



**Strensiq<sup>™</sup>**  
**(asfotaza alfa)**  
roztwór do wstrzykiwań

**Charakterystyka  
Produktu Leczniczego**



## SPIS TREŚCI

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE</b> .....  | <b>5</b>  |
| 4.1. Wskazania do stosowania .....  | 5         |
| 4.2. Dawkowanie i sposób podawania.....   | 5         |
| 4.3. Przeciwwskazania .....   | 7         |
| 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....                                       | 7         |
| 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji .....                                 | 10        |
| 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....   | 11        |
| 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn .....   | 11        |
| 4.8. Działania niepożądane .....  | 11        |
| 4.9. Przedawkowanie.....  | 15        |
| <b>5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE</b> .....   | <b>15</b> |
| 5.1. Właściwości farmakodynamiczne .....  | 15        |
| 5.2. Właściwości farmakokinetyczne .....  | 21        |
| 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie .....  | 23        |
| <b>6. DANE FARMACEUTYCZNE</b> .....   | <b>23</b> |
| 6.1. Wykaz substancji pomocniczych .....  | 23        |
| 6.2. Niezgodności farmaceutyczne .....  | 24        |
| 6.3. Okres ważności .....   | 24        |
| 6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania .....  | 24        |
| 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania .....  | 24        |
| 6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania<br>i przygotowania produktu leczniczego do stosowania..... | 25        |
| <b>7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE<br/>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU</b> .....                     | <b>25</b> |
| <b>8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE<br/>DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA</b> ..... | <b>26</b> |
| <b>10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU<br/>CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO</b> .....       | <b>26</b> |

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Strensiq 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Strensiq 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Strensiq 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Każdy ml roztworu zawiera 40 mg asfotazy alfa\*.

Każda fiolka zawiera 0,3 ml roztworu i 12 mg asfotazy alfa (40 mg/ml).

Każda fiolka zawiera 0,45 ml roztworu i 18 mg asfotazy alfa (40 mg/ml).

Każda fiolka zawiera 0,7 ml roztworu i 28 mg asfotazy alfa (40 mg/ml).

Każda fiolka zawiera 1,0 ml roztworu i 40 mg asfotazy alfa (40 mg/ml).

Strensiq 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Każdy ml roztworu zawiera 100 mg asfotazy alfa\*.

Każda fiolka zawiera 0,8 ml roztworu i 80 mg asfotazy alfa (100 mg/ml).

\* wytwarzana w hodowli linii komórkowej CHO (ang. Chinese Hamster Ovary) z wykorzystaniem technik inżynierii genetycznej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty, lekko opalizujący lub opalizujący, bezbarwny do żółtawego roztwór wodny; pH 7,4. Może zawierać nieliczne drobne półprzezroczyste lub białe cząstki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Strensiq jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi lub kostnymi.

#### Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania asfotazy alfa to 2 mg/kg masy ciała podawane podskórnie trzy razy w tygodniu lub 1 mg/kg masy ciała podawane podskórnie sześć razy w tygodniu. Maksymalna zalecana dawka asfotazy alfa to 6 mg/kg/tydzień (patrz punkt 5.1). W celu uzyskania szczegółowych danych należy zapoznać się z poniższą tabelą dawkowania.

| Masa ciała (kg) | Wstrzykiwanie 3x w tygodniu |                           |   | Wstrzykiwanie 6x w tygodniu |                           |   |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|---------------------------|---|
|                 | Dawka do wstrzyknięcia      | Objętość do wstrzyknięcia | Rodzaj fiolki, który należy wykorzystać | Dawka do wstrzyknięcia      | Objętość do wstrzyknięcia | Rodzaj fiolki, który należy wykorzystać |
| 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) |

### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki asfotazy alfa nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dorośli pacjenci*

Farmakokinetykę, farmakodynamikę i bezpieczeństwo stosowania asfotazy alfa badano u pacjentów z hipofosfatazją w wieku >18 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności asfotazy alfa u pacjentów w podeszłym wieku i w związku z tym nie można zalecić specyficznego dla nich schematu dawkowania.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności asfotazy alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i w związku z tym nie można zalecić specyficznego dla nich schematu dawkowania.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności asfotazy alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i w związku z tym nie można zalecić specyficznego dla nich schematu dawkowania.

### Sposób podawania

Produkt Strensiq przeznaczony jest wyłącznie do podawania podskórnego. Nie jest on przeznaczony do wstrzyknięcia dożylnego lub domięśniowego. Objętość produktu leczniczego w pojedynczym wstrzyknięciu nie powinna przekraczać 1 ml. Jeżeli konieczne jest podanie ponad 1 ml, produkt należy podać w postaci kilku wstrzyknięć. Produkt Strensiq należy podawać z wykorzystaniem sterylnych, jednorazowych strzykawek i igieł iniekcyjnych. Strzykawki powinny mieć pojemność wystarczająco małą, aby możliwe było pobranie z fiolki zalecanej dawki z wystarczającą dokładnością.

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i prowadzić szczegółową obserwację miejsca wstrzyknięcia w kierunku wystąpienia objawów możliwej reakcji (patrz punkt 4.4).

Pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt jedynie, jeżeli zostaną właściwie przeszkoleni w zakresie procedury podawania. W celu uzyskania informacji dotyczących przygotowania produktu do stosowania należy zapoznać się z punktem 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, jeśli nadwrażliwość nie poddaje się kontroli (patrz punkt 4.4).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

## Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych asfotazą alfa zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym objawy przedmiotowe i podmiotowe zgodne z anafilaksją (patrz punkt 4.8). Do objawów tych należały: trudności w oddychaniu, uczucie dławienia, obrzęk okołoooczodołowy oraz zawroty głowy. Reakcje te występowały w ciągu kilku minut po podskórnym podaniu asfotazy alfa i możliwe jest ich wystąpienie u pacjentów poddawanych leczeniu przez czas dłuższy niż 1 rok. Do innych reakcji nadwrażliwości należały: wymioty, nudności, gorączka, ból głowy, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem skóry, drażliwość, dreszcze, rumień skóry, wysypka, świąd i hipestezja jamy ustnej. Jeżeli wystąpią takie reakcje, zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Należy uwzględnić obowiązujące standardy medyczne w leczeniu ratunkowym.

Po wystąpieniu ciężkiej reakcji należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem asfotazy alfa poszczególnym pacjentom, uwzględniając inne czynniki mogące zwiększać ryzyko reakcji nadwrażliwości, takie jak współistniejące zakażenie i(lub) stosowanie antybiotyków. W przypadku podjęcia decyzji o ponownym podaniu produktu leczniczego należy tego dokonać pod nadzorem lekarza i można rozważyć zastosowanie odpowiedniej premedykacji. Pacjentów należy monitorować pod kątem nawrotu objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

O tym, czy istnieje potrzeba nadzoru w czasie kolejnych podań produktu leczniczego i potrzeba leczenia ratunkowego w przypadku opieki w domu, powinien zdecydować lekarz prowadzący leczenie.

Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie do ponownego zastosowania produktu leczniczego, jeśli nadwrażliwość nie poddaje się kontroli (patrz punkt 4.3).

## Reakcje na wstrzyknięcie

Podawanie asfotazy alfa może prowadzić do reakcji w miejscu wstrzyknięcia (włączając w to rumień, wysypkę, odbarwienie skóry, świąd, ból, guzki, guzy, atrofie), zdefiniowanych jako jakiegokolwiek działania niepożądane występujące podczas wstrzykiwania lub do końca dnia, w którym nastąpiło wstrzyknięcie (patrz punkt 4.8). Zmiana miejsca wstrzyknięcia może pomóc w ograniczeniu tych reakcji do minimum. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja w miejscu wstrzyknięcia, należy przerwać podawanie produktu Strensiq i rozpocząć odpowiednie leczenie.



## Lipodystrofia

Zgłaszano występowanie miejscowej lipodystrofii, w tym lipoatrofii i lipohipertrofii w miejscach wstrzyknięcia u pacjentów leczonych przez wiele miesięcy asfotazą alfa w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni przestrzegać odpowiedniej techniki wstrzykiwania i zmiany jego miejsc (patrz punkt 4.2).

## Kraniosynostoza

W badaniach klinicznych dotyczących asfotazy alfa zgłaszano jako objaw niepożądany kraniosynostozę (związaną z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym), w tym pogorszenie się stanu pacjentów z kraniosynostozą i wystąpienie malformacji Arnoldda-Chiariego, u pacjentów z hipofosfatazją w wieku < 5 lat. Dostępne dane są niewystarczające, aby potwierdzić związek przyczynowy pomiędzy ekspozycją na produkt Strensiq a progresją kraniosynostozy. Występowanie kraniosynostozy jako manifestacji hipofosfatazji jest udokumentowane w dostępnej literaturze. Kraniosynostoza występowała u 61,3% nieleczonych pacjentów z hipofosfatazją niemowlęcą w okresie od urodzenia do piątego roku życia. Kraniosynostoza może prowadzić do zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego. Zaleca się okresowe kontrole (włączając w to badanie dna oka w kierunku oznak tarczy zastoinowej) oraz natychmiastową interwencję w przypadku zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego u pacjentów z hipofosfatazją w wieku poniżej 5 lat.

## Zwapnienie pozakostne

W badaniach klinicznych dotyczących asfotazy alfa u pacjentów z hipofosfatazją zgłaszano występowanie zwapnienia w obrębie oczu (spojówki i rogówki) oraz wapnicy nerek. Dostępne dane są niewystarczające, aby potwierdzić związek przyczynowy pomiędzy ekspozycją na asfotazę alfa a zwapnieniem pozakostnym. Zwapnienia w obrębie oczu (spojówki i rogówki) oraz wapnica nerek jako manifestacja hipofosfatazji zostały opisane w dostępnej literaturze. Wapnica nerek wystąpiła u 51,6% nieleczonych pacjentów z hipofosfatazją niemowlęcą w okresie od urodzenia do piątego roku życia. U pacjentów z hipofosfatazją zaleca się wykonywanie badań okulistycznych oraz badań ultrasonograficznych nerek w momencie rozpoczęcia leczenia i następnie okresowo.

## Poziom parathormonu i wapnia w surowicy

Stężenie parathormonu w surowicy może wzrastać u pacjentów z hipofosfatazją, którzy otrzymują asfotazę alfa, w szczególności podczas

pierwszych 12 tygodni leczenia. Zaleca się kontrolowanie stężenia parathormonu i wapnia w surowicy u pacjentów leczonych asfotazą alfa. Konieczne może być dodatkowe podawanie wapnia i witaminy D. Patrz punkt 5.1.

#### Nieproporcjonalnie duży przyrost masy ciała

U pacjentów może wystąpić nieproporcjonalnie duży przyrost masy ciała. Zaleca się kontrolę diety.

#### Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji przy stosowaniu asfotazy alfa. W oparciu o strukturę substancji czynnej i jej farmakokinetykę istnieje niewielka szansa, że asfotaza alfa będzie miała wpływ na metabolizm przez cytochrom P-450.

Asfotaza alfa posiada domenę katalityczną posiadającą aktywność tkankowo niespecyficznej alkalicznej fosfatazy. Podawanie asfotazy alfa może wpływać na wyniki rutynowych badań aktywności alkalicznej fosfatazy w surowicy w laboratoriach szpitalnych. Efektem będzie wynik wskazujący na aktywność alkalicznej fosfatazy na poziomie wielu tysięcy jednostek na litr. Ze względu na różne cechy enzymów, wyniki uzyskane dla aktywności asfotazy alfa nie mogą być interpretowane w taki sam sposób jak w przypadku alkalicznej fosfatazy.

Fosfatazę alkaliczną (ang. alkaline phosphatase, ALP) stosuje się jako czynnik wykrywający w wielu rutynowych testach laboratoryjnych. Obecność asfotazy alfa w klinicznych próbkach laboratoryjnych może doprowadzić do odnotowania błędnych wartości.

Lekarz prowadzący leczenie powinien poinformować laboratorium wykonujące test, że pacjent otrzymuje lek wpływający na aktywność ALP. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Strensiq można rozważyć przeprowadzenie alternatywnych testów (tj. niewykorzystujących systemu reporterowego ze skoniugowaną ALP).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania asfotazy alfa u kobiet w okresie ciąży.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym myszom w okresie ciąży w zakresie dawek terapeutycznych ( $> 0,5$  mg/kg), stężenia asfotazy alfa były mierzalne u płodów przy wszystkich badanych dawkach. Sugeruje to istnienie transportu przezłożyskowego asfotazy alfa. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Asfotaza alfa nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania asfotazy alfa do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie asfotazy alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Przeprowadzone badania przedkliniczne dotyczące płodności nie wykazały wpływu na płodność ani na rozwój embrionalny ani płodowy (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Strensiq nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Uzupełniające dane dotyczą bezpieczeństwa dotyczą ekspozycji u 112 pacjentów z hipofosfatazją perinatalną/niemowlęcą ( $n=89$ ), hipofosfatazją dziecięcą ( $n=22$ ) i hipofosfatazją dorosłych ( $n=1$ ) (wiek w momencie włączenia od badania: od 1 dnia do 66,5 roku) leczonych asfotazą alfa, w przypadku których zakres czasu leczenia wynosił od 1 dnia do 391,9 tygodnia [7,5 roku]). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje

w miejscu wstrzyknięcia (74%). Otrzymano kilka zgłoszeń przypadków reakcji anafilaktoidalnej/nadwrażliwości.

#### Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w związku z podawaniem asfotazy alfa zostały opisane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecaną terminologią i uporządkowane na podstawie częstości zdefiniowanej zgodnie z MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały uszeregowane według zmniejszającej się ciężkości.

**Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z hipofosfatazją**

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Kategoria częstości | Działanie niepożądane                                  |
|---|---------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | często              | Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia       |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | często              | Nasilone siniaczenie                                   |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | często              | Reakcje anafilaktoidalne<br>Nadwrażliwość <sup>2</sup> |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania               | często              | Hipokalcemia   |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | bardzo często       | Ból głowy  |
| Zaburzenia naczyniowe                             | często              | Uderzenia gorąca                                       |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | często              | Hipestezja jamy ustnej<br>Nudności                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | bardzo często       | Rumień   |
|   | często              | Odbarwienie skóry<br>Zaburzenia skóry (luźna skóra)    |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | bardzo często       | Ból kończyn  |
|   | często              | Ból mięśni   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | często              | Kamica nerkowa   |

|   |               |  |
|---|---------------|--|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | bardzo często | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>1</sup><br>Gorączka<br>Drażliwość |
|   | często        | Dreszcze   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach   | bardzo często | Kontuzje   |
|   | często        | Blizny   |

<sup>1</sup>Preferowane określenia odnoszące się do reakcji w miejscu wstrzyknięcia opisano w poniższej części.

<sup>2</sup>Preferowane określenia odnoszące się do nadwrażliwości opisano w poniższej części.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (włączając w to atrofię w miejscu wstrzyknięcia, ropień, rumień, odbarwienie, ból, świąd, grudki, obrzęk, kontuzje, siniaczenie, lipodystrofię (lipoatrofię lub lipohipertrofię), stwardnienia, reakcje, guzy, wysypkę, guzki, krwiaki, stan zapalny, pokrzywkę, zwapnienie, uczucie ciepła, krwotoki, zapalenie tkanki łącznej, blizny, narośl tkanki, wynaczynienie, złuszczenie oraz pęcherzyki) są najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych u około 74% pacjentów. Większość stanów w miejscu podania miała charakter łagodny i ustąpiła samoistnie, a większość przypadków (>99%) zgłoszono, jako działania niepożądane nieciężkie. W badaniach klinicznych u większości pacjentów doświadczających reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły one po raz pierwszy w ciągu początkowych 12 tygodni leczenia asfotazą alfa, a u niektórych reakcje te występowały nadal, przez rok lub dłużej od rozpoczęcia podawania asfotazy alfa.

Jeden z pacjentów wycofał się z badania z powodu nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia.

#### Nadwrażliwość

Do reakcji nadwrażliwości należą: rumień/zaczerwienienie skóry, gorączka, wysypka, świąd, drażliwość, nudności, wymioty, ból, dreszcze, hipestezja jamy ustnej, ból głowy, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem skóry, częstoskurcz, kaszel oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe charakterystyczne dla anafilaksji (patrz punkt 4.4). Otrzymano także kilka zgłoszeń przypadków reakcji anafilaktoidalnej/nadwrażliwości, które wiązały się z objawami

przedmiotowymi i podmiotowymi w postaci trudności w oddychaniu, uczucia dławienia, obrzęku okołoczołowego i zawrotów głowy.

### Immunogenność

Istnieje ryzyko immunogenności. Spośród 109 pacjentów z hipofosfatazją włączonych do badań klinicznych, dla których dostępne były dane dotyczące obecności przeciwciał po rozpoczęciu badania, u 97/109 pacjentów (89,0%) po pewnym okresie od rozpoczęcia leczenia produktem Strensiq stwierdzono obecność przeciwciał specyficznych względem leku. Spośród tych 97 pacjentów, u 55 pacjentów (56,7%) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących po pewnym okresie od rozpoczęcia badania. Przeciwciała (z lub bez przeciwciał neutralizujących) pojawiały się po różnym okresie czasu. W badaniach klinicznych nie wykazano, że pojawienie się przeciwciał wpływało na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące przypadków zaobserwowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu sugerują, że pojawienie się przeciwciał może wpływać na skuteczność kliniczną.

W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych trendów w zakresie zależności działań niepożądanych od obecności przeciwciał. U niektórych pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwciałekowych (ang. antidrug antibodies, ADA) wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia i (lub) nadwrażliwość, nie stwierdzono jednak spójnego trendu w zakresie częstości tych reakcji w czasie w porównaniu pacjentów, u których kiedykolwiek stwierdzono dodatni wynik badania na obecność ADA, i tych, u których wyniki badań na obecność ADA zawsze były ujemne.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

#### **Polska**

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych  
i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania asfotazy alfa jest ograniczone. Maksymalna dawka asfotazy alfa stosowana w badaniach klinicznych to 28 mg/kg/tydzień. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano toksyczności zależnej od dawki ani zmian profilu bezpieczeństwa. Nie określono w związku z tym poziomu powodującego przedawkowanie. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych, patrz punkty 4.4 i 4.8.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB13

Asfotaza alfa jest to ludzka, rekombinowana, tkankowo niespecyficzna alkaliczna fosfataza-Fc-dekaasparaginianowa (białko fuzyjne). Białko to jest wyrażane w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. Asfotaza alfa jest rozpuszczalną glikoproteiną składającą się z dwóch identycznych łańcuchów polipeptydowych, każdy o długości 726 aminokwasów, składających się z (i) domeny katalitycznej ludzkiej, tkankowo niespecyficznej alkalicznej fosfatazy, (ii) fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 oraz (iii) domeny peptydowej dekaasparaginianu.

#### Hipofosfatazja

Hipofosfatazja jest rzadką, ciężką i potencjalnie śmiertelną chorobą o podłożu genetycznym. Jest ona powodowana przez mutację (mutacje) prowadzącą do utraty aktywności genu kodującego tkankowo niespecyficzną alkaliczną fosfatazę. Hipofosfatazja jest związana z licznymi objawami ze strony kości, włączając w to krzywicę / osteomalację, zmiany metabolizmu wapnia i fosforanów, zahamowany wzrost i ruchliwość, niewydolność układu oddechowego mogącą prowadzić do konieczności stosowania wspomaganego oddychania oraz drgawki zależne od witaminy B6.

#### Mechanizm działania

Asfotaza alfa jest to ludzka, rekombinowana, tkankowo niespecyficzna

alkaliczna fosfataza-Fc-dekaasparaginian (białko fuzyjne) posiadająca aktywność enzymatyczną, która wspiera mineralizację kości u pacjentów z hipofosfatazją.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Badanie ENB-006-09/ENB-008-10

Badanie ENB-006-09/ENB-008-10 było otwartym, randomizowanym badaniem. Do badania włączono trzynastu pacjentów: 12 z nich ukończyło badanie, a jedna osoba przerwała w nim udział (przedwczesne przerwanie udziału w badaniu z powodu wcześniej ustalonej planowanej operacji skoliozy). Po zakończeniu badania mediana czasu trwania leczenia pacjentów wynosiła ponad 76 miesięcy (6,3 roku; od 1 do 79 miesięcy). U 5 pacjentów objawy hipofosfatazji zaobserwowano w wieku poniżej 6. miesiąca życia, natomiast u 8 pacjentów w wieku powyżej 6. miesiąca życia. Wiek pacjentów na moment włączenia do badania mieścił się w zakresie od 6 do 12 lat, a w chwili jego zakończenia – w zakresie od 10 do 18 lat, przy czym 9 pacjentów osiągnęło wiek od 13 do 17 lat w czasie trwania badania.

