

Produktresumé (SPC): Denna text är avsedd för vårdpersonal.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Strensiq 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

Strensiq 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Strensiq 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 40 mg asfotas alfa*.

Varje injektionsflaska innehåller 0,3 ml lösning och 12 mg asfotas alfa (40 mg/ml).

Varje injektionsflaska innehåller 0,45 ml lösning och 18 mg asfotas alfa (40 mg/ml).

Varje injektionsflaska innehåller 0,7 ml lösning och 28 mg asfotas alfa (40 mg/ml).

Varje injektionsflaska innehåller 1,0 ml lösning och 40 mg asfotas alfa (40 mg/ml).

Strensiq 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 100 mg asfotas alfa*.

Varje injektionsflaska innehåller 0,8 ml lösning och 80 mg asfotas alfa (100 mg/ml).

*framställt med rekombinant DNA-teknik med mammalieceldodling av ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, svagt opalskimrande eller opalskimrande, färglös till svagt gul vattenlösning, pH 7,4. Några små genomskinliga eller vita partiklar kan förekomma.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Strensiq är avsett för långtidsbehandling med enzymsättning hos patienter med hypofosfatasi vars första symtom visat sig före 18 års ålder för att behandla sjukdomens benmanifestationer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med metabola sjukdomar eller skelettsjukdomar.

Dosering

Rekommenderad dosregim för asfotas alfa är 2 mg/kg kroppsvikt administrerat subkutant tre gånger per vecka eller en dosregim med 1 mg/kg kroppsvikt administrerat subkutant sex gånger per vecka.

Maximal rekommenderad dos asfotas alfa är 6 mg/kg/vecka (se avsnitt 5.1).

Mer information finns i doseringstabellen nedan.

Kroppsvikt (kg)	Om injicering 3 gånger per vecka			Om injicering 6 gånger per vecka		
	Dos som ska injiceras	Volym som ska injiceras	Typ av injektionsflaska som används för injektion	Dos som ska injiceras	Volym som ska injiceras	Typ av injektionsflaska som används för injektion
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml

60		60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70		70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80		80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90		90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100		100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Missad dos

Om patienten missar en dos asfotas alfa ska inte dubbel dos injiceras för att kompensera för den missade dosen.

Särskilda populationer

Vuxna

Farmakokinetik, farmakodynamik och säkerhet för asfotas alfa har studerats på patienter över 18 år med hypofosfatasi. Ingen dosjustering behövs till vuxna patienter med hypofosfatasi (HPP) med debut i barndomen (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Äldre

Säkerhet och effekt för asfotas alfa för äldre patienter har inte fastställts och ingen specifik dosregim kan rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för asfotas alfa hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte utvärderats och ingen specifik dosregim kan rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för asfotas alfa hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utvärderats och ingen specifik dosregim kan rekommenderas för dessa patienter.

Administreringssätt

Strensiq är endast för subkutan bruk. Det är inte avsett för intravenösa eller intramuskulära injektioner.

Den maximala läkemedelsvolymen per injektion ska inte överstiga 1 ml. Om det krävs mer än 1 ml kan flera injektioner ges vid samma doseringstillfälle.

Strensiq ska ges med sterila sprutor och injektionsnålar avsedda för engångsbruk. Sprutorna ska rymma tillräckligt liten volym för att den ordinerade dosen ska kunna dras upp från injektionsflaskan med tillräcklig noggrannhet.

Injektionsställena ska växla och kontrolleras noga med avseende på tecken på eventuella reaktioner (se avsnitt 4.4).

Patienter kan injicera sig själva endast om de har fått lämplig träning i administreringsmetoder. Information om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.4.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig eller livshotande överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne om överkänsligheten inte är kontrollerbar (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner med tecken och symtom som överensstämmer med anafylaxi har rapporterats hos patienter som har behandlats med asfotas alfa (se avsnitt 4.8). Dessa symtom omfattar andningssvårigheter, kvävningsskänsla, periorbitalt ödem och yrsel. Reaktionen har inträffat inom minuter efter subkutan administrering av asfotas alfa och kan förekomma hos patienter som behandlas i mer än 1 år. Andra överkänslighetsreaktioner omfattade kräkningar, illamående, feber, huvudvärk, rodnad, irritabilitet, frossa, huderytem, utslag, klåda och oral hypestesi. Om dessa reaktioner uppstår, rekommenderas att behandlingen omedelbart avbryts och att lämplig medicinsk behandling påbörjas. Gängse medicinska rutiner för akutbehandling ska följas.

Överväg riskerna och fördelarna med återadministrering av asfotas alfa till enskilda patienter efter en allvarlig reaktion genom att ta hänsyn till andra faktorer som kan bidra till risken för en överkänslighetsreaktion, t.ex. samtidig infektion och/eller användning av antibiotika. Om det beslutas att återinsätta läkemedlet ska behandlingen ske under medicinsk övervakning och lämplig premedicinering övervägas. Patienterna ska övervakas för återkommande tecken och symtom på en allvarlig överkänslighetsreaktion.

Behovet av övervakning vid efterföljande administreringar och behov av akut behandling vid vård i hemmet ska avgöras efter bedömning av den behandlande läkaren.

Allvarlig eller potentiellt livshotande överkänslighet är en kontraindikation till återinsatt behandling, om överkänsligheten inte är kontrollerbar (se avsnitt 4.3).

Injektionsreaktion

Administrering av asfotas alfa kan resultera i lokala reaktioner vid injektionsstället (inklusive, men inte begränsade till, erytem, utslag, missfärgning, klåda, smärta, papel, nodulus, atrofi) definierade som någon relaterad biverkning som inträffar under injektionen eller fram till injektionsdagens slut (se avsnitt 4.8). Växling av injektionsställe kan bidra till att minimera reaktionerna. Administreringen av Strensiq ska avbrytas hos patienter som får allvarliga injektionsreaktioner och lämplig medicinsk behandling ges.

Lipodystrofi

Lokaliserad lipodystrofi, inklusive lipoatrofi och lipohypertrofi, har rapporterats vid injektionsstället efter flera månader hos patienter som behandlats med asfotas alfa i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Patienterna ska rekommenderas att följa korrekt injektionsteknik och att växla injektionsställe (se avsnitt 4.2).

Kraniosynostos

I kliniska studier med asfotas alfa har biverkningar i form av kraniosynostos (förknippad med ökat intrakraniellt tryck), inklusive försämring av befintlig kraniosynostos och uppkomst av Arnold- Chiari missbildning, rapporterats hos patienter med hypofosfatasi som är yngre än 5 år. Det finns inte tillräckligt med data för att kunna fastställa ett orsakssamband mellan exponering för Strensiq och progression av kraniosynostos. Kraniosynostos som en manifestation av hypofosfatasi har dokumenterats i publicerad litteratur och förekom hos 61,3 % av patienterna mellan födsel och 5 års ålder i en studie av naturalförloppet hos obehandlade patienter med infantil hypofosfatasi. Kraniosynostos kan leda till ökat intrakraniellt tryck. Regelbunden kontroll (inklusive ögonbottenundersökning med avseende på tecken på papillödem) och skyndsam åtgärd vid ökat intrakraniellt tryck rekommenderas hos patienter med hypofosfatasi som är yngre än 5 år.

Ektopisk förkalkning

I kliniska studier med asfotas alfa har oftalmisk (konjunktival och korneal) förkalkning och nefrokalcinos rapporterats hos patienter med hypofosfatasi. Det finns inte tillräckligt med data för att kunna fastställa ett orsakssamband mellan exponering för asfotas alfa och ektopisk förkalkning. Oftalmisk (konjunktival och korneal) förkalkning och nefrokalcinos som manifestationer av hypofosfatasi finns dokumenterad i publicerad litteratur. Nefrokalcinos förekom hos 51,6 % av patienterna mellan födelsen och 5 års ålder i en studie av naturalförloppet hos obehandlade patienter med infantil hypofosfatasi. Oftalmologiska undersökningar och ultraljudsundersökningar av njurarna rekommenderas vid behandlingsstarten och därefter med jämna mellanrum hos patienter med hypofosfatasi.

Paratyreoideahormon och kalcium i serum

Koncentrationen av paratyreoideahormon i serum kan öka hos patienter med hypofosfatasi som ges asfotas alfa, vilket märks främst under behandlingens första 12 veckor. Paratyreoideahormon och kalcium i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med asfotas alfa. Tillskott av kalcium och oralt D-vitamin kan behövas. Se avsnitt 5.1.

Oproportionerlig viktökning

Patienter kan uppvisa oproportionerlig viktökning. Övervakning av kosten rekommenderas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med asfotas alfa. Baserat på dess struktur och farmakokinetik är det osannolikt att asfotas alfa påverkar cytokrom P450-relaterad metabolism.

Asfotas alfa innehåller en katalytisk domän från vävnadsospecifikt alkaliskt fosfatas. Administrering av asfotas alfa stör sjukhuslaboratoriernas rutinmässiga mätning av alkaliskt fosfatas i serum, vilket leder till alkaliskt fosfatasaktivitetsnivåer på flera tusen enheter per liter. Aktivitetsresultat från asfotas alfa får inte tolkas som samma mått som alkaliskt fosfatasaktivitet i serum på grund av skillnader i enzymegenskaperna.

Alkaliskt fosfatas (ALP) används som detektionsreagens i många rutinmässiga laboratorieanalyser. Om asfotas alfa förekommer i kliniska laboratorieprover kan avvikande värden rapporteras.

Den behandlande läkaren ska informera testlaboratoriet att patienten behandlas med läkemedel som påverkar ALP-nivåerna. Alternativa analyser (dvs. inte användning av ett ALP-konjugerat rapporteringssystem) kan övervägas vid patienter som behandlas med Strensiq.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av asfotas alfa hos gravida kvinnor.

Efter upprepad subkutan administrering till dräktiga möss i det terapeutiska dosområdet ($>0,5$ mg/kg) var nivåerna av asfotas alfa kvantifierbara hos foster i alla testade doser, vilket tyder på att asfotas alfa passerar placenta. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Asfotas alfa rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om asfotas alfa utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med asfotas alfa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Prekliniska fertilitetsstudier utfördes och de visade inga tecken på effekter på fertilitet och embryo-fetal utveckling (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Strensiq har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Stödjande säkerhetsdata visar exponering hos 112 patienter med perinatal/infantil hypofosfatasi ($n=89$), juvenil hypofosfatasi ($n=22$) och hypofosfatasi hos vuxna ($n=1$) (ålder vid rekrytering: 1 dag till 66,5 år), som behandlades med asfotas alfa, med behandlingstid från 1 dag till 391,9 veckor (7,5 år). De vanligaste observerade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället (74 %). Ett fåtal fallrapporter om anafylaktoida reaktioner/överkänslighetsreaktioner har inkommit.

Tabell över biverkningar

Biverkningar med asfotas alfa anges efter organsystem och föredragen term enligt MedDRA-konventionen om frekvens mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar hos patienter med hypofosfatasi

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Cellulit vid injektionsstället
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Ökad tendens att få blåmärken
Immunsystemet	Vanliga	Anafylaktoida reaktioner Överkänslighet ²
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalcemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
Blodkärl	Vanliga	Blodvallning
Magtarmkanalen	Vanliga	Oral hypestesi Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Erytem
	Vanliga	Missfärgning av huden Hudbesvär (spänd hud)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Smärta i extremiteterna
	Vanliga	Myalgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	Nefrolitiasis
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner vid injektionsstället ¹ Pyrex Irritabilitet
	Vanliga	Frossbrytningar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga	Kontusion
	Vanliga	Ärr

¹-Föredragna termer som anses vara reaktioner vid injektionsstället presenteras i avsnittet nedan

²-Föredragna termer som anses vara överkänslighet presenteras i avsnittet nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (omfattande atrofi, abscess och erytem vid injektionsstället, missfärgning, smärta, klåda, makula, svullnad, kontusion, blåmärke, lipodystrofi (lipoatrofi eller lipohypertrofi), induration, reaktion, nodulus, utslag, papel, hematoma, inflammation, nässelutslag, förkalkning, värme, blödning, cellulit , ärr, knöl, extravasering, exfoliering och blåsor) är de vanligaste observerade biverkningarna hos cirka 74 % av patienterna i kliniska studier. De flesta reaktioner vid injektionsstället var lindriga och självbegränsande, och majoriteten (>99 %) rapporterades vara icke allvarliga. I kliniska prövningar fick majoriteten av de patienter som fick en reaktion vid injektionsstället den första reaktionen under de första 12 veckorna med asfotas alfa-behandling. Några patienter hade fortsatta reaktioner vid injektionsstället 1 år eller mer efter insättningen av asfotas alfa. En patient avbröt studien på grund av överkänslighet vid injektionsstället.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner omfattar erytem/rodnad, pyrex/feber, utslag, klåda, irritabilitet, illamående, kräkningar, smärta, frossbrytning/frossa, oral hypestesi, huvudvärk, rodnad, takykardi, hosta samt tecken

och symtom som överensstämmer med anafylaxi (se avsnitt 4.4). Ett fåtal fallrapporter om anafylaktoida reaktioner/överkänslighetsreaktioner har också inkommit, med tecken och symtom på andningssvårigheter, kvävningsskänsla, periorbitalt ödem och yrsel.

Immunogenicitet

Det finns risk för immunogenicitet. Av de 109 patienterna med hypofosfatasi som rekryterades till de kliniska studierna och som hade tillgängliga antikroppsdata efter studiestart var 97/109 (89,0 %) positiva för antikroppar mot läkemedlet vid någon tidpunkt efter att de påbörjat behandling med Strensiq. Av dessa 97 patienter uppvisade 55 (56,7 %) även närvaro av neutraliserande antikroppar vid någon tidpunkt efter studiestart. Antikroppssvaret (med eller utan närvaro av neutraliserande antikroppar) varierade över tid. I kliniska prövningar har utveckling av antikroppar inte visats påverka klinisk effekt eller säkerhet (se avsnitt 5.2). Data från fall efter godkännandet för försäljning tyder på att utveckling av antikroppar kan påverka klinisk effekt.

Inga trender beträffande biverkningar baserat på antikroppsstatus observerades i kliniska prövningar. Några patienter som bekräftats vara positiva för antikroppar mot läkemedlet visade tecken på reaktioner vid injektionsstället och/eller överkänslighet. Det noterades dock ingen konsekvent trend beträffande frekvensen av dessa reaktioner över tid hos patienter som var varaktigt positiva för antikroppar mot läkemedlet jämfört med patienter som var varaktigt negativa för antikroppar mot läkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av asfotas alfa. Den högsta dos asfotas alfa som använts i kliniska studier är 28 mg/kg/vecka. Ingen dosrelaterad toxicitet och ingen förändrad säkerhetsprofil har observerats i kliniska studier, varför ingen nivå för överdosering har fastställts. Information om hantering av biverkningar finns i avsnitt 4.4 och 4.8.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer, ATC-kod: A16AB13

Asfotas alfa är ett rekombinant humant vävnadsospecifikt alkaliskt fosfatas-Fc-deka-aspartatfusionsprotein som uttrycks i en modifierad ovariecellinje från kinesisk hamster. Asfotas alfa är ett lösligt glykoprotein som består av två identiska polypeptidkedjor med en längd på 726 aminosyror vardera, sammansatt av (i) den katalytiska domänen från humant vävnadsospecifikt alkaliskt fosfatas, (ii) Fc-domänen från humant immunglobulin G1 och (iii) en deka-aspartatpeptidomän.

Hypofosfatasi

Hypofosfatasi är en sällsynt, allvarlig och potentiellt dödlig genetisk sjukdom som orsakas av "loss-of-function"-mutation(er) i den gen som kodar för vävnadsospecifikt alkaliskt fosfatas. Hypofosfatasi är förknippad med flera benmanifestationer, omfattande rakit/osteomalaci, förändrad kalcium- och fosfatmetabolism, försämrad tillväxt och mobilitet, andningssvårigheter som kan kräva ventilerings och vitamin B₆-relaterade kramper.

Verkningsmekanism

Asfotas alfa, ett rekombinant humant vävnadsospecifikt alkaliskt fosfatas-Fc-deka-aspartatfusionsprotein med enzymatisk aktivitet, främjar mineralisering av skelettet hos patienter med hypofosfatasi.

Klinisk effekt och säkerhet

Studie ENB-006-09/ENB-008-10

Studie ENB-006-09/ENB-008-10 var en öppen, randomiserad studie. Tretton patienter rekryterades, 12 fullföljde och 1 avbröt (tidigt avbrott i studien till följd av en sedan tidigare planerad elektiv skolioskirurgi). Vid avslutad studie hade patienterna fått behandling på en median över 76 månader (6,3 år) (1-79 månader). Fem patienter uppvisade symtom på hypofosfatasi med sjukdomsdebut före 6 månaders ålder och 8 patienter hade hypofosfatasi med debut efter 6 månaders ålder. Ålder vid inklusion i studien var mellan 6 och 12 år och mellan 10 och 18 år vid studieslut, med 9 patienter som blev mellan 13 och 17 år under studien.

I studien användes historiska kontroller från samma kliniker där patienter behandlats med asfotas alfa och som hade genomgått behandling efter ett liknande kliniskt protokoll.

Effekterna av asfotas alfa vid röntgenundersökning

Tränade röntgenläkare utvärderade patienternas röntgenbilder av handleder och knän från före och efter studiestarten beträffande följande tecken: märkbar vidgning av fysen, metafysär förändring, oregelbundenhet i förkalkningszonen, metafysär uppkläring, metadiaphysär skleros, osteopeni, "popcorn"-förkalkning av metadiaphysen, demineralisering av distala metafysen, transversalt subfysärt lucent band och radiolucenta områden. Röntgenförändringar från studiestart bedömdes sedan med hjälp av poängskalan RGI-C (Radiographic Global Impression of Change) på följande sätt: -3 = allvarlig försämring, -2 = måttlig försämring, -1 = minimal försämring, 0 = ingen förändring, +1 = minimal läkning, +2 = påtaglig läkning, +3 = fullständig eller nästan fullständig läkning. Majoriteten av patienterna som fick asfotas alfa uppnådde värdena +2 och +3 under de första 6 månaderna av exponering och bibehöll dessa med löpande behandling. Historiska kontroller visade ingen förändring över tid.

Benbiopsi

Tetracyclin administrerades som benmarkör i två 3-dagarskurer (med ett uppehåll på 14 dagar) innan benbiopsin gjordes. Benbiopsier från höftbenskammen gjordes med standardmetoder. Programvaran Osteomeasure (Osteometrics, USA) användes vid histologisk analys av biopsierna. Rekommendationer från American Society for Bone and Mineral Research följdes beträffande nomenklatur, symboler och enheter. För 10 patienter i per-protokollpopulationen (exklusive de patienter som fick oralt D-vitamin mellan studiestart och vecka 24) som genomgick en benbiopsi från höftbenskammen före och efter att ha fått asfotas alfa:

- Genomsnittlig (SD) osteoidtjocklek var 12,8 (3,5) µm vid studiestart och 9,5 (5,1) µm vecka 24
- Genomsnittlig (SD) osteoidvolym/benvolym var 11,8 (5,9) % vid studiestart och 8,6 (7,2) % vecka 24

- Genomsnittlig (SD) mineraliseringsfördröjningstid var 93 (70) dagar vid studiestart och 119 (225) dagar vecka 24

Tillväxt

Längd, vikt och huvudets omkrets markerades på tillväxtkurvor (serie av percentilkurvor som illustrerar fördelningen) från Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA. Dessa referensdata togs från ett representativt urval av friska barn och är inte specifika för barn med särskilda vårdbehov; de har använts då tillväxtkurvor för barn med hypofosfatasi saknas.

För de patienter som fick asfotas alfa: 11 av 13 patienter visade ihållande märkbar catch-up i längdtillväxt (dvs. kompensatoriskt ökad tillväxthastighet) som visas med utvecklingen över tiden till en högre percentil på CDC-tillväxtkurvor. 1 av 13 patienter visade ingen märkbar catch-up i längdtillväxt och 1 patient hade inte tillräckligt mycket data för ett omdöme. Utvecklingsstegen enligt Tannerskalan verkade korrekta. För tidsperioden för observation av historiska kontroller: 1 av 16 patienter visade märkbar catch-up i längdtillväxt, 12 av 16 patienter visade ingen märkbar catch-up i längdtillväxt och data var ofullständiga för 3 av 16 patienter.

Vissa patienter behövde oralt D-vitamintillskott under studien (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Studie ENB-002-08/ENB-003-08

Studie ENB-002-08/ENB-003-08 var en öppen, icke-randomiserad, icke-kontrollerad studie. 11 patienter rekryterades till den första studien och 10 patienter fortsatte i förlängningsstudien, varav 9 patienter fullföljde förlängningsstudien. När studien avslutades hade patienterna fått behandling med en medianduration på över 79 månader (6,6 år) (1 till >84 månader). Insjuknande i hypofosfatasi inträffade före 6 månaders ålder hos alla patienter. Ålder vid behandlingsstart i studien var mellan 0,5 och 35 månader.

7 av 11 patienter bland samtliga randomiserade patienter uppnådde +2 poäng på RGI-C-skalan vecka 24 jämfört med röntgenbilderna vid studiestarten. Förbättring av svårighetsgraden av rakit bibehölls i minst 72 månader med uppföljningsbehandling (omfattande minst 84 månader hos 4 patienter), enligt RGI-C-skalan. 5 av 11 patienter visade märkbar catch-up i längdtillväxt. Vid den sista bedömningen (n=10, varav 9 hade fått minst 72 månaders behandling) var medianvärdet för förbättring av Z-poäng från studiestarten 1,93 för längd och 2,43 för vikt. Fluktuationer i längdtillväxt var märkbara och kan spegla den svårare formen av sjukdomen och den högre morbiditeten hos dessa yngre patienter.

Studie ENB-010-10

Studie ENB-010-10 var en öppen, kontrollerad studie med 69 patienter i åldern 1 dag till 72 månader med perinatal/infantil hypofosfatasi. Genomsnittsåldern vid debut av tecken/symtom var 1,49 månader.

Patienterna fick Strensiq 6 mg/kg per vecka under de första 4 veckorna. Alla patienter inledde studien med asfotas alfa i en dos på 6 mg/kg per vecka. Dosen asfotas alfa ökades för 11 patienter under studien. Av dessa 11 patienter fick 9 patienter ökad dos med det särskilda syftet att förbättra det kliniska svaret. 38 patienter behandlades i minst 2 år (24 månader) och 6 patienter har behandlats i minst 5 år (60 månader). Vecka 48 uppnådde 50/69 (72,5 %) bland samtliga randomiserade patienter ≥ 2 poäng på RGI-C-skalan och ansågs ha svarat på behandlingen. Förbättringar av medianvärdet för RGI-C bibehölls under behandlingen, som varade i 0,9 till 302,3 veckor, även om färre patienter följdes upp efter vecka 96 (totalt följdes 29 patienter upp efter vecka 96 och ≤ 8 patienter efter vecka 192).

Längd, vikt och huvudets omkrets markerades på tillväxtkurvor (serie av percentilkurvor som illustrerar fördelningen) från Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA. Totalt uppvisade 24/69 patienter (35 %) märkbar catch-up i längdtillväxt och 32/69 patienter (46 %) uppvisade märkbar catch-up för

viktökning vilket visade sig genom förflyttning till en högre percentil på CDC-tillväxtkurvorna. 40/69 patienter och 32/69 patienter uppvisade inte någon märkbar catch-up i längdtillväxt respektive viktökning. 4 patienter hade inte tillräckliga data för bedömning och 1 patient kunde inte bedömas med säkerhet.

Studie ENB-009-10

Studie ENB-009-10 var en öppen, randomiserad studie. Patienterna randomiserades till behandlingsgruppen för den primära behandlingsperioden. Nitton patienter rekryterades, 14 fullföljde och 5 avbröt. Vid avslutad studie hade patienterna fått en behandling på en median över 60 månader (24-68 månader). Insjuknandet i hypofosfatasi inträffade före 6 månaders ålder hos 4 patienter, mellan 6 månader och 17 år hos 14 patienter och över 18 år hos en patient. Åldern vid inklusion var mellan 13 och 66 år och var mellan 17 och 72 år vid avslutad studie.

Ungdomar (och vuxna) i studien visade ingen uppenbar längdtillväxt.

Patienterna genomgick en benbiopsi från höftbenskammen antingen som deltagare i en kontrollgrupp eller före och efter exponering av asfotas alfa:

- Kontrollgrupp, standardbehandling (5 utvärderbara patienter): genomsnittlig (SD) mineraliseringsfördröjningstid var 226 (248) dagar vid studiestart och 304 (211) dagar vecka 24
- Gruppen som fick 0,3 mg/kg/dag asfotas alfa (4 utvärderbara patienter): genomsnittlig (SD) mineraliseringsfördröjningstid var 1 236 (1 468) dagar vid studiestart och 328 (200) dagar vecka 48
- Gruppen som fick 0,5 mg/kg/dag asfotas alfa (5 utvärderbara patienter): genomsnittlig (SD) mineraliseringsfördröjningstid var 257 (146) dagar vid studiestart och 130 (142) dagar vecka 48

Efter ungefär 48 veckor hade alla patienter justerats till den rekommenderade dosen på 1,0 mg/kg/dag.

Andningsstöd

I studierna ENB-002-08/ENB-003-08 (11 patienter) och ENB-010-10 (69 patienter), båda öppna, icke-randomiserade, icke-kontrollerade studier med patienter i åldern 0,1 till 312 veckor vid studiestart, slutförde 69 patienter studierna och 11 avbröt sitt deltagande. Patienterna fick behandling med en medianduration på 27,6 månader (från 1 dag till 90 månader). 29 av 80 patienter krävde andningsstöd vid studiestarten:

- 16 patienter krävde invasivt andningsstöd (intubation eller trakeostomi) vid studiestart (en patient hade en kortvarig period med icke-invasivt andningsstöd vid studiestart innan överföring).
 - 7 patienter kunde avvänjas från invasivt andningsstöd (tid med andningsstöd från 12 till 168 veckor), 4 patienter kunde avvänjas från andningsstöd och 3 patienter fick icke-invasivt andningsstöd. 5 av 7 patienter uppnådde ≥ 2 poäng på RGI-C-skalan
 - 5 patienter fortsatte med invasivt andningsstöd, 4 av dem med RGI-C ≤ 2 poäng
 - 3 patienter avled under pågående andningsstöd
 - 1 patient drog tillbaka sitt samtycke
- 13 patienter krävde icke-invasivt andningsstöd vid studiestarten.
 - 10 patienter kunde avvänjas från andningsstöd (tid med andningsstöd från 3 veckor till 216 veckor). 9 av 10 patienter uppnådde ≥ 2 poäng på RGI-C-skalan, endast 1 med RGI-C < 2 .
 - 2 patienter krävde invasivt andningsstöd och 1 patient fortsatte med icke-invasivt andningsstöd; alla 3 patienterna avled och hade < 2 poäng på RGI-C-skalan.

Naturalförloppet för patienter med obehandlad hypofosfatasi med infantil debut tyder på hög mortalitet om andningsstöd krävs.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall".

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för asfotas alfa utvärderades i en 1-månads, öppen, doseskalering multicenterstudie på vuxna med hypofosfatasi. Kohort 1 (n=3) i studien fick asfotas alfa 3 mg/kg intravenöst den första veckan följt av 3 doser på 1 mg/kg subkutant med en veckas intervall från vecka 2 till 4. Kohort 2 (n=3) i studien fick asfotas alfa 3 mg/kg intravenöst den första veckan följt av 3 doser på 2 mg/kg subkutant med en veckas intervall från vecka 2 till 4. Efter den intravenösa infusionen av 3 mg/kg under 1,08 timmar varierade mediantiden (T_{max}) från 1,25 till 1,50 timmar, och genomsnittlig (SD) C_{max} varierade mellan 42 694 (8 443) och 46 890 (6 635) U/L i de studerade kohorterna. Den absoluta biotillgängligheten efter den första och tredje subkutana administreringen varierade från 45,8 till 98,4 % och medianvärdet för T_{max} varierade från 24,2 till 48,1 timmar. Efter den subkutana administreringen av 1 mg/kg varje vecka i kohort 1 var medelvärdet (SD) för AUC i dosintervallet (AUC_{τ}) 66 034 (19 241) och 40 444 (n=1) U*h/L efter den första respektive tredje dosen. Efter den subkutana administreringen av 2 mg/kg varje vecka i kohort 2 var medelvärdet (SD) för AUC_{τ} 138 595 (6 958) och 136 109 (41 875) U*h/L efter den första respektive tredje dosen.

Farmakokinetiska data från alla kliniska prövningar med asfotas alfa analyserades med populationsfarmakokinetiska metoder. De farmakokinetiska variabler som karakteriserats med populationsfarmakokinetisk analys utgör den totala patientpopulationen med hypofosfatasi i åldersintervallet från 1 dag till 66 år, subkutana doser på upp till 28 mg/kg/vecka och kohorter med olika sjukdomsdebuter. Tjugofem procent (15 av 60) av den totala patientpopulationen var vuxna (>18 år) vid studiestarten. Den absoluta biotillgängligheten och absorptionshastigheten efter subkutan administrering uppskattades vara 0,602 (95 % CI: 0,567; 0,638) eller 60,2 % respektive 0,572 (95 % CI: 0,338; 0,967)/dag eller 57,2 %. De uppskattade centrala och perifera distributionsvolymerna för en patient med en kroppsvikt på 70 kg (och 95 % CI) var 5,66 (2,76; 11,6) liter respektive 44,8 (33,2; 60,5) liter. De uppskattade centrala och perifera clearancevärdena för en patient med en kroppsvikt på 70 kg (och 95 % CI) var 15,8 (13,2; 18,9) liter/dag respektive 51,9 (44,0; 61,2) liter/dag. De yttre faktorer som påverkade farmakokinetisk exponering för asfotas alfa var formuleringsspecifik aktivitet och totalt sialinsyrainnehåll. Den genomsnittliga $\pm$ SD elimineringshalveringstiden efter subkutan administrering var $2,28 \pm 0,58$ dagar. Hos vuxna patienter med pediatrik debut av hypofosfatasi var farmakokinetiken för asfotas alfa i doser på 0,5 mg/kg, 2 mg/kg och 3 mg/kg administrerat tre gånger per vecka överensstämmande med den som observerades hos barn med pediatrik debut av hypofosfatasi, vilket ger stöd för den godkända dosen på 6 mg/kg per vecka för behandling av vuxna patienter med pediatrik debut av hypofosfatasi.

Linjäritet/icke-linjäritet

Baserat på resultaten från populationsfarmakokinetisk analys drogs slutsatsen att asfotas alfa har linjär farmakokinetik vid subkutana doser på upp till 28 mg/kg/vecka. Modellen fastställde att kroppsvikt påverkar parametrarna clearance och distributionsvolym för asfotas alfa. Det förväntas att den farmakokinetiska exponeringen kommer att öka med kroppsvikten. Effekten av immunogenitet på farmakokinetiken för asfotas alfa varierade över tid på grund av immunogenitetens tidsvarierande natur och beräknades totalt minska farmakokinetisk exponering med mindre än 20 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I icke-klinisk säkerhetstestning på råtta observerades inga kroppssystemspecifika biverkningar med någon dos eller administreringsväg.

Dos- och tidsberoende akuta injektionsreaktioner som var övergående och självbegränsande observerades hos råtta vid intravenösa doser på 1 till 180 mg/kg.

Ektopiska förkalkningar och reaktioner vid injektionsstället observerades hos apa när asfotas alfa administrerades subkutant i dagliga doser på upp till 10 mg/kg i 26 veckor. Dessa effekter var begränsade till injektionsställena och var delvis eller helt reversibla.

Det observerades inga tecken på ektopisk förkalkning i några andra undersökta vävnader.

Prekliniska data avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Hos dräktiga kaniner som gavs intravenösa doser av asfotas alfa på upp till 50 mg/kg/dag påvisades dock antikroppar mot läkemedlet hos upp till 75 % av djuren, vilket skulle kunna påverka upptäckten av reproduktionstoxikologiska effekter.

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera gentoxicitet och karcinogenicitet för asfotas alfa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Dibasiskt natriumfosfatheptahydrat

Monobasiskt natriumfosfatmonohydrat

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 3 timmar vid en temperatur mellan 23 °C och 27 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med propp (butylgummi) och en försegling (aluminium) med avrivbar kapsyl (polypropen).

Strensiq 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

Fyllda volymer i injektionsflaskorna är: 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml och 1,0 ml

Strensiq 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

Fylld volym i injektionsflaskorna är: 0,8 ml

Förpackningsstorlekar om 1 eller 12 injektionsflaskor
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk och ska punkteras endast en gång. Ej använd lösning i injektionsflaskan ska kasseras.

Strensiq ska ges med sterila sprutor och injektionsnålar för engångsbruk. Sprutorna ska rymma tillräckligt liten volym för att den ordinerade dosen ska kunna dras upp från injektionsflaskan med tillräcklig noggrannhet. Aseptisk teknik ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Strensiq 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

EU/1/15/1015/001
EU/1/15/1015/002
EU/1/15/1015/005
EU/1/15/1015/006
EU/1/15/1015/007
EU/1/15/1015/008
EU/1/15/1015/009
EU/1/15/1015/010

Strensiq 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

EU/1/15/1015/003
EU/1/15/1015/004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 28/08/2015
Förnyat godkännande: 28/04/2020

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19 oktober 2023