинических исследованиях составляла 78 ед/кг массы тела.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушения обмена веществ другие. Ферментные препараты. Талиглуцераза альфа.

Код АТХ: A16AB11

Препарат Элисо является биологическим лекарственным препаратом.

Механизм действия

Болезнь Гоше — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена, кодирующего синтез глюкоцереброзидазы, что приводит к снижению активности лизосомального фермента глюкоцереброзидазы. Глюкоцереброзидаза катализирует превращение сфинголипида глюкоцереброзида в глюкозу и церамид. Ферментативная недостаточность приводит к накоплению субстрата глюкоцереброзида преимущественно в лизосомальных компартментах макрофагов, в результате чего образуются пенистые клетки, или клетки Гоше, которые накапливаются в печени, селезенке и костном мозге.

Элисо, препарат для ферментозаместительной терапии, представляет собой рекомбинантный аналог лизосомальной глюкоцереброзидазы человека, который катализирует гидролиз глюкоцереброзида с образованием глюкозы и церамида, снижая количество накопленного глюкоцереброзида. Захват препарата Элисо клеточными лизосомами опосредуется связыванием олигосахаридных цепей маннозы препарата Элисо со специфическими маннозными рецепторами на поверхности клетки, что приводит к интернализации препарата и к дальнейшей его транспортировке в лизосомы.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования Элисо в качестве начальной терапии

Клиническое исследование с участием взрослых пациентов

Безопасность и эффективность препарата Элисо оценивали в ходе лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше 1-го типа в рамках 9-месячного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования (исследование 1) у 31 взрослого пациента с обусловленными болезнью Гоше увеличением селезенки (более 8 раз от нормы) и тромбоцитопенией (менее 120 000/мм³). На исходном уровне у шестнадцати пациентов было увеличение печени, а у десяти пациентов — анемия. Все пациенты ранее не получали

ферментную заместительную терапию. Из исследования исключались пациенты с тяжелыми неврологическими симптомами. Пациенты были рандомизированы для получения препарата Элисо внутривенно в дозе 30 ед/кг (n = 15) (50 % рекомендованной дозы) или 60 ед/кг (n = 16) (рекомендованная доза) (см. раздел 4.2) один раз в две недели. По прошествии 9 месяцев 26 пациентов из 31 продолжили участие в части с лечением в слепом режиме долгосрочного расширенного исследования; общее время их лечения составило 24 месяца, в течение которых пациентам внутривенно вводили ту же самую дозу препарата один раз в две недели. Двадцать три из этих 26 пациентов продолжили получать препарат Элисо (30 или 60 ед/кг внутривенно один раз в две недели) в открытом режиме в течение еще 12 месяцев (общая продолжительность применения препарата Элисо составила 36 месяцев).

Исходные демографические данные

В исследовании 1 принимали участие пациенты в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст — 36 лет), 48 % пациентов были мужчинами, 97 % пациентов были европеоидной расы, 29 % пациентов были латиноамериканцами, 71 % — не латиноамериканского происхождения.

Результаты оценки эффективности

В таблице 3 приведены значения на исходном уровне и средние изменения (стандартное отклонение — СО) клинических показателей (объем селезенки, объем печени, количество тромбоцитов и гемоглобин) после 9 месяцев лечения препаратом Элисо в исследовании 1. Объемы печени и селезенки определяли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), результаты сообщались в виде процента от массы тела (% МТ) и величин, кратных норме (КН). Наблюдаемое уменьшение объема селезенки (первичная конечная точка) по сравнению с исходным уровнем считались клинически значимыми с учетом естественного течения ранее не леченной болезни Гоше.

Таблица 3. Средние изменения (СО) клинических показателей от исходного уровня до 9 месяцев у взрослых пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, ранее не получавших лечение, на фоне применения препарата Элисо (N = 31) (исследование 1)**

	Клинический параметр	Элисо 30 ед/кг* (n = 15) Среднее значение (СО)	Элисо 60 ед/кг (n = 16) Среднее значение (СО)
Объем селезенки (% МТ‡)	Исходный уровень	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	Месяц 9	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Изменение	–0,9 (0,4)	–1,3 (1,1)
Объем селезенки (КН#)	Исходный уровень	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	Месяц 9	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Изменение	–4,5 (2,1)	–6,6 (5,4)
Объем печени (% МТ)	Исходный уровень	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	Месяц 9	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Изменение	–0,6 (0,5)	–0,6 (0,4)
Объем печени (КН)	Исходный уровень	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	Месяц 9	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Изменение	–0,2 (0,2)	–0,3 (0,2)
Количество тромбоцитов (мм ³)	Исходный уровень	75 320 (40 861)	65 038 (28 668)
	Месяц 9	86 747 (50 989)	106 531 (53 212)
	Изменение	11 427 (20 214)	41 494 (47 063)
Гемоглобин (г/дл)	Исходный уровень	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	Месяц 9	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Изменение	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

* Рекомендованная доза препарата Элисо для терапии взрослых пациентов, ранее не получавших лечение, составляет 60 ед/кг один раз в две недели. Доза препарата Элисо 30 ед/кг один раз в две недели не является рекомендованной дозой (см. раздел 4.2).

** СО — стандартное отклонение.

‡ % МТ — процент от массы тела.

КН — значения величин, кратные норме.

Данные ниже представляют собой изменения клинических показателей от исходного уровня до 24-го месяца (9-месячный начальный период и первое 15-месячное долгосрочное расширенное исследование) в группах дозирования 30 ед/кг (n = 12) (50 % рекомендованной дозы) и 60 ед/кг (n = 14) (рекомендованная доза) (см. раздел 4.2) соответственно: средний объем селезенки (СО) (% МТ) снизился на 1,4 (0,6) и 2,0 (2,0), как КН — на 6,8 (3,0) и 10,2 (9,8); уровень гемоглобина повысился на 1,3 (1,7) г/дл и 2,4 (2,3) г/дл; объем печени (% МТ) снизился на 1,1 (0,5) и 1,0 (0,7), как КН — на 0,4 (0,2) и 0,4 (0,3), а количество тромбоцитов увеличилось на 28 433 (31 996)/мм³ и 72 029 (68 157)/мм³. 23 пациента, которые продолжили получать лечение препаратом Элисо в открытом режиме на протяжении дополнительных 12 месяцев, демонстрировали стабильность этих клинических показателей.

Клиническое исследование с участием детей в возрасте 16 лет и младше

Безопасность и эффективность препарата Элисо в ходе лечения оценивали в 12-месячном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании (исследование 2) у 9

детей с болезнью Гоше 1-го типа, ранее не получавших лечение. Пациенты были рандомизированы для получения препарата Элисо внутривенно в дозе 30 ед/кг (n = 4) (50 % рекомендованной дозы) или 60 ед/кг (n = 5) (рекомендованная доза) (см. раздел 4.2) один раз в две недели. По прошествии 12 месяцев все 9 пациентов продолжили получать препарат Элисо в такой же дозе один раз в две недели в части долгосрочного расширенного исследования с лечением в слепом режиме (общая продолжительность лечения составила 24 месяца).

Исходные демографические данные

В исследовании 2 принимали участие пациенты в возрасте от 2 до 13 лет (средний возраст — 8,1 года), 67 % пациентов были мужского пола, 89 % пациентов были европеоидной расы, 44 % пациентов были латиноамериканцами, а 56 % — не латиноамериканского происхождения.

Результаты оценки эффективности

Приведенные ниже данные из исследования 2 являются изменениями [медиана (Q1, Q3)] клинических показателей за период от исходного уровня до 12 месяцев для группы, получавшей дозу 60 ед/кг (n = 5): объем селезенки снизился с 18,4 (14,2; 35,1) КН до 11,0 (8,3; 14,5) КН; гемоглобин повысился с 11,1 (9,2; 11,3) г/дл до 11,7 (11,5; 12,9) г/дл; объем печени уменьшился с 2,1 (2,0; 2,3) КН до 1,6 (1,5; 1,9) КН; количество тромбоцитов повысилось с 80 000 (79 000; 87 000)/мм³ до 131 000 (119 000; 215 000)/мм³.

Приведенные ниже данные являются изменениями [медиана (Q1, Q3)] клинических показателей за период от исходного уровня до 24 месяцев (12-месячный начальный период и 12-месячное долгосрочное расширенное исследование) для группы, получавшей дозу 60 ед/кг (n = 5): объем селезенки снизился на 19,0 (8,3; 41,2) КН; гемоглобин повысился на 2,5 (1,9; 3,0) г/дл; объем печени уменьшился на 0,8 (0,6; 1,1) КН; а количество тромбоцитов повысилось на 76 000 (67 000; 100 000)/мм³.

Клиническое исследование у пациентов, переведенных с терапии имиглуцеразой на терапию препаратом Элисо

Безопасность и эффективность препарата Элисо оценивали у 31 пациента (26 взрослых и 5 детей) с болезнью Гоше 1-го типа, которые перешли с терапии имиглуцеразой на терапию препаратом Элисо (исследование 3). Исследование 3 было 9-месячным многоцентровым открытым исследованием с одной группой пациентов, ранее получавших лечение имиглуцеразой внутривенно в дозах от 9,5 ед/кг до 60 ед/кг один раз в две недели в течение минимум 2 лет. Необходимыми условиями были стабильное клиническое состояние пациентов и получение пациентами стабильной дозы имиглуцеразы один раз в две недели в течение не менее 6 месяцев до их включения в исследование. Терапию имиглуцеразой прекращали, а лечение препаратом Элисо назначали один раз в две недели с применением такого же количества единиц, что и индивидуальная доза имиглуцеразы, которую ранее получал пациент (от 9,5 до 60 ед./кг внутривенно один раз в две недели). При необходимости поддержания стабильности клинических показателей (т. е. объем селезенки, объем печени, количество тромбоцитов и уровень гемоглобина) в ходе исследования разрешалось производить коррекцию дозы препарата.

- Восемнадцать из 26 взрослых пациентов, завершивших участие в 9-месячном исследовании, продолжили получать препарат Элисо (от 9,5 до 60 ед/кг внутривенно

один раз в две недели) в рамках открытого расширенного исследования в течение еще 27 месяцев (общая длительность применения препарата Элисо составила 36 месяцев).

- Пять детей, завершивших участие в 9-месячном исследовании, продолжили получать препарат Элисо (от 9,5 до 60 ед/кг внутривенно один раз в две недели) в открытом режиме в течение еще 24 месяцев (общая длительность применения препарата Элисо составила 33 месяца).

Исходные демографические данные

В исследовании 3 принимали участие пациенты в возрасте от 6 до 66 лет (средний возраст с учетом детей — 42 года), 55 % пациентов были мужского пола, 97 % пациентов были европеоидной расы, 16 % пациентов были латиноамериканцами, а 84 % — не латиноамериканского происхождения.

Результаты оценки эффективности

В исследовании 3 на исходном уровне объем селезенки составлял 5,2 (4,5) КН, объем печени — 1,0 (0,3) КН, количество тромбоцитов — 161 137 (73 387)/мм³, гемоглобин — 13,5 (1,4) г/дл. Средние объемы органов (СО) и показатели общего анализа крови оставались стабильными в течение 9 месяцев лечения препаратом Элисо. Через 9 месяцев лечения препаратом Элисо объем селезенки составил 4,8 (4,6) КН, объем печени — 1,0 (0,2) КН, количество тромбоцитов — 161 167 (80 820)/мм³, гемоглобин — 13,4 (1,5) г/дл. Дозировка препарата не менялась у 30 из 31 пациента. Одному пациенту на 24-й неделе необходимо было повысить дозу (с 9,5 ед/кг до 19 ед/кг) из-за количества тромбоцитов 92 000/мм³ на 22-й неделе, далее доза была повышена до 170 000/мм³ на 9-м месяце исследования.

В течение 36 месяцев клинические показатели (объем селезенки, объем печени, количество тромбоцитов и уровень гемоглобина) 18 взрослых пациентов, получавших препарат Элисо, оставались стабильными. Однако только 10 из 18 взрослых пациентов завершили 27 месяцев лечения препаратом Элисо в рамках расширенного исследования и только у 7 пациентов оценка объема селезенки и печени была выполнена через 36 месяцев.

В течение 33 месяцев 5 детей, получавших препарат Элисо продемонстрировали стабильность этих клинических показателей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику талиглуцеразы альфа оценивали у 38 пациентов (29 взрослых и 9 детей), которые один раз в две недели получали внутривенные инфузии препарата Элисо в дозах 30 ед/кг (50 % рекомендованной дозы) или 60 ед/кг (рекомендованная доза) (см. раздел 4.2). Фармакокинетические параметры для взрослых и детей обобщены в таблице 4.

У взрослых пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, получавших лечение препаратом Элисо в дозах 30 ед/кг (50 % рекомендованной дозы) или 60 ед/кг (рекомендованная доза) (см. раздел 4.2) (N = 29) один раз в две недели в качестве начальной терапии, определяли фармакокинетические параметры при введении первой дозы и на 38-й неделе лечения. При введении исследуемых доз талиглуцеразы альфа их фармакокинетика оказалась нелинейной с более чем пропорциональным дозе увеличением экспозиции изученных доз.

При введении повторных доз 30 ед/кг (50 % рекомендованной дозы) или 60 ед/кг (рекомендованная доза) (см. раздел 4.2) один раз в две недели достоверно значимой кумуляции или изменения фармакокинетики талиглуцеразы альфа в динамике от 1-й недели до 38-й недели не наблюдалось. Принимая во внимание ограниченное количество данных, в этом исследовании не наблюдалось достоверно значимых различий между показателями фармакокинетики у пациентов мужского и женского пола.

Фармакокинетику талиглуцеразы альфа оценивали у 9 детей в возрасте от 4 до 17 лет с болезнью Гоше 1-го типа, получавших лечение препаратом Элисо в течение периода от 10 до 27 месяцев. Шесть из 9 пациентов ранее не получали терапию, а 3 пациента перешли на лечение препаратом Элисо с терапии имиглуцеразой. Как в группе, получавшей дозу 30 ед/кг (50 % рекомендованной дозы), так и в группе, получавшей дозу 60 ед/кг (рекомендованная доза) (см. раздел 4.2), значения клиренса у детей были схожими со значениями у взрослых пациентов. Значения AUC у детей были ниже значений AUC у взрослых пациентов из-за того, что дозы талиглуцеразы альфа зависели от массы тела и того, что дети имеют более низкую массу тела.

Таблица 4. Показатели фармакокинетики талиглуцеразы альфа после применения повторных доз у взрослых и детей с болезнью Гоше 1-го типа

	Дети (N = 9) Медиана (диапазон)		Взрослые пациенты через 38 недель (N = 29) Медиана (диапазон)	
	30 ед/кг ^а n = 5	60 ед/кг n = 4	30 ед/кг ^а n = 14	60 ед/кг n = 15
Возраст (лет)	15 (10; 17)	11 (4; 16)	35 (19; 74)	33 (19; 58)
Масса (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) ^б
AUC _{0-∞} (нг × ч/мл) ^в	1416 (535; 1969)	2984 (1606; 4273)	2007 (1007; 10 092)	6459 (2548; 21 020) ^б
T _{1/2} (мин)	37,1 (22,5; 56,8)	32,5 (18,0; 42,9)	18,9 (9,20; 57,9)	28,7 (11,3; 104) ^б
CL (л/ч)	30,5 (17,4; 37,8)	15,8 (11,7; 24,9)	30,5 (6,79; 68,0)	18,5 (6,20; 37,9) ^б
V _{ss} (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) ^б

^а 30 ед./кг — 50 % рекомендованной дозы.

^б n = 14.

^в Значения были получены на основе показателей концентрации (нг/мл).

Иммуногенность

Наблюдаемая частота выработки АЛП (в том числе нейтрализующих антител) в высокой степени зависит от чувствительности и специфичности анализа. Сравнить частоту выработки АЛП у пациентов в исследованиях, описанных ниже, с частотой выработки АЛП у пациентов в других исследованиях, в том числе исследованиях препарата Элисо или

других препаратов талиглуцеразы альфа, и сделать значимые выводы затруднительно ввиду различий между методами анализа.

Антитела к лекарственному препарату

В рамках исследований 1, 2 и 3 реакции гиперчувствительности отмечались чаще у пациентов, получавших лечение препаратом Элисо, у которых появились АЛП, чем у пациентов, у которых такие антитела не вырабатывались (см. разделы 4.8 и 4.4).

В исследовании 1 (с участием взрослых пациентов с болезнью Гоше, ранее не получавших лечение) (см. раздел 5.1) у 17 (53 %) из 32 пациентов, получавших препарат Элисо, была выявлена выработка АЛП. Кроме того, 2 (6 %) пациента имели положительные результаты анализа на АЛП на исходном уровне до начала терапии препаратом Элисо.

В исследовании 2 (с участием детей с болезнью Гоше, ранее не получавших лечение) (см. раздел 5.1) у 2 (22 %) из 9 пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, получавших препарат Элисо, была выявлена выработка АЛП. Кроме того, у одного пациента был положительный результат анализа на АЛП до начала лечения препаратом Элисо.

В исследовании 3 с участием 31 пациента (26 взрослых и 5 детей), которых перевели с имиглюцеразы на терапию препаратом Элисо (см. раздел 5.1), у 6 взрослых, получавших Элисо (23 % взрослых пациентов), была выявлена выработка АЛП, а у детей выработка АЛП выявлена не была. Кроме того, у 3 пациентов (10 %) был положительный результат анализа на АЛП до начала терапии препаратом Элисо.

Сведений для характеристики реакции АЛП на препарат Элисо и влияния АЛП на фармакокинетику, фармакодинамику и эффективность препаратов талиглуцеразы альфа недостаточно.

Нейтрализующие антитела

В исследованиях 1, 2 и 3, в которых в общей сложности принимали участие 72 человека, у 30 пациентов из 31 (взрослых и детей), получавших препарат Элисо, у которых была выявлена выработка АЛП или были положительные результаты анализа на АЛП на исходном уровне, провели оценку нейтрализующей активности АЛП путем анализа связывания препарата с маннозным рецептором и его ферментативной активности.

- У девятнадцати (63 %) из 30 пациентов были выявлены нейтрализующие антитела, способные ингибировать связывание препарата Элисо с маннозным рецептором *in vitro*.
- У восьми (42 %) из этих 19 пациентов были выявлены нейтрализующие антитела, способные ингибировать ферментативную активность препарата Элисо *in vitro*.

Несмотря на то, что эффективность была численно ниже (объем селезенки и печени снизился в меньшей степени) у пациентов, получавших препарат Элисо, у которых вырабатывались нейтрализующие антитела, чем у пациентов, у которых такие антитела не вырабатывались, данных для полной оценки влияния нейтрализующих антител на снижение эффективности недостаточно.