W badaniu wykorzystano historyczną grupę kontrolną z tych samych ośrodków, co pacjenci leczeni asfotazą alfa i podlegający podobnemu protokołowi leczenia.

#### *Wpływ asfotazy alfa na obraz RTG*

Przeszkoleni radiolodzy przed rozpoczęciem terapii oraz po leczeniu ocenili obraz RTG nadgarstków i kolan w kierunku następujących objawów: widoczne rozszerzenie nasady kości, grubienie przynasady kości, nieregularności strefy tymczasowego kostnienia, przenikalność dla promieni rentgenowskich przynasady kości, stwardnienie przynasady kości, osteopenia, kostnienie typu „popcorn” w obrębie przynasady kości, demineralizacja odległych części przynasady kości, poprzeczny przeźroczysty pasek poniżej nasady kości oraz zmiany w stosunku do stanu początkowego w przenikalności dla promieni Roentgena w postaci języków z wykorzystaniem Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Radiograficznej (RGI-C), zgodnie z punktacją: -3=ciężkie pogorszenie, -2=umiarkowane pogorszenie, -1=niewielkie pogorszenie, 0=brak zmian, +1=niewielka poprawa, +2=znaczna poprawa, +3=prawie całkowite lub całkowite wyleczenie. W przypadku większości pacjentów otrzymujących asfotazę alfa wyniki zmieniły się do wartości +2 oraz +3 w ciągu pierwszych 6 miesięcy ekspozycji, a zmiana ta została utrzymana w czasie leczenia. W przypadku historycznej grupy kontrolnej nie zaobserwowano zmiany w czasie.



## *Biopsja kości*

Przed przeprowadzeniem biopsji kości pacjentom podawano tetracyklinę w celu oznaczenia kości w dwóch trzydniowych cyklach, oddzielonych od siebie o 14 dni. Biopsja z talerza kości biodrowej została przeprowadzona zgodnie ze standardową procedurą. W badaniach histologicznych biopsji wykorzystano oprogramowanie do pomiaru kości (Osteometrics, USA). Zastosowano nomenklaturę, symbole i jednostki zalecane przez ASBMR (ang. American Society for Bone and Mineral Research). W przypadku 10 pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (wyłączając pacjentów, którzy otrzymali doustnie witaminę D w okresie pomiędzy punktem początkowym a 24 tygodniem leczenia), którzy poddali się biopsji talerza kości biodrowej przed i po otrzymaniu asfotazy alfa:

- Średnia (SD) grubość osteoidu wyniosła 12,8(3,5)  $\mu\text{m}$  w punkcie początkowym oraz 9,5(5,1)  $\mu\text{m}$  w tygodniu 24.
- Średnia (SD) objętość osteoidu / kości wynosiła 11,8(5,9)% w punkcie początkowym oraz 8,6(7,2)% w tygodniu 24.
- Średnie (SD) opóźnienie mineralizacji wynosiło 93 (70) dni w punkcie początkowym oraz 119 (225) dni w tygodniu 24.

## *Wzrost*

Wzrost, masa ciała oraz obwód głowy zostały wykreślone na wykresach wzrostu (zestaw krzywych percentyli obrazujących rozkład) dostępnych z CDC (ang. Centers for Disease Control and Prevention), USA. Te dane odniesienia zostały wyznaczone na podstawie danych od reprezentatywnej grupy zdrowych dzieci i nie są charakterystyczne dla dzieci wymagających specjalnej opieki zdrowotnej. Zostały one wykorzystane ze względu na brak krzywych wzrostu od dzieci z hipofosfatazją.

W grupie pacjentów, którzy otrzymali asfotazę alfa u 11/13 pacjentów wystąpiła stała, widoczna poprawa w zakresie niedoboru wzrostu w odniesieniu do zmiany wartości w czasie do wyższego percentyla na wykresach wzrostu CDC. U 1/13 pacjentów nie wystąpiła poprawa w zakresie wzrostu, natomiast w przypadku 1 pacjenta brak dostępnych danych wystarczających dla właściwej oceny. Postęp, zgodnie ze skalą Tannera, wydawał się być prawidłowy.

W czasie obserwacji historycznej grupy kontrolnej u 1/16 pacjentów wystąpiła stała, widoczna poprawa w zakresie niedoboru wzrostu. U 12/16 pacjentów nie wystąpiła poprawa w zakresie wzrostu. W przypadku 3/16 pacjentów

uzyskane dane nie pozwoliły na wyciągnięcie wniosków.

W przypadku niektórych pacjentów konieczne było podawanie dodatkowej witaminy D w czasie badania (patrz punkt 4.4 oraz 4.8).

#### Badanie ENB-002-08/ENB-003-08

Badanie ENB-002-08/ENB-003-08 było otwartym, niekontrolowanym badaniem bez randomizacji. Do badania początkowego włączono 11 pacjentów, a 10 włączono do badania w fazie przedłużenia, które zostało ukończone przez 9 pacjentów. Po zakończeniu badania mediana czasu otrzymywania leczenia przez pacjentów wynosiła ponad 79 miesięcy (6,6 roku; od 1 do >84 miesięcy). Hipofosfatazja u wszystkich pacjentów wystąpiła w wieku poniżej 6 miesiąca życia. Wiek na moment rozpoczęcia leczenia mieścił się w zakresie od 0,5 do 35 miesięcy.

