

## Strensiq

Alexion Pharma

Injektionsvätska, lösning 40 mg/ml

(Klar, färglös till svagt gul vattenlösning, pH 7,4.)



Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer.

### Aktiv substans:

Asfotas alfa

### ATC-kod:

A16AB

Läkemedel från Alexion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Strensiq** injektionsvätska, lösning 40 mg/ml och 100 mg/ml

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/2018.

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

## Indikationer

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

## Kontraindikationer

Allvarlig eller livshotande överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne om överkänsligheten inte är kontrollerbar (se Varningar och försiktighet).

## Dosering

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

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.

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)                                       |

*Nedsatt njur- och leverfunktion:* Säkerhet och effekt för Strensiq hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte utvärderats och ingen specifik dosregim kan rekommenderas för dessa patienter.

*Vuxna:* Effekt- och säkerhetsdata hos patienter med hypofosfatasi som är äldre än 18 år är begränsade.

*Äldre:* Det finns inga belägg för särskilda överväganden när Strensiq ges till äldre 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 Varningar och försiktighet).

Patienter kan injicera sig själva endast om de har fått lämplig träning i administreringsmetoder. Information om hantering av läkemedlet före administrering finns under Hantering, hållbarhet och förvaring.

## **Varningar och försiktighet**

#### *Överkänslighet*

Överkänslighetsreaktioner med tecken och symtom som är förenliga med anafylaxi har rapporterats hos patienter som har behandlats med asfotas alfa (se avsnitt Biverkningar). Dessa symtom omfattar andningssvårigheter, kvävningsskänsla, illamående, periorbitalt ödem och yrsel. Reaktionerna har inträffat inom minuter efter subkutan administrering av Strensiq och kan förekomma hos patienter som behandlas i mer än ett år. Andra överkänslighetsreaktioner omfattade kräkningar, 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. Gångse medicinska rutiner för akutbehandling ska följas.

Överväg riskerna och fördelarna med återadministrering av Strensiq 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 återadministrering av läkemedlet beslutas 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 ske efter bedömning av den behandlande läkaren.

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

#### *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 Biverkningar). Dessa reaktioner brukar kunna hanteras effektivt genom att växla injektionsställena. Reaktionerna har i allmänhet bedömts som icke-allvarliga, lindriga till måttliga i svårighetsgrad och självbegränsande.

Administreringen av Strensiq ska avbrytas hos patienter som får allvarliga injektionsreaktioner och lämplig medicinsk behandling ges.

#### *Kraniosynostos*

I kliniska studier med asfotas alfa har biverkningar i form av kraniosynostos (förknippad med ökat intrakraniellt tryck) och försämring av befintlig kraniosynostos 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 skyndsamt 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 Strensiq 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 födseln och 5 års ålder i en studie av naturalförloppet hos obehandlade patienter med infantil hypofosfatasi. Regelbundna oftalmologiska undersökningar och ultraljudsundersökningar av njurarna rekommenderas 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 Farmakodynamik.

#### *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".

## **Interaktioner**

Inga interaktionsstudier har genomförts 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.

## Graviditet

Kategori B:2.

Det finns inga 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 Prekliniska uppgifter). Asfotas alfa rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

## Amning

Grupp IVb.

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

Amning ska avbrytas under behandling med asfotas alfa.

## Fertilitet

Prekliniska fertilitetsstudier utfördes och de visade inga tecken på effekter på fertilitet och embryo-fetal utveckling.

## Trafik

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

## Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

De vanligaste observerade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället och injektionsrelaterade biverkningar. De flesta av dessa biverkningar var inte allvarliga och lindriga till måttliga i sin intensitet. Allvarliga biverkningar i samband med injektion rapporterades hos två patienter utan att behandlingen med asfotas alfa avbröts: hos en patient med infantil hypofosfatasi rapporterades feber och frossbrytningar, och hos en patient med juvenil hypofosfatasi rapporterades oral hypestesi, smärta i extremiteterna, frossbrytningar och huvudvärk.

### *Tabell över biverkningar*

I tabell 1 anges de biverkningar som observerats i kliniska prövningar. 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 (ålder 1 dag till 66 år)**

| Organsystem   | Frekvens       | Biverkning  |
|---|----------------|---|
| Immunsystemet   | vanliga        | Anafylaktoida reaktioner<br>Överkänslighet <sup>2</sup>   |
| Infektioner och infestationer                               | vanliga        | Cellulitis vid injektionsstället  |
| Blod och lymfsystemet                                       | vanliga        | Ökad tendens att få blåmärken   |
| Centrala och perifera nervsystemet                          | mycket vanliga | Huvudvärk   |
| Blodkärl  | vanliga        | Blodvallning  |
| Magtarmkanalen  | vanliga        | Oral hypestesi<br>Illamående  |
| Hud och subkutan vävnad                                     | mycket vanliga | Erytem  |
|   | vanliga        | Lipohypertrofi<br>Cutis laxa<br>Missfärgning av huden inklusive hypopigmentering<br>Hudbesvär (spänd hud) |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       | mycket vanliga | Smärta i extremiteterna   |
|   | vanliga        | Myalgi  |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | mycket vanliga | Reaktioner vid injektionsstället <sup>1</sup><br>Pyrexia<br>Irritabilitet                                 |
|   | vanliga        | Frossbrytningar   |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer      | mycket vanliga | Kontusion   |
|   | vanliga        | Ärr   |

<sup>1</sup>- **Föredragna termer som anses vara reaktioner vid injektionsstället presenteras i avsnittet nedan**

