▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein ml Lösung enthält 100 mg Asfotase alfa*.
Eine Durchstechflasche enthält 0,8 ml Lösung und 80 mg Asfotase alfa (100 mg/ml).

* hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugetierzellkultur mit Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung (Injektionszubereitung)
Klare, farblose bis leicht gelbliche, wässrige Lösung; pH-Wert 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll von einem in der Behandlung von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Für Asfotase alfa wird ein Dosierungsschema von 2 mg/kg Körpergewicht bei 3 x wöchentlicher subkutaner Injektion oder ein Dosierungsschema von 1 mg/kg Körpergewicht bei 6 x wöchentlicher subkutaner Injektion empfohlen.
Nähere Einzelheiten sind der nachfolgenden Dosierungstabelle zu entnehmen.

Körpergewicht (kg)	***Bei 3 Injektionen pro Woche***			***Bei 6 Injektionen pro Woche***		
	Zu injizierende Dosis	***Zu injizierendes Volumen***	***Art der für die Injektion verwendeten Durchstechflasche***	***Zu injizierende Dosis***	***Zu injizierendes Volumen***	***Art der für die Injektion verwendeten Durchstechflasche***
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)

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Strensiq bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht untersucht. Es können daher keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden.
Erwachsene Patienten
Zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Hypophosphatasie-Patienten > 18 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.
Ältere Personen
Es gibt keine Anhaltspunkte bei der Behandlung von älteren Patienten mit Strensiq besondere Überlegungen zu berücksichtigen.
Art der Anwendung
Strensiq darf nur subkutan angewendet werden. Es ist nicht für die intravenöse oder intramuskuläre Anwendung vorgesehen.
Das pro Injektion applizierte maximale Arzneimittelvolumen darf 1 ml nicht überschreiten. Wenn mehr als 1 ml erforderlich ist, können mehrere Injektionen gleichzeitig verabreicht werden.
Für die Injektion von Strensiq sind sterile Einwegspritzen und Injektionsnadeln zu verwenden. Das Spritzenvolumen soll klein genug sein, damit möglichst die exakte verordnete Dosis aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann.
Die Injektionsstellen sollten regelmäßig gewechselt und sorgfältig auf Anzeichen für mögliche Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die Patienten können sich die Injektionen nur dann selbst verabreichen, wenn Sie ordnungsgemäß in die Injektionstechnik eingewiesen worden sind.
Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Überempfindlichkeit
Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Asfotase alfa in klinischen Prüfungen nicht beobachtet. Das Auftreten schwerer allergieartiger Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Urtikaria, Atemnot und/oder Herz-Kreislauf-Kollaps, ist möglich. Falls es zu solchen Reaktionen kommt, wird empfohlen, die Strensiq-Therapie sofort zu unterbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Es sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen für die Notfallbehandlung zu beachten. In klinischen Prüfungen traten keine Nebenwirkungen auf, die mit einem Anti-Asfotase-alfa-Antikörperstatus in Zusammenhang standen.
Auch Patienten mit einem bestätigten positiven Antikörperstatus gegen das Arzneimittel zeigten keine Anzeichen für eine Überempfindlichkeit oder Tachyphylaxie bei der Behandlung mit Asfotase alfa.
Reaktionen auf die Injektion
Die Anwendung von Asfotase alfa kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen (wie u. a. zu Erythem, Hautausschlag, Hautverfärbung, Pruritus, Schmerzen, Papula, Knötchen, Atrophie), die definiert sind als jedes damit verbundene unerwünschte Ereignis, das während der Injektion oder bis zum Ende des Tages, an dem die Injektion verabreicht wurde, auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein regelmäßiger Wechsel der Injektionsstellen trägt in der Regel dazu bei, diese Reaktionen wirksam zu kontrollieren. Diese Reaktionen wurden generell als nicht schwerwiegend, leicht bis mittelschwer in ihrer Intensität und als selbstbegrenzend eingestuft.
Die Strensiq-Behandlung soll bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen auf die Injektion zeigt, unterbrochen und eine geeignete medizinische Therapie durchgeführt werden.
Kraniosynostose
Aus klinischen Studien mit Asfotase alfa liegen Berichte über das Auftreten einer Kraniosynostose (in Verbindung mit einer intrakraniellen Druckerhöhung), einschließlich Verschlechterung einer vorbestehenden Kraniosynostose, als unerwünschte Ereignisse bei Hypophosphatasie-Patienten < 5 Jahren vor. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Strensiq und dem Fortschreiten der Kraniosynostose nachweisen zu können. In der veröffentlichten Fachliteratur ist die Kraniosynostose als eine Manifestation von Hypophosphatasie dokumentiert. Sie tritt bei 61,3% der betroffenen Patienten zwischen der Geburt und dem vollendeten 5. Lebensjahr auf, wie aus einer Studie zum natürlichen Verlauf von unbehandelter Hypophosphatasie bei Patienten mit der infantilen Form der Erkrankung hervorgeht.
Kraniosynostose kann zu einer intrakraniellen Druckerhöhung führen. Bei Hypophosphatasie- Patienten unter 5 Jahren werden daher eine regelmäßige Überwachung (u. a. mittels Funduskopie auf Anzeichen für ein Papillenödem) und eine prompte Intervention bei einer intrakraniellen Druckerhöhung empfohlen.
Ektope Kalzifizierung
In klinischen Studien mit Asfotase alfa wurden bei Patienten mit Hypophosphatasie Kalzifizierungen der Au-

gen (Bindehaut und Hornhaut) sowie Nephrokalzinosen beobachtet. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Strensiq und einer ektopen Kalzifizierung nachweisen zu können. In der Fachliteratur sind Kalzifizierung des Auges (Bindehaut und Hornhaut) und Nephrokalzinose als Manifestationen von Hypophosphatasie beschrieben. In einer Studie zum natürlichen Verlauf von unbehandelter Hypophosphatasie bei Patienten mit der infantilen Form der Erkrankung trat Nephrokalzinose bei 51,6% der Patienten zwischen der Geburt und dem vollendeten 5. Lebensjahr auf. Für Hypophosphatasie-Patienten werden daher regelmäßige augenärztliche Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen der Nieren empfohlen.

Parathormon- und Kalziumspiegel im Serum

Bei Patienten mit Hypophosphatasie können sich die Parathormon-Spiegel im Serum unter der Behandlung mit Asfotase alfa erhöhen, vor allem in den ersten 12 Wochen der Behandlung. Es wird daher empfohlen, die Parathormon-Spiegel im Serum und die Kalziumspiegel bei Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt werden, zu überwachen. Gegebenenfalls kann eine zusätzliche Verabreichung von Kalzium und oralem Vitamin D erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.1).

Unverhältnismäßige Gewichtszunahme

Bei Patienten kann es zu einer unverhältnismäßigen Gewichtszunahme kommen. Eine Überwachung der Ernährung wird daher empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Asfotase alfa durchgeführt. Auf Grund der Struktur und Pharmakokinetik ist ein Einfluss von Asfotase alfa auf den mit Cytochrom P-450 verbundenen Stoffwechsel unwahrscheinlich.

Asfotase alfa enthält eine katalytische Domäne der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Die Anwendung von Asfotase alfa beeinflusst die Ergebnisse von Routinemessungen der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase wie sie in Kliniklabors durchgeführt werden und führt zu Messwerten der alkalischen Phosphatase-Aktivität im Serum von mehreren tausend Einheiten pro Liter. Die Ergebnisse für die Asfotase-alfa-Aktivität dürfen nicht auf die gleiche Weise interpretiert werden wie die Werte für die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum, da sich diese Enzyme in ihren Merkmalen unterscheiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Asfotase alfa bei Schwangeren vor.

Nach wiederholter subkutaner Anwendung im therapeutischen Dosisbereich (> 0,5 mg/kg) bei trächtigen Mäusen war Asfotase alfa in allen getesteten Dosen in den Feten quantifizierbar, was darauf schließen lässt, dass Asfotase alfa durch die Plazenta hindurch transportiert wird. Die tierexperimentellen Studien sind in Bezug auf Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Asfotase alfa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Asfotase alfa in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Asfotase alfa unterbrochen werden.

Fertilität

Die durchgeführten präklinischen Fertilitätsstudien ergaben keinen Hinweis auf eine Auswirkung auf die Fertilität und embryofetale Entwicklung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Strensiq hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle sowie unerwünschte Reaktionen in Zusammenhang mit der Injektion. Die meisten dieser Reaktionen waren nicht schwerwiegend und in ihrer Intensität leicht bis mittelschwer. Schwerwiegende mit der Injektion assoziierte Reaktionen wurden bei zwei Patienten berichtet, bei denen die Asfotase-Alfa-Behandlung nicht unterbrochen wurde: bei einem Patienten mit infantiler Hypophosphatasie wurden Fieber und Schüttelfrost dokumentiert und bei einem Patienten mit der juvenilen Form der Hypophosphatasie wurden eine orale Hypoästhesie, Schmerzen in den Gliedmaßen, Schüttelfrost und Kopfschmerzen dokumentiert.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die in klinischen Prüfungen an 71 Patienten (im Alter von 1 Tag bis 66 Jahre) beobachteten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen von Asfotase alfa sind nach Systemorganklassen mit den bevorzugten Begriffen und ihrer Häufigkeit gemäß MedRA-Konvention als sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10),

gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Aus klinischen Prüfungen an Hypophosphatasie-Patienten (im Alter von 1 Tag bis 66 Jahre) gemeldete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Häufigkeitskategorie***	***Nebenwirkung***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Zellulitis an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Verstärkte Hämatomneigung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Orale Hypoästhesie Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Erythem
	Häufig	Lipohypertrophie Cutis Laxa (Dermatochalasis) Hautverfärbung mit Hypopigmentierung Hauterkrankung (gespannte Haut)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten
	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle[1] Fieber Reizbarkeit
	Häufig	Schüttelfrost
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Kontusion
	Häufig	Narbe

[1] Bevorzugte Begriffe, die als Reaktionen an der Injektionsstelle betrachtet werden, sind im nachfolgenden Abschnitt aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (wie z. B. Erythem, Hautverfärbung, Schmerzen, Pruritus, Hautfleck, Schwellung, Bluterguss, Hypertrophie, Verhärtung, Reaktion, Atrophie, Knoten, Hautausschlag, Papula, Hämatom, Entzündung, Urtikaria, Überwärmung, Blutung, Zellulitis und Gewebsmasse an der Injektionsstelle) sind die häufigsten Nebenwirkungen, die bei etwa 73% der Patienten in klinischen Studien beobachtet wurden. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle war bei Patienten mit der juvenilen Form der Hypophosphatasie und bei Patienten, die 6 Injektionen pro Woche (verglichen mit 3 Injektionen/Woche) erhielten, höher. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht und selbstbegrenzend und keine davon wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet. Zwei Patienten hatten Reaktionen an der Injektionsstelle, die zu einer Reduktion der Asfotase-Alfa-Dosis führten.

Bei einem von 71 im Rahmen von klinischen Prüfungen behandelten Patienten kam es zu einer schweren Reaktion an der Injektionsstelle in Form einer Hautverfärbung, die zum Absetzen der Behandlung führte.

Immunogenität

Die Möglichkeit einer immunogenen Aktivität ist gegeben. Von 69 in die klinischen Prüfungen eingeschlossenen Hypophosphatasie-Patienten, für die Daten nach der Baseline-Untersuchung vorliegen, wurden 56 (81,2%) nach der Behandlung mit Strensiq positiv auf Antikörper gegen das Arzneimittel getestet. Von diesen 56 Patienten wiesen 25 (44,6%) auch neutralisierende Antikörper auf. Die Antikörper-Reaktion (mit oder ohne Auftreten von neutralisierenden Antikörpern) war ihrer Natur nach zeitabhängig. Ein Einfluss der Entwicklung von Antikörpern auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

In den klinischen Prüfungen wurde kein Trend unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit dem Antikörperstatus beobachtet. Ferner zeigten Patienten mit bestätigtem positivem Antikörperstatus nach der subkutanen Anwendung von Asfotase alfa keine Anzeichen für eine Überempfindlichkeit oder Tachyphylaxie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Asfotase alfa vor. Zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: < noch nicht zugewiesen>,
ATC-Code: < noch nicht zugewiesen>

Asfotase alfa ist ein humanes rekombinantes gewebeunspezifisches alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Asfotase alfa ist ein lösliches Glykoprotein, das zwei identische Polypeptidketten mit einer Länge von jeweils 726 Aminosäuren umfasst und aus (i) der katalytischen Domäne der humanen gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase, (ii) der humanen Immunglobulin-G1-Fc-Domäne und (iii) einer Deca-Aspartat-Peptid-Domäne besteht.