W przypadku 7/11 pacjentów w pełnej grupie badanej uzyskało w 24 tygodniu wynik +2 w Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Radiograficznej (RGI-C), w porównaniu do obrazów RTG z punktu początkowego. Poprawa w zakresie ciężkości krzywicy utrzymywała się przez co najmniej 72 miesiące dalszego leczenia (w tym przez co najmniej 84 miesiące u 4 pacjentów), co mierzono za pomocą skali RGI-C.

W przypadku 5/11 pacjentów wystąpiła stała, widoczna poprawa w zakresie niedoboru wzrostu. W czasie ostatniej oceny (n = 10, przy czym 9 pacjentów poddano przynajmniej 72 miesiącom leczenia) mediana poprawy wskaźnika Z-score względem początku badania wynosiła 1,93 w przypadku długości ciała/wzrostu i 2,43 w przypadku masy ciała. Widoczna była zmienność w zakresie poprawy wzrostu, co może wskazywać na cięższą chorobę i wyższą zachorowalność w przypadku młodszych pacjentów.

#### Badanie ENB-010-10

Badanie ENB-010-10 było kontrolowanym, otwartym badaniem z udziałem 69 pacjentów w wieku od 1 dnia do 72 miesięcy z hipofosfatazją perinatalną/niemowlęcą. Średnia wieku w momencie wystąpienia objawów przedmiotowych/podmiotowych wynosiła 1,49 miesiąca. Pacjenci otrzymywali produkt STRENSIQ w dawce 6 mg/kg masy ciała na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. U wszystkich pacjentów leczenie w ramach badania rozpoczynano od dawki asfotazy alfa równej 6 mg/kg masy ciała na tydzień. W ciągu badania dawkę asfotazy alfa zwiększono u 11 pacjentów. Wśród tych 11 pacjentów u 9 zwiększono specjalnie dawkę w celu poprawy odpowiedzi klinicznej. Trzydziestu ośmiu pacjentów leczono przez co najmniej 2 lata (24 miesiące), a 6 pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej 5 lat (60 miesięcy).

W tygodniu 48. 50/69 (72,5%) pacjentów w pełnej grupie badanej uzyskało wynik w Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Radiograficznej (RGI-C)  $\geq 2$  i uznano ich za osoby wykazujące odpowiedź na leczenie. Poprawa w zakresie mediany wyniku w skali RGI-C utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia, czyli od 0,9 do 302,3 tygodnia, nawet jeśli obserwowano mniejszą liczbę pacjentów po 96. tygodniu (ogółem 29 pacjentów obserwowano po 96. tygodniu i  $\leq 8$  pacjentów po tygodniu 192). Wzrost, masę ciała i obwód głowy wykreślono na siatkach centylowych (serii krzywych percentylowych ilustrujących zakres rozwojowy) dostępnych z Centrów Kontroli i Prewencji Chorób (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), USA. Łącznie u 24/69 (35%) pacjentów stwierdzono widoczne przyspieszenie przyrostu wzrostu (tendencja „catch-up height-gain”), a u 32/69 (46%) pacjentów stwierdzono widoczne przyspieszenie przyrostu masy ciała (tendencja „catch-up weight-gain”), na co wskazywało przesunięcie w czasie do wyższego percentyla na siatkach centylowych CDC. U 40/69 pacjentów i 32/69 pacjentów nie stwierdzono widocznego przyspieszenia przyrostu odpowiednio wzrostu i masy ciała. W przypadku 4 pacjentów nie było wystarczającej ilości danych, aby umożliwić ocenę, a u 1 pacjenta wynik oceny był niepewny.

#### Badanie ENB-009-10

Badanie ENB-009-10 było otwartym, randomizowanym badaniem. Pacjentów losowo przydzielono do grupy terapeutycznej na główny okres leczenia. Do badania włączono dziewiętnastu pacjentów: 14 z nich ukończyło badanie, a 5 przerwało w nim udział. Po zakończeniu badania mediana czasu trwania leczenia pacjentów wynosiła ponad 60 miesięcy (od 24 do 68 miesięcy). Hipofosfatazja u 4 pacjentów wystąpiła w wieku poniżej 6. miesiąca życia, u 14 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 17 lat, natomiast u jednego pacjenta w wieku powyżej 18 lat. Wiek na moment włączenia do badania mieścił się w zakresie od 13 do 66 lat, a w chwili jego zakończenia – w zakresie od 17 do 72 lat.

W przypadku pacjentów w wieku młodzieńczym (oraz dorosłych) w niniejszym badaniu nie zaobserwowano poprawy w zakresie wzrostu.

Pacjenci poddani zostali biopsji z talerza kości biodrowej jako część grupy kontrolnej lub przed i po ekspozycji na asfotazę alfa:

- Grupa kontrolna, standardowa opieka (5 pacjentów podlegających ocenie): średnia (SD) czasu opóźnienia mineralizacji wyniosła 226 (248) dni w punkcie początkowym oraz 304 (211) dni w tygodniu 24.