<sup>2</sup>- **Föredragna termer som anses vara överkänslighet presenteras i avsnittet nedan**

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

**Reaktioner vid injektionsstället:** Reaktioner vid injektionsstället (omfattande erytem vid injektionsstället, missfärgning, smärta, klåda, makula, svullnad, blåmärke, hypertrofi, induration, reaktion, atrofi, nodulus, utslag, papel, hematom, inflammation, nässelutslag, värme, blödning, cellulit och knöl) är de vanligaste observerade biverkningarna hos cirka 73 % av patienterna i kliniska studier. Frekvensen av reaktioner vid injektionsstället var högre hos patienter med juvenil hypofosfatasi och hos patienter som fick injektioner sex gånger/vecka (jämfört med tre gånger/vecka). De flesta reaktioner vid injektionsstället var lindriga och självbegränsande, och ingen rapporterades vara en allvarlig biverkning. Två patienter fick reaktioner vid injektionsstället som ledde till reduktion av dosen av asfotas alfa.

En patient som behandlades i kliniska prövningar upplevde en svår reaktion vid injektionsstället i form av missfärgning av huden vid injektionsstället, som ledde till att behandlingen fick avbrytas.

**Överkänslighet:** Överkänslighetsreaktioner omfattar erytem/rodnad, pyrexia/feber, irritabilitet, illamående, smärta, frossbrytning/frossa, oral hypestesi, huvudvärk, rodnad samt tecken och symtom som är förenliga med anafylaxi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

**Immunogenicitet:** Det finns risk för immunogenicitet. Av de 69 patienter med hypofosfatasi som rekryterades till de kliniska prövningarna och som hade data efter studiestart var 56 (81,2 %) positiva för

antikroppar mot läkemedlet vid någon tidpunkt efter att de fått behandling med Strensiq. Av dessa 56 patienter uppvisade 25 (44,6 %) även närvaro av neutraliserande antikroppar. Antikroppssvaret (med eller utan närvaro av neutraliserande antikroppar) varierade över tid. Utveckling av antikroppar har inte visats påverka klinisk effekt eller säkerhet (se avsnitt Farmakokinetik).

Inga trender beträffande biverkningar baserat på antikropsstatus observerades i kliniska prövningar. Dessutom har patienter som bekräftats vara positiva för antikroppar inte visat tecken på överkänslighet eller takyfyaxi efter subkutan administrering av asfotas alfa.

#### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Det saknas erfarenhet av överdosering av asfotas alfa. Information om hantering av biverkningar finns under Varningar och försiktighet och Biverkningar.

## Farmakodynamik

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 ventilering och vitamin B<sub>6</sub>-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 var 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, metadiafysär skleros, osteopeni, "popcorn"-förkalkning av metadiafysen, 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:* Tetracyklin 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

#### *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 och 9 patienter är med i den pågående studien. Insjuknande i hypofosfatasi inträffade före 6 månaders ålder hos alla patienter. Ålder vid inklusion 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.



5 av 11 patienter visade märkbar catch-up i längdtillväxt. Fluktuationer i längdtillväxt var märkbara och kan spegla den svårare formen av sjukdomen och den högre morbiditeten hos dessa yngre patienter.

#### *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.

Adolescenta (och vuxna) patienter 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 (26 patienter), båda öppna, icke-randomiserade, icke-kontrollerade studier med patienter i åldern 0,1 till 310 veckor vid studiestart krävde 21 av 37 patienter andningsstöd:

- 14 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 andningsstöd (tid med andningsstöd från 24 till 168 veckor), samtliga hade uppnått  $\geq 2$  poäng på RGI-C-skalan
  - 3 patienter fortsatte med andningsstöd, RGI-C  $\leq 2$  poäng
  - 3 patienter avled under pågående andningsstöd
  - 1 patient drog tillbaka sitt samtycke
- 7 patienter började med icke-invasivt andningsstöd (BiPAP eller CPAP) efter studiestart (2 patienter krävde kortvarigt invasivt andningsstöd).
  - 5 patienter kunde avvänjas från andningsstöd (tid med andningsstöd från 4 veckor till 48 veckor)
  - 2 patienter avled

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

#### *Pediatrik population*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Strensiq för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hypofosfatasi (information om pediatrik användning finns under Dosering).

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.

## Farmakokinetik

Farmakokinetiken för asfotas alfa utvärderades i en 1-månads, öppen, doseskalrande 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 ( $AUC_{\tau}$ ) 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  $AUC_{\tau}$  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.

### *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 %.

## Prekliniska uppgifter

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

Dos- och tidsberoende akuta injektionsreaktioner som var övergående och självbegränsande observerades hos råttor 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.

## Innehåll

Varje ml lösning innehåller 40 mg resp. 100 mg asfotas alfa framställt med rekombinant DNA-teknik med mammalieceldodling av ovarieceller från kinesisk hamster (CHO), natriumklorid, dibasiskt natriumfosfatheptahydrat, monobasiskt natriumfosfatmonohydrat och vatten för injektionsvätskor.

## Blandbarhet

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

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 1 timme vid en temperatur mellan 23 °C och 27 °C. Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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.

## Förpackningsinformation

*Injektionsvätska, lösning 40 mg/ml* Klar, färglös till svagt gul vattenlösning, pH 7,4.

12 x 0,45 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

12 x 0,7 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

12 x 1 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

*Injektionsvätska, lösning 100 mg/ml* Klar, färglös till svagt gul vattenlösning, pH 7,4.

12 x 0,8 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF