

▼ 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.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung
Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung
Jeder ml Lösung enthält 40 mg Asfotase alfa*.

Eine Durchstechflasche mit 0,3 ml Lösung enthält 12 mg Asfotase alfa (40 mg/ml).
Eine Durchstechflasche mit 0,45 ml Lösung enthält 18 mg Asfotase alfa (40 mg/ml).
Eine Durchstechflasche mit 0,7 ml Lösung enthält 28 mg Asfotase alfa (40 mg/ml).
Eine Durchstechflasche mit 1,0 ml Lösung enthält 40 mg Asfotase alfa (40 mg/ml).

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung
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-Enzyersatztherapie 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 Knochenkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Für Asfotase alfa wird ein Dosierungsschema von 2 mg/kg Körpergewicht bei 3 × wöchentlicher subkutaner Injektion oder ein Dosierungsschema von 1 mg/kg Körpergewicht bei 6 × wöchentlicher subkutaner Injektion empfohlen.

Nähere Einzelheiten sind der nachfolgenden Dosierungstabelle zu entnehmen.

Siehe rechts stehende Tabelle

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 Aspekte 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 gegeben 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 geben, wenn Sie ordnungsgemäß in die Injektionstechnik eingewiesen worden sind.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere oder lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, wenn die Überempfindlichkeitsreaktion nicht kontrollierbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Es liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anzeichen und Symptomen, die einer Anaphylaxie entsprechen, bei Patienten vor, die mit Asfotase alfa behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Zu diesen Symptomen gehören Atemnot, Erstickungsgefühl, periorbitales Ödem und Schwindel. Die Reaktionen sind innerhalb von Minuten nach der subkutanen Anwendung von Strensiq aufgetreten und können auch bei Patienten vorkommen, die schon länger als 1 Jahr be-

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)

handelt werden. Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen waren Erbrechen, Übelkeit, Fieber, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Hauterythem, Hautausschlag, Juckreiz und orale Hypästhesie. 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.

Nach einer schweren Reaktion sