

08.05.2024

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

#### Элисо

**Регистрационный номер:** ЛП-004410

**Торговое название:** Элисо

**Международное непатентованное наименование:** талиглюцераза альфа

**Лекарственная форма:**

лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

**Состав на один флакон**

**действующее вещество:** талиглюцераза альфа 200 ЕД

**вспомогательные вещества:** маннитол 206,7 мг, полисорбат 80 0,56 мг, натрия цитрат 30,4 мг, лимонная кислота безводная q.s. до pH 6.

#### Описание

*Лиофилизат:*

Белый или почти белый порошок или пористая масса.

*Восстановленный раствор:*

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или светло-желтый раствор, свободный от видимых частиц.

**Фармакотерапевтическая группа:** ферментное средство

**Код АТХ:** A16AB11

#### Фармакологические свойства

##### **Фармакодинамика**

Талиглюцераза альфа представляет собой гидролитический лизосомальный глюкоцереброзид-специфический фермент, получаемый по технологии рекомбинантной ДНК с использованием культуры растительных клеток (морковь). Талиглюцераза альфа — это мономерный гликопротеиновый фермент, содержащий 4 N-связанных участка гликозилирования (60,8 кДа). Талиглюцераза альфа отличается от глюкоцереброзидазы

человека на две аминокислоты на N-конце и максимум на 7 аминокислот на C-конце. Талиглюцераза альфа представляет собой гликозилированный белок, имеющий олигосахаридные цепи в участках гликозилирования с маннозными группами на концах. Эти олигосахаридные цепи с маннозными группами на концах талиглюцеразы альфа специфически распознаются эндоцитозными углеводными рецепторами на макрофагах — клетках, накапливающих липиды при болезни Гоше.

Единица — это количество фермента, которое катализирует гидролиз 1 микромоля синтетического субстрата пара-нитрофенил- $\beta$ -D-глюкопиранозида (pNP-Glc) в минуту при температуре 37 °C.

#### Механизм действия

Болезнь Гоше — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене глюкоцереброзидазы человека, что приводит к сниженной активности лизосомного фермента глюкоцереброзидазы. Глюкоцереброзидаза катализирует расщепление сфинголипида глюкоцереброзида в глюкозу и церамид. Ферментативная недостаточность приводит к накоплению субстрата глюкоцереброзида преимущественно в лизосомных компартментах макрофагов, в результате чего образуются пенистые клетки, или клетки Гоше, которые накапливаются в печени, селезенке и костном мозге.

Талиглюцераза альфа, препарат для ферментозаместительной терапии, представляет собой рекомбинантный аналог лизосомной глюкоцереброзидазы человека, который катализирует гидролиз глюкоцереброзида с образованием глюкозы и церамида, снижая количество накопленного глюкоцереброзида. Захват талиглюцеразы альфа клеточными лизосомами опосредуется связыванием олигосахаридных маннозных групп талиглюцеразы альфа со специфическими маннозными рецепторами на поверхности клетки, что приводит к интернализации и к последующему его транспорту в лизосомы.

#### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетику талиглуцеразы альфа оценивали у 38 пациентов (29 взрослых и 9 детей), которые один раз в две недели получали внутривенные инфузии талиглуцеразы альфа в дозах 30 ед./кг (50 % от рекомендованной дозы) или 60 ед./кг (рекомендованная доза) (см. раздел «Способ применения и дозы»). Фармакокинетические параметры для взрослых и детей обобщены в таблице 1.

У взрослых пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, получавших лечение талиглуцеразой альфа в дозах 30 ед./кг (50 % от рекомендованной дозы) или 60 ед./кг (рекомендованная доза) (см. раздел «Способ применения и дозы») (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 большим повышением экспозиции, чем дозозависимое.

При введении повторных доз 30 ед./кг (50 % от рекомендованной дозы) или 60 ед./кг (рекомендованная доза) (см. раздел «Способ применения и дозы») 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 талиглуцеразой альфа в течение периода от 10 до 27 месяцев. Шесть из 9 пациентов ранее не получали терапию, а 3 пациента перешли на лечение талиглуцеразой альфа с терапии имиглуцеразой. Как в группе, получавшей дозу 30 ед./кг (50 % от рекомендованной дозы), так и в группе, получавшей дозу 60 ед./кг (рекомендованная доза) (см. раздел «Способ применения и дозы»), 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 1 Показания фармакокинетики талиглуцеразы альфа после принятия повторной дозы у взрослых и детей с болезнью Гоше I типа**

	Дети (N=9) Медиана (Диапазон)		Взрослые пациенты на 38 неделе (N=29) Медиана (Диапазон)	
	30 ед./кг <sup>a</sup> n = 5	60 ед./кг n = 4	30 ед./кг <sup>a</sup> n = 14	60 ед./кг n = 15
Возраст	15 (10, 17)	11 (4, 16)	35 (19, 74)	33 (19, 58)
Вес (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>б</sup>

AUC <sub>0-∞</sub> (нг*ч/мл) <sup>В</sup>	1416 (535, 1969)	2984 (1606, 4273)	2007 (1007, 10092)	6459 (2548, 21020) <sup>б</sup>
T <sub>1/2</sub> (мин)	37.1 (22.5, 56.8)	32.5 (18.0, 42.9)	18.9 (9.20, 57.9)	28.7 (11.3, 104) <sup>б</sup>
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) <sup>б</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>б</sup>

<sup>а</sup> 30 ед./кг — 50 % от рекомендованной дозы.

<sup>б</sup> n = 14

<sup>в</sup> Значения получены из данных по концентрации, выраженных в нг/мл.

### **Показания к применению**

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

### **Противопоказания**

Применение у детей в возрасте младше 4 лет.

Аллергические реакции выраженной степени на талиглуцеразу альфа или любые вспомогательные вещества.

Применение у пациентов с нарушением функции почек или печени (исследования не проводились).

### **С осторожностью**

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с аллергией на морковь.

Беременность и период грудного вскармливания.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Имеющихся в наличии ограниченных данных, полученных при применении 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 (на беременных крысах и кроликах) при внутривенном введении талиглуцеразы альфа в дозах, которые в 5 раз превышали рекомендованную клиническую дозу (РКД), доказательства эмбриофетальной токсичности отсутствовали. Расчетный фоновый риск возникновения тяжелых пороков развития и невынашивания беременности для указанной(-ых) популяции(-й) неизвестен.

#### *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 трансфузии компонентов крови.

#### *Грудное вскармливание*

Данные о выделении талиглюцеразы альфа с грудным молоком, его влияние 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.

### **Способ применения и дозы**

#### *Премедикация для снижения риска возникновения реакций гиперчувствительности*

Для снижения риска возникновения реакций гиперчувствительности в качестве премедикации можно применять антигистаминные препараты и (или) кортикостероиды (см. раздел «Особые указания»).

#### *Рекомендуемые дозы у пациентов в возрасте 4 лет и старше*

*Пациенты в возрасте 4 лет и старше, ранее не получавшие лечение:* Рекомендуемая доза препарата Элисо составляет 60 ед/кг массы тела для введения один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60–120 минут.

*Пациенты в возрасте 4 лет и старше, переведенные с терапии имиглюцеразой:* в случае, если допускается переход с имиглюцеразы, применяемой в стабильной дозе, на Элисо, препарат Элисо начинают вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60–120 минут в такой же дозе (ед./кг), в какой ранее применялась имиглюцераза. В дальнейшем препарат Элисо вводят один раз в две недели. Коррекция дозы допускается, в зависимости от степени достижения индивидуальных целей терапии у каждого из пациентов и поддержания контроля заболевания.

### Способ применения

После восстановления и разведения препарат вводится внутривенно в виде инфузии. Раствор следует вводить с использованием встроенного в систему для инфузии фильтра с размером пор 0,2 микрона и с низкой способностью к связыванию белков.

- *Дети.* Для пациентов детского возраста с массой тела:
  - менее 30 кг (на основании фактической массы тела) скорость инфузии составляет 1 мл/мин.

30 кг и более (на основании фактической массы тела) начальная скорость инфузии составляет 1 мл/мин. После выяснения степени переносимости препарата Элисо скорость инфузии можно увеличить, но не выше 08.05.2024

максимальной рекомендованной скорости инфузии 2 мл/мин. Весь объем раствора для инфузии следует вводить не менее 60 минут.

- *Взрослые.* Начальная скорость инфузии составляет 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. Весь объем раствора для инфузии следует вводить не менее 60 минут.

### *Пожилые пациенты (> 65 лет)*

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

### *Применение у пациентов детского возраста*

Были установлены безопасность и эффективность препарата Элисо для лечения детей в возрасте 4 лет и старше с подтвержденным диагнозом болезни Гоше 1-го типа. В пользу применения препарата Элисо для этого показания 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. Данные, полученные у 14 пациентов детского возраста, были включены в оценку безопасности (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов детского возраста чаще, чем у взрослых пациентов, наблюдалось 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 «Побочное действие»).

### **Инструкции по восстановлению и разведению**

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

Препарат Элисо следует готовить, придерживаясь описанной ниже последовательности. Процесс приготовления следует проводить в асептических условиях.

а) Количество флаконов, которые следует восстановить, необходимо определить на основании массы тела пациента (в кг) и рекомендованной дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Количество флаконов следует округлять в большую сторону до целого.

б) Флаконы необходимо извлечь из холодильника.

Хранить флакон с лиофилизатом до восстановления/разведения при комнатной температуре не более 24 часов. Не нагревать флаконы и не разогревать их в микроволновой печи.

в) Каждый флакон препарата Элисо восстанавливают 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 следует осторожно перемешивать содержимое флаконов. **НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.**

(2) Перед дальнейшим разведением следует произвести визуальную проверку полученного восстановленного раствора во флаконах на наличие механических включений и изменение цвета. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Утилизируйте флаконы, в которых отмечается изменение цвета раствора или наличие механических включений.

г) Забирают рассчитанную дозу препарата из соответствующего количества флаконов и разводят 9 мг/мл (0,9 %) раствором натрия хлорида для инфузий 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 перемешивают разведенный раствор для инфузии. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ. Поскольку раствор является белковым, иногда после разведения может образовываться незначительное количество хлопьев (похожих на полупрозрачные волокна).

е) Любое количество неиспользованного разведенного раствора следует утилизировать.

### **Побочное действие**

### **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, поскольку 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 препарата Элисо в дозах 30 ед/кг (n = 16), 50 % рекомендованной дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»), 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). В таблице 2 перечислены нежелательные реакции, возникшие у пациентов, которым вводили препарат Элисо.

**Таблица 2. Нежелательные реакции, возникавшие не менее чем у 5 % взрослых пациентов, получавших лечение препаратом Элисо и ранее не получавших терапию**

<b>Предпочтительный термин</b>	<b><u>Взрослые пациенты, ранее не получавшие лечение</u></b>
	<b>(N = 32) n (%)</b>
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 до 16 лет

Безопасность препарата Элисо в дозах 30 ед/кг (n = 4), 50 % рекомендованной дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»), 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).

Наиболее частой нежелательной реакцией (не менее 10 %) была рвота, которая была выявлена у 4 из 9 пациентов. У двух пациентов развились реакции гиперчувствительности; у одного пациента возникла рвота тяжелой степени и воспалительное поражение желудочно-кишечного тракта, у второго — легкое першение в горле и дискомфорт в грудной клетке. У обоих пациентов после применения антигистаминных препаратов наступило улучшение, и они продолжили лечение препаратом Элисо.

*Нежелательные реакции в клиническом исследовании у пациентов, переведенных на терапию препаратом Элисо с терапии имиглюцеразой*

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 3 перечислены нежелательные реакции, возникшие у этих пациентов, получавших препарат Элисо.

**Таблица 3. Нежелательные реакции не менее чем у 10 % пациентов, получавших препарат Элисо, которые были переведены с лечения имиглюцеразой на терапию препаратом Элисо (через 9 месяцев терапии)**

<b>Предпочтительный термин</b>	<b><u>Взрослые пациенты и дети, переведенные с имиглюцеразы</u></b>
	<b>(N = 31*) n (%)</b>
Артралгия	4 (13)
Головная боль	4 (13)
Боли в конечностях	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. Реакции гиперчувствительности 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 «Особые указания»). Из 9 пациентов, получавших препарат Элисо, 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.

#### *Иммуногенность*

Наблюдаемая частота выработки АЛП (в том числе нейтрализующих антител (НАТ) 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 талиглюцеразы 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 «Побочное действие» и «Особые указания»). В исследовании 1 (с участием взрослых пациентов с болезнью Гоше, ранее не получавших лечение) 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) 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 терапии препаратом имиглюцераза на терапию препаратом Элисо, 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 пациента, у 30 из 31 пациента (взрослых и детей), получавших препарат Элисо, у которых были выявлены АЛП или у которых были положительные результаты анализа на АЛП исходно, провели оценку нейтрализующей активности АЛП путем анализа связывания препарата с рецептором маннозы и его ферментативной активности.

- У 19 (63 %) из 30 пациентов были выявлены нейтрализующие антитела (НАТ), способные ингибировать связывание препарата Элисо с рецептором маннозы *in vitro*.
- У 8 (42%) из этих 19 пациентов были выявлены НАТ, 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, у которых вырабатывались НАТ, чем у пациентов, у которых такие антитела не вырабатывались, данных для полной оценки влияния НАТ на снижение эффективности недостаточно.

#### *Другие антитела*

У девяти (29 %) из 31 пациента (взрослых и детей), получавших препарат Элисо, у которых было выявлено образование АЛП во время лечения или у которых были положительные результаты анализа на АЛП исходно, также образовывались антитела к гликанам растительных клеток, содержащимся в препарате Элисо.

#### **Опыт пострегистрационного применения**

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, диарея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость.

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

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в спине.

#### **Табличное резюме нежелательных реакций**

Нежелательные реакции приведены в таблицах ниже со следующим распределением по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой группе частоты возникновения нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

**Таблица 4. Нежелательные реакции (взрослые и пациенты детского возраста)**

Системно - органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвест но
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность				Анафилактическая реакция *
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение					
Нарушения со стороны сосудов		Приливы				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и		Чувство першения в горле				

средостен ия						
Нарушени я со стороны желудочн о- кишечног о тракта	Рвота, боль в животе <sup>a</sup>	Тошнота				
Нарушени я со стороны кожи и подкожны х тканей		Эритема, кожная сыпь, кожный зуд <sup>**</sup>				Крапивни ца <sup>*</sup> , ангионевр отический отек <sup>б*</sup>
Нарушени я со стороны скелетно- мышечной и соедините льной ткани	Артралгия , боль в конечност ях, боль в спине	Боль в костях				
Общие расстройс тва и нарушени я в месте введения		Перифери ческие отеки, утомляемо сть, боль в месте инфузии				
Лаборатор ные и инструмен		Увеличен ие массы тела				

тальные данные						
Травмы, интоксика ции и осложнен ия манипуля ций		Реакция на инфузию				

\* Нежелательная реакция была зарегистрирована в пострегистрационном периоде.

\*\* Кожный зуд включает генерализованный зуд.

<sup>а</sup> Боль в животе включает предпочтительные термины по MedDRA боль в животе, боль в верхних отделах живота и боль в нижних отделах живота.

<sup>б</sup> Ангионевротический отек включает отек век, отек губ, отек лица, отек конъюнктивы, отек глаз, припухлость губ, отек рта, отек языка и отек гортани.

**Таблица 5. Нежелательные реакции (взрослые пациенты)**

<b>Системно - органный класс</b>	<b>Очень часто</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Редко</b>	<b>Очень редко</b>	<b>Неизвест но</b>
Нарушени я со стороны иммунной системы		Гиперчувс твительно сть				Анафилак тическая реакция *
Нарушени я со стороны нервной системы	Головная боль, головокру жение					
Нарушени я со стороны сосудов		Приливы				

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Чувство першения в горле				
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота, боль в животе <sup>a</sup>	Тошнота				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд <sup>**</sup>	Эритема, кожная сыпь				Крапивница <sup>*</sup> , ангионевротический отек <sup>б*</sup>
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия, боль в конечностях, боль в спине	Боль в костях				
Общие расстройства	Утомляемость	Периферические				



тва и нарушени я в месте введения		отеки, боль в месте инфузии				
Лаборатор ные и инструмен тальные данные		Увеличен ие массы тела				
Травмы, интоксика ции и осложнен ия манипуля ций	Реакция на инфузию					

\* Нежелательная реакция была зарегистрирована в пострегистрационном периоде.

\*\* Кожный зуд включает генерализованный зуд.

<sup>a</sup> Боль в животе включает предпочтительные термины по MedDRA боль в животе, боль в верхних отделах живота и боль в нижних отделах живота.

<sup>b</sup> Ангионевротический отек включает отек век, отек губ, отек лица, отек конъюнктивы, отек глаз, припухлость губ, отек рта, отек языка и отек гортани.

### **Передозировка**

Сведения о передозировке талиглуцеразой альфа отсутствуют. Максимальная доза талиглуцеразы альфа в клинических исследованиях составляла 69 ед/кг массы тела.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Исследований взаимодействия не проводилось.

В отсутствие исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением указанных в разделе «Способ применения и дозы».

### **Особые указания**

Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию

У некоторых пациентов, получавших лечение препаратом Элисо, возникали реакции гиперчувствительности, в том числе серьезные, такие как анафилаксия. В ходе клинических исследований (в ходе которых пациенты обычно не проходили премедикацию антигистаминными препаратами и (или) кортикостероидами до инфузий препарата Элисо):

- У 2 из 72 (3 %) пациентов, получавших лечение препаратом Элисо, были выявлены симптомы анафилаксии, включающие крапивницу, артериальную гипотензию, гиперемию, свистящее дыхание, чувство 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 Элисо, у которых были выявлены признаки и симптомы анафилаксии. Признаки и симптомы этих реакций гиперчувствительности включали зуд, ангионевротический отек, гиперемию, эритему, сыпь, тошноту, рвоту, кашель, чувство 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 «Побочное действие»).

Из-за возможности развития анафилаксии в ходе инфузии препарата Элисо следует предусмотреть готовность оказания надлежащей медицинской помощи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами в течение 3 часов после начала инфузии. Пациенты должны быть проинформированы о симптомах анафилаксии и о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при возникновении таких симптомов.

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 появились (см. раздел «Побочное действие»). За пациентами, у которых появились АЛП, необходимо тщательно наблюдать, чтобы отследить появление реакции гиперчувствительности.

Лечение реакций гиперчувствительности должно проводиться в зависимости от степени тяжести реакции и включать снижение скорости или временное прекращение инфузии и/или применение антигистаминных, жаропонижающих препаратов и/или кортикостероидов в случае реакций легкой степени тяжести. Для снижения риска возникновения реакций гиперчувствительности можно использовать антигистаминные препараты и (или) кортикостероиды в качестве премедикации. При возникновении реакции гиперчувствительности тяжелой степени, в том числе анафилаксии, следует немедленно прекратить инфузию препарата Элисо и начать соответствующее лечение.

Необходимо оценить пользу и риск возобновления применения препарата Элисо у пациентов, перенесших тяжелые реакции гиперчувствительности, связанные с препаратом Элисо. Следует соблюдать осторожность при проведении повторных провокационных проб с препаратом (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Аллергия на морковь*

Возникновение аллергических реакций на талиглюцеразу альфа у пациентов с известной аллергией на морковь в настоящее время неизвестно и не изучалось в рамках клинических исследований; таким образом, при лечении таких пациентов необходимо соблюдать осторожность. При возникновении инфузионных реакций или гиперчувствительности следует проводить терапию в соответствии с описанием выше.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Поскольку в рамках клинических исследований талиглюцеразы альфа отмечалось головокружение, пациенты должны оценить свою реакцию на введение талиглюцеразы альфа перед тем, как управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 200 ЕД.

Лиофилизат во флаконе из бесцветного боросиликатного стекла (тип I), укупоренном резиновым колпачком красно-коричневого цвета и запечатанном алюминиевым колпачком с вкладышем в виде пластикового диска.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре 2 – 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Восстановленный раствор**

Поскольку талиглюцераза альфа не содержит консервантов, препарат следует использовать немедленно после восстановления.

Не применять препарат по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Пфайзер Инк., США

Адрес: 66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

**Производитель/ Выпускающий контроль качества**

Фармация и Апджон Кампани ЭлЭлСи, США

7000 Портедж Роуд, Каламазу, Мичиган 49001, Соединенные Штаты Америки

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

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

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300

Руководитель группы регистрации

С.А.Осипова