Hypophosphatasie

Hypophosphatasie ist eine seltene, schwere und potenziell tödlich verlaufende, genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine oder mehrere Loss-of-function-Mutationen in dem für die gewebeunspezifische alkalische Phosphatase codierenden Gen verursacht wird. Hypophosphatasie ist mit einer Reihe von Knochenmanifestationen assoziiert, einschließlich Rachitis / Osteomalazie, einem veränderten Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel, Wachstums- und Mobilitätsstörungen, Einschränkungen der Atmung, die eine Beatmungshilfe erforderlich machen können, und Vitamin B6- abhängige Krampfanfälle.

Wirkmechanismus

Asfotase alfa ist ein humanes rekombinantes gewebeunspezifisches alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein mit enzymatischer Aktivität, das die Skelettmineralisierung bei Patienten mit Hypophosphatasie fördert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war eine offene, nicht randomisierte Studie, in die 13 Patienten aufgenommen wurden. Bei 5 Patienten war die Hypophosphatasie vor dem Alter von 6 Monaten ausgebrochen, bei 8 Patienten nach dem Alter von 6 Monaten. Das Alter bei Einschluss in die Studie lag zwischen 6 und 12 Jahren. 12 Patienten nehmen noch an der Studie teil. Die Studie verwendete historische Kontrollen aus dem gleichen Prüfzentrum wie die Patienten, die Asfotase alfa erhalten hatten und in Bezug auf das klinische Management nach einem vergleichbaren Prüfplan behandelt worden waren.

Wirkungen von Asfotase alfa auf das radiologische Erscheinungsbild

Geschulte Radiologen beurteilten vor und nach der Ausgangsuntersuchung angefertigte Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Knie von Patienten im Hinblick auf folgende Zeichen: sichtbare Erweiterung der Epiphysenfuge, metaphysäre Auftreibung, Irregularität der provisorischen Verkalkungszone, metaphysäre Radioluzenzen, metadiaphysäre Sklerose, Osteopenie, metadiaphysäre Popcorn-artige Verkalkungen, Demineralisierung der distalen Metaphyse, quer verlaufendes subphyseales strahlentransparentes Band und „Zungen“ von Radioluzenz. Die röntgenologischen Veränderungen gegenüber der Ausgangsuntersuchung (Baseline) wurden anhand der Ratingskala „Radiographic Global Impression of Change“ (radiographischer globaler Eindruck der Veränderung) wie folgt bewertet: -3=starke Verschlechterung, -2=mittelstarke Verschlechterung, -1=minimale Verschlechterung, 0=keine Veränderung, +1=minimale Rückbildung, +2=deutliche Rückbildung, +3=fast komplette oder komplette Rückbildung. Patienten, die Asfotase alfa erhielten, zeigten eine Änderung der Scores auf +2 und +3 im Verlauf der ersten 6 Monate der Behandlung, die bei fortgesetzter Behandlung erhalten blieb. Die historischen Kontrollen zeigten keine Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

Knochenbiopsie

Vor der Entnahme einer Knochenbiopsie wurde Tetrazyklin zur Knochenmarkierung in zwei 3-tägigen Behandlungszyklen (im Abstand von jeweils 14 Tagen) gegeben. Die Knochenbiopsien wurden nach einem Standardverfahren transiliakal am Beckenkamm entnommen. Zur histologischen Analyse der Biopsien wurde die Osteomeasure Software (Osteometrics, USA) verwendet. Bei der Wahl der Nomenklatur, Symbole und Einheiten wurden die Empfehlungen der American Society for Bone and Mineral Research (Amerikanische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel) zugrunde gelegt. Bei 10 Patienten des Per-Protocol-Kollektivs (ohne die Patienten, die zwischen der Ausgangsuntersuchung und Woche 24 orale Vitamin-D-Gaben erhalten hatten), die sich vor und nach der Behandlung mit Asfotase alfa der Entnahme einer transiliakalen Knochenbiopsie vom Beckenkamm unterzogen, ergaben sich folgende Befunde:

- Die mittlere (SD) Osteoiddicke betrug 12,8 (3,5) µm bei der Ausgangsuntersuchung und 9,5 (5,1) µm in Woche 24.
- Das mittlere (SD) Osteoidvolumen / Knochenvolumen betrug 11,8 (5.9)% bei der Ausgangsuntersuchung und 8,6 (7,2)% in Woche 24
- Die mittlere (SD) Verzögerungszeit der Mineralisierung betrug 93 (70) Tage bei der Ausgangsuntersuchung und 119 (225) Tage in Woche 24.