- Grupa otrzymująca asfotazę alfa w dawce 0,3 mg/kg/dobę (4 pacjentów podlegających ocenie): średnia (SD) czasu opóźnienia mineralizacji wyniosła 1236 (1468) dni w punkcie początkowym oraz 328 (200) dni w tygodniu 48.
- Grupa otrzymująca asfotazę alfa w dawce 0,5 mg/kg/dobę (5 pacjentów podlegających ocenie): średnia (SD) czasu opóźnienia mineralizacji wyniosła 257 (146) dni w punkcie początkowym oraz 130 (142) dni w tygodniu 48.

Po około 48 tygodniach u wszystkich pacjentów zwiększono dawkę do zalecanego 1,0 mg/kg/dobę.

#### *Wspomaganie oddychania*

W otwartych, bez randomizacji, niekontrolowanych badaniach ENB-002-08/ ENB-003-08 (11 pacjentów) oraz ENB-010-10 (69 pacjentów) z udziałem pacjentów w wieku na początku badania w zakresie od 0,1 do 312 tygodni 69 pacjentów ukończyło badanie, a 11 przerwało udział w badaniu. Mediana czasu trwania leczenia u pacjentów wynosiła 27,6 miesiąca (zakres od 1 dnia do 90 miesięcy). 29 z 80 pacjentów wymagało wspomaganie oddychania na początku badania:

- 16 pacjentów wymagało inwazyjnego wspomaganie oddychania (intubacja lub tracheostomia) na początku badania (jeden z pacjentów przed transferem wymagał nieinwazyjnego wspomaganie oddychania przez krótki okres czasu).
  - w przypadku 7 pacjentów zaprzestano inwazyjnego wspomaganie oddychania (czas, przez który u pacjentów stosowano wspomaganie oddychania, mieścił się w zakresie od 12 do 168 tygodni) u 4 pacjentów nie stosowano żadnego wspomaganie oddychania, a u 3 stosowano nieinwazyjne wspomaganie oddychania; u 5 z 7 pacjentów uzyskano punktację  $\geq 2$  w skali RGI-C;
  - 5 pacjentów w dalszym ciągu wymagało inwazyjnego wspomaganie oddychania, a u 4 z nich punktacja w skali RGI-C wynosiła  $\leq 2$ ;
  - 3 pacjentów zmarło podczas wspomaganie oddychania;
  - 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu.
- 13 pacjentów wymagało nieinwazyjnego wspomaganie oddychania na początku badania.
  - w przypadku 10 pacjentów zaprzestano jakiegokolwiek wspomaganie

oddychania (czas, przez który u pacjentów stosowano wspomaganie oddychania, mieścił się w zakresie od 3 do 216 tygodni). U 9 z 10 pacjentów uzyskano wynik w skali RGI-C  $\geq 2$ , a tylko u 1 wynik ten wynosił  $< 2$ .

- 2 pacjentów wymagało inwazyjnego wspomaganie oddychania, a u 1 pacjenta w dalszym ciągu stosowano nieinwazyjne wspomaganie oddychania; wszyscy 3 pacjenci zmarli, a punktacja w skali RGI-C wynosiła u nich  $< 2$ .

Naturalny przebieg nieleczonej hipofosfatazji niemowlęcej wskazuje na wysoką śmiertelność wśród pacjentów, u których konieczne jest stosowanie wspomaganie oddychania.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne asfotazy alfa oceniono w czasie 1-miesięcznego, wielośrodowego, otwartego, badania klinicznego ze zwiększającą się dawką, z udziałem osób dorosłych z hipofosfatazją. Grupa 1 (n=3) w badaniu otrzymała dożylnie asfotazę alfa w dawce 3 mg/kg w czasie pierwszego tygodnia, a następnie 3 dawki 1 mg/kg podskórnie raz w tygodniu w tygodniach od 2 do 4. Grupa 2 (n=3) otrzymywała dożylnie asfotazę alfa w dawce 3 mg/kg w czasie pierwszego tygodnia, a następnie w 3 dawkach 2 mg/kg podskórnie raz w tygodniu w tygodniach 2 do 4. Po podaniu dawki 3 mg/kg w czasie 1,08 godzinnej infuzji dożylniej mediana czasu ( $T_{max}$ ) mieściła się w zakresie 1,25 do 1,50 godziny, natomiast wartość średnia (SD)  $C_{max}$  mieściła się w zakresie 42694 (8443) oraz 46890 (6635) j./l w badanych grupach. Całkowita biodostępność po podaniu pierwszej i trzeciej dawki podskórnej mieściła się w zakresie 45,8 do 98,4%, z medianą  $T_{max}$  w zakresie od 24,2 do 48,1 godzin. Po podaniu dawki 1 mg/kg podskórnie raz w tygodniu w grupie 1, średnia (SD) wartość AUC w czasie okresu podawania (AUC<sub>T</sub>) wyniosła 66034 (19241) oraz 40444 (N=1) j.\*h/l, odpowiednio, po podaniu pierwszej i trzeciej dawki. Po podaniu dawki 2 mg/kg podskórnie raz w tygodniu w grupie 2, średnia (SD) wartość AUC<sub>T</sub> wyniosła 138595 (6958) oraz 136109 (41875), odpowiednio, po podaniu pierwszej i trzeciej dawki.