Другие антитела

У девяти (29 %) из 31 пациента (взрослых и детей), получавших препарат Элисо, у которых была выявлена выработка АЛП во время лечения или у которых были положительные результаты анализа на АЛП на исходном уровне, также вырабатывались антитела к гликанам растительных клеток, содержащимся в препарате Элисо.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез, мутагенез и снижение фертильности

Долгосрочные исследования на животных по оценке канцерогенного потенциала или исследования мутагенного потенциала талиглюцеразы альфа не проводились. В ходе исследований репродуктивной функции на самцах и самках крыс талиглюцеразы альфа не оказывала достоверно значимого неблагоприятного влияния на показатели репродуктивной функции самцов и самок в дозах, достигающих максимальной дозы 55 мг/кг/сут (примерно в 5 раз выше рекомендованной клинической дозы, составляющей 60 ед/кг, рассчитанной на основе площади поверхности тела).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Полисорбат 80

Натрия цитрат (трехосновный, дигидрат)

Кислота лимонная безводная для коррекции значения pH до 6.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Поскольку Элисо не содержит консервантов, применять препарат необходимо сразу же после восстановления.

Если немедленное применение восстановленного препарата невозможно, восстановленный препарат можно хранить до 24 часов при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте или до 4 часов при контролируемой комнатной температуре 20–25 °С в месте, не защищенном от света.

Если немедленное применение разведенного препарата невозможно, разведенный препарат можно хранить в течение периода времени до 24 часов при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте.

Общее время хранения восстановленного и разведенного раствора не должно превышать 24 часа. По истечении 24 часов с момента начала приготовления весь неиспользованный восстановленный или разведенный раствор следует утилизировать.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Препарат во флаконе из бесцветного боросиликатного стекла (тип I) вместимостью 13,5 мл (номинальный объем 10 мл), укупоренном бромбутиловой резиновой пробкой (20 мм) и алюминиевой обкаткой с полипропиленовым колпачком типа flip-off (20 мм).

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению препарата

Препарат Элисо следует восстанавливать, разводить и вводить под наблюдением медицинского работника.

Приготовьте препарат Элисо, придерживаясь следующей последовательности, проводя процесс приготовления в асептических условиях.

а) Определите количество флаконов, которые необходимо восстановить, на основании массы тела пациента в кг и рекомендованной дозы (см. раздел 4.2). Количество флаконов следует округлять в большую сторону до целого.

б) Возьмите необходимое количество флаконов из холодильника. Не оставляйте эти флаконы при комнатной температуре дольше чем на 24 часа перед восстановлением препарата. Не нагревайте флаконы и не разогревайте их в микроволновой печи.

в) Каждый флакон Элисо восстановите с помощью 5,1 мл стерильной воды для инъекций до получения концентрации восстановленного препарата 40 ед/мл, а извлекаемого объема — 5 мл.

(1) После восстановления осторожно перемешайте содержимое флаконов. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.

(2) Перед дальнейшим разведением произведите визуальную проверку полученного восстановленного раствора во флаконах на наличие механических включений и изменения цвета. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Утилизируйте препарат, если раствор содержит механические включения или изменил цвет.

г) Извлеките рассчитанную дозу препарата из соответствующего количества флаконов и разведите 0,9%-м раствором натрия хлорида для инъекций до получения конечного объема 100–200 мл. Весь неиспользованный восстановленный раствор следует утилизировать.

- (1) Для детей в возрасте 4 лет и старше используйте конечный объем 100–120 мл.
- (2) Для взрослых можно использовать конечный объем 130–150 мл. Однако если объем только восстановленного препарата составляет 130–150 мл или более, то конечный объем не должен быть больше 200 мл.
- д) Осторожно перемешайте разведенный раствор. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ. Поскольку это раствор белка, иногда после разведения может образовываться незначительное количество хлопьев (похожих на полупрозрачные волокна).
- е) Весь неиспользованный разведенный раствор следует утилизировать.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001–2192

Тел: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

Телефон: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Электронная почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№005374-РГ-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 10.06.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Элисо доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://ees.eaeunion.org>.

Примечание:

Торговое наименование в странах:

ЭЛЕЛАЙСО – Республика Казахстан