Wachstum

Die Entwicklung von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang wurde auf Wachstumsdiagrammen festgehalten (als Serie von Perzentilen-Kurven zur Illustration der Verteilung), die von den Centers for Disease Control and Prevention (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention) in den USA herausgegeben wer-

den. Diese Vergleichsdaten basieren auf einer repräsentativen Stichprobe von gesunden Kindern und sind daher nicht spezifisch für Kinder mit besonderen Behandlungsanforderungen. Sie wurden gewählt, weil keine spezifischen Wachstumsdiagramme für Kinder mit Hypophosphatasie verfügbar sind.
Von den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden, zeigten 9/13 Patienten ein anhaltendes sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße, das sich am Aufstieg in eine höhere Perzentile auf den CDC-Wachstumsdiagrammen im zeitlichen Verlauf ablesen lässt. 3/13 Patienten zeigten kein diesbezügliches sichtbares Aufholwachstum und für 1 Patienten lagen nicht genügend Daten für eine Beurteilung vor. Die Entwicklung durch die Tanner-Stadien schien angemessen.
Im Beobachtungszeitraum für die historischen Kontrollen zeigte 1/16 Patienten ein sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße, 12/16 Patienten zeigten kein diesbezügliches Aufholwachstum und bei 3/16 Patienten erlaubten die Daten keine Schlussfolgerungen.
Manche Patienten benötigten während der Studie eine zusätzliche Verabreichung von oralem Vitamin D (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

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

Studie ENB-002-08/ENB-003-08 war eine offene, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie. Aufgenommen wurden 11 Patienten, von denen noch 9 in der Studie sind. Der Ausbruch der Hypophosphatasie lag bei allen Patienten vor dem Alter von 6 Monaten. Das Alter bei Einschluss in die Studie lag zwischen 0,5 und 35 Monaten.
7/11 Patienten des kompletten Analysekollektivs erzielten „Radiographic Global Impression of Change"-Scores von +2 in Woche 24 verglichen mit den zu Studienbeginn (Baseline) angefertigten Röntgenaufnahmen.
5/11 Patienten zeigten ein sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße. Die Größenzunahme zeigte sichtbare Fluktuationen, die eventuell den größeren Schweregrad der Krankheit und die höhere Morbiditätsrate bei diesen jüngeren Patienten widerspiegeln.

Studie ENB-009-10

Studie ENB-009-10 war eine offene, nicht randomisierte Studie. Aufgenommen wurden 19 Patienten und 18 Patienten nehmen noch an der Studie teil. Der Ausbruch der Hypophosphatasie lag bei 4 Patienten vor dem Alter von 6 Monaten, bei 12 Patienten zwischen 6 Monaten und 18 Jahren und bei 2 Patienten bei über 18 Jahren. Bei 1 Patienten war das Alter des Krankheitsausbruchs nicht bekannt. Bei Einschluss in die Studie lag der Altersbereich der Patienten zwischen 13 und 66 Jahren.
Die an dieser Studie teilnehmenden jugendlichen (und erwachsenen) Patienten zeigten keine sichtbare Größenzunahme.
Bei den Patienten wurde eine transiliakale Knochenbiopsie am Beckenkamm vorgenommen, der sie sich entweder als Teilnehmer der Kontrollgruppe oder vor und nach der Behandlung mit Asfotase alfa unterziehen mussten. Es ergaben sich folgende Befunde:

– Kontrollgruppe mit Standardbehandlung (5 auswertbare Patienten): die mittlere (SD) Zeitverzögerung der Mineralisierung betrug 226 (248) Tage bei Studienbeginn (Baseline) und 304 (211) Tage in Woche 24.
– Behandlungsgruppe mit 0,3 mg/kg/Tag Asfotase alfa (4 auswertbare Patienten): die mittlere (SD) Zeitverzögerung der Mineralisierung betrug 1.236 (1.468) Tage bei Studienbeginn und 328 (200) Tage in Woche 48.
– Behandlungsgruppe mit 0,5 mg/kg/Tag Asfotase alfa (5 auswertbare Patienten): die mittlere (SD) Zeitverzögerung der Mineralisierung betrug 257 (146) Tage bei Studienbeginn und 130 (142) Tage in Woche 48.
– Nach 48 Wochen wurden alle Patienten auf die empfohlene Dosis von 1,0 mg/kg/Tag eingestellt.