Dane farmakokinetyczne ze wszystkich badań klinicznych dotyczących asfotazy alfa zostały poddane analizie z wykorzystaniem metod farmakokinetyki populacyjnej. Zmienne farmakokinetyczne określone na drodze analiz farmakokinetyki populacyjnej są reprezentatywne dla całej grupy pacjentów z hipofosfatazją w wieku od 1 dnia do 66 lat, przy podawaniu produktu podskórnie w dawce do 28 mg/kg/tydzień oraz różnych grup odpowiadających czasowi wystąpienia choroby. Na początku badania dwadzieścia pięć procent (15 z 60) całej grupy pacjentów stanowiły osoby dorosłe (w wieku >18 lat). Całkowita biodostępność oraz współczynnik wchłaniania po podaniu podskórnym wynosiły odpowiednio 0,602 (95% CI: 0,567, 0,638) lub 60,2% oraz 0,572 (95%CI: 0,338, 0,967)/dobę lub 57,2%. Objętości dystrybucji dla kompartmentu centralnego oraz dla kompartmentu obwodowego oceniane dla pacjenta o masie ciała 70 kg (95% CI) wynosiły odpowiednio 5,66 (2,76, 11,6) l oraz 44,8 (33,2, 60,5) l. Klirens dla kompartmentu centralnego oraz dla kompartmentu obwodowego oceniany dla pacjenta o masie ciała 70 kg (95% CI) wynosił odpowiednio 15,8 (13,2, 18,9) l/dobę oraz 51,9 (44,0, 61,2) l/dobę. Do czynników zewnętrznych, które miały wpływ na ekspozycję farmakokinetyczną na asfotazę alfa należały aktywność konkretnego preparatu oraz całkowita zawartość kwasu siałowego. Wartość średnia czasu połowicznej eliminacji  $\pm$  SD po podaniu podskórnym wynosiła  $2,28 \pm 0,58$  doby.

U dorosłych pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą farmakokinetyka asfotazy alfa w dawkach 0,5, 2 i 3 mg/kg masy ciała podawanych trzy razy w tygodniu była zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u dzieci i młodzieży z hipofosfatazją dziecięcą, co przemawia za stosowaniem zarejestrowanej dawki 6 mg/kg masy ciała na tydzień w leczeniu dorosłych pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą.

#### Liniowość lub nielineowość

W oparciu o wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że asfotaza alfa wykazuje farmakokinetykę liniową przy podaniu podskórnym w dawkach do 28 mg/kg/tydzień. W badaniu modelowym stwierdzono, że masa ciała pacjenta ma wpływ na klirens oraz objętość dystrybucji asfotazy alfa. Ocenia się, że ekspozycja farmakokinetyczna wzrasta ze wzrostem masy ciała. Wpływ immunogenności na farmakokinetykę asfotazy alfa zmieniał się w czasie, w związku ze zmienną immunogennością; oszacowano, że całkowity wpływ immunogenności na ekspozycję farmakokinetyczną był mniejszy niż 20%.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa, przeprowadzonych na szczurach, nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego specyficznego dla danego układu lub narządu przy jakiegokolwiek dawce lub drodze podania.

U szczurów, po podaniu dożylnym dawek od 1 do 180 mg/kg obserwowano ostre stany w miejscu podania zależne od dawki i czasu. Miały one charakter przejściowy i ustępowały samoistnie.

Zwapnienie pozakostne oraz stany w miejscu podania obserwowano u małp po podskórnym podaniu w dawkach dobowych do 10 mg/kg przez 26 tygodni. Objawy te były ograniczone do miejsc wstrzyknięcia i były częściowo lub całkowicie odwracalne.

Nie ma dowodów na występowania zwapnienia pozakostnego w jakiegokolwiek innej badanej tkance.

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednakże, przy dożylnym podawaniu ciężarnym królikom asfotazy alfa w dawce do 50 mg/kg/dobę, u 75% zwierząt potwierdzono obecność przeciwciał specyficznych względem leku, co mogło wpłynąć na rozpoznanie toksyczności reprodukcyjnej.

Nie zostały przeprowadzone badania na zwierzętach mające na celu ocenę potencjału genotoksycznego i rakotwórczości asfotazy alfa.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorofosforan siedmiowodny

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

## 6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Stabilność chemiczna i fizyczna gotowego do użycia produktu została wykazana przez okres do 3 godzin w temperaturze w zakresie od 23°C do 27°C.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem (guma butylowa) oraz kapturkiem (aluminium) z odrywalnym wieczkiem (polipropylen).

Strensiq 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Objętości płynu umieszczonego w fiolce wynoszą: 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml oraz 1,0 ml.

Strensiq 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Objętość płynu umieszczonego w fiolce wynosi: 0,8 ml.

Wielkości opakowań: 1 lub 12 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.



## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Każda fiolka produktu leczniczego jest przeznaczona wyłącznie do jednokrotnego wykorzystania i powinna być nakłuta tylko jeden raz. Jakakolwiek niewykorzystana pozostałość roztworu w fiolce powinna zostać usunięta.

Produkt Strensiq powinien być podawany z wykorzystaniem sterylnych, jednorazowych strzykawek i igieł iniekcyjnych. Strzykawki powinny mieć pojemność wystarczająco małą, aby możliwe było pobranie z fiolki zalecanej dawki z wystarczającą dokładnością. Należy stosować techniki aseptyczne.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Strensiq 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

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 roztwór do wstrzykiwań

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

28/08/2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28/04/2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18 czerwca 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.





AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa,  
tel. (22) 245 73 00, fax (22) 485 30 07  
[www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)

STRE/23/02/01\_npr