Atemunterstützung

In Studie ENB-002-08/ENB-003-08 (11 Patienten) und ENB-010-10 (26 Patienten), die beide offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien an Patienten im Alter von 0,1 bis 310 Wochen bei Studienbeginn waren, benötigten 21 von 37 Patienten eine Atemunterstützung:

- 14 Patienten benötigten eine invasive Atemunterstützung (Intubation oder Tracheostomie) bei Studienbeginn (ein Patient hatte eine kurze Phase mit nicht invasiver Beatmung zu Studienbeginn vor dem Transfer).
  – 7 Patienten wurden von der Beatmung entwöhnt (Zeitraum mit Beatmung zwischen 24 und 168 Wochen), alle erreichten einen RGI-C Score ≥ 2.
  – 3 Patienten erhielten weiterhin eine Atemunterstützung, RGI-C Score ≤ 2.
  – 3 Patienten verstarben während der Atemunterstützung.
  – 1 Patient zog seine Einwilligung zurück.
- 7 Patienten begannen eine nicht invasive Beatmung (BiPAP oder CPAP) nach Studienbeginn (2 Patienten benötigten kurzzeitig eine invasive Atemunterstützung).
  – 5 Patienten wurden von der Beatmung entwöhnt (der Zeitraum mit Beatmung betrug zwischen 4 und 48 Wochen).
  – 2 Patienten verstarben.

Der natürliche Verlauf der unbehandelten infantilen Hypophosphatasie lässt auf eine hohe Mortalität schließen, wenn eine Atemunterstützung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Strensiq eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).
Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Asfotase alfa wurde in einer 1-monatigen multizentrischen, offenen Dosisfindungsstudie zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie untersucht. Kohorte 1 (n = 3) der Studie erhielt 3 mg/kg Asfotase alfa intravenös während der ersten Woche, gefolgt von 3 Dosen zu je 1 mg/kg subkutan in jeweils wöchentlichem Abstand von Woche 2 bis 4. Kohorte 2 (n = 3) erhielt 3 mg/kg Asfotase alfa intravenös während der ersten Woche, gefolgt von 3 Dosen zu je 2 mg/kg s.c. in jeweils wöchentlichem Abstand von Woche 2 bis 4. Nach der intravenösen Infusion von 3 mg/kg über 1,08 Stunden lag die mediane Zeit (Tmax) zwischen 1,25 und 1,50 Stunden und die mittlere (SD) Cmax lag zwischen 42.694 (8.443) und 46.890 (6.635) E/l bei den untersuchten Kohorten. Die absolute Bioverfügbarkeit nach der ersten und dritten subkutanen Anwendung lag zwischen 45,8 und 98,4% und die mediane Tmax zwischen 24,2 bis 48,1 Stunden.
Nach der wöchentlichen subkutanen Anwendung von 1 mg/kg bei Kohorte 1 betrug die mittlere (SD) AUC für das Dosierungsintervall (AUC_τ) 66.034 (19.241) und 40.444 (N = 1) U*h/l nach Gabe der ersten bzw. der dritten Dosis. Nach der wöchentlichen subkutanen Gabe von 2 mg/kg bei Kohorte 2 betrug die mittlere (SD) AUC_τ 138.595 (6.958) und 136.109 (41.875) U*h/l nach der ersten bzw. dritten Dosis.
Die pharmakokinetischen Daten von allen klinischen Prüfungen mit Asfotase alfa wurden nach populationspharmakokinetischen Methoden analysiert. Die anhand der populationspharmakokinetischen Analyse charakterisierten pharmakokinetischen Parameter repräsentieren die Gesamtpopulation der Hypophosphatasie-Patienten mit einem Altersbereich von 1 Tag bis 66 Jahren, subkutanen Dosen von bis zu 28 mg/kg/Woche und unterschiedlichen Kohorten je nach Krankheitsausbruch. Zu Studienbeginn waren 25% (15 von 60) des gesamten
Patientenkollektivs Erwachsene (> 18 Jahre). Die absolute Bioverfügbarkeit und Resorptionsrate nach subkutaner Gabe wurden auf 0,602 (95% KI: 0,567; 0,638) oder 60,2% bzw. 0,572 (95% KI: 0,338; 0,967)/Tag oder 57,2% geschätzt. Die Schätzungen des zentralen und peripheren Verteilungsvolumens für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (mit 95% KI) betrugen 5,66 (2,76; 11,6) l bzw. 44,8 (33,2; 60,5) l. Die Schätzungen für die zentrale und periphere Clearance für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (mit 95% KI) betrugen 15,8 (13,2; 18,9) l/Tag bzw. 51,9 (44,0; 61,2) l/Tag. Extrinsische Faktoren mit einem Einfluss auf die pharmakokinetische Exposition von Asfotase alfa waren die für die Formulierung spezifische Aktivität und der Gesamtgehalt an Sialinsäure. Die durchschnittliche (± SD) Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Anwendung betrug 2,28 ± 0,58 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Ausgehend von den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse kam man zu dem Schluss, dass Asfotase alfa in subkutan applizierten Dosen von bis zu 28 mg/kg/Woche eine lineare Pharmakokinetik zeigt. Das Modell zeigte auf, dass das Körpergewicht einen Einfluss auf die Clearance von Asfotase alfa und die Parameter für das Verteilungsvolumen hat. Man rechnet mit einer Zunahme der pharmakokinetischen Exposition bei zunehmendem Körpergewicht. Der Einfluss der Immunogenität auf die Pharmakokinetik von Asfotase alfa schwankte im zeitlichen Verlauf, wofür die natürliche Zeitabhängigkeit der Immunogenität verantwortlich ist. Nach Schätzungen soll sie die pharmakokinetische Exposition insgesamt um weniger als 20% senken.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien an Ratten wurden bei keiner Dosis und bei keiner Anwendungsart Schadwirkungen, die spezielle Körpersysteme betrafen, festgestellt.
Bei Ratten wurden nach intravenöser Anwendung von Dosen zwischen 1 und 180 mg/kg dosis- und zeitabhängige akute Injektionsreaktionen festgestellt, die transient und selbstbegrenzend waren.
Bei Affen wurden ektope Kalzifizierungen und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet, wenn Asfotase alfa subkutan in Tagesdosen von bis zu 10 mg/kg über 26 Wochen verabreicht wurde. Diese Wirkungen blieben auf die Injektionsstellen beschränkt und waren teilweise oder vollständig reversibel.
Es gab keinen Hinweis auf ektope Kalzifizierungen in anderen untersuchten Geweben.
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings wurden bei trächtigen Kaninchen, die mit intravenösen Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag Asfotase alfa behandelt wurden, bei bis zu 75% der Tiere Antikörper gegen das Arzneimittel gefunden, wodurch der Nachweis einer Reproduktionstoxizität beinträchtigt worden sein könnte.
Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Genotoxizität und zum kanzerogenen Po-

tential von Asfotase alfa durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate
Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für bis zu 1 Stunde bei einer Temperatur zwischen 23°C und 27°C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml-Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Butylgummi-Stopfen, Aluminiumsiegel und Flip-off- Schnappdeckel aus Polypropylen.

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung

Die Durchstechflaschen haben folgendes Füllvolumen: 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml und 1,0 ml

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung

Die Durchstechflaschen haben folgendes Füllvolumen: 0,8 ml.
Packungsgrößen: Umkartons zu 1 oder 12 Durchstechflaschen
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt und darf nur einmal durchstochen werden. Nicht verwendete Lösung in der Durchstechflasche ist zu entsorgen.
Strensiq soll mit sterilen Einwegspritzen und Injektionsnadeln appliziert werden. Das Spritzenvolumen soll klein genug sein, damit möglichst die exakte verordnete Dosis aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Alexion Europe SAS
1-15, Avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Frankreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1015/003-004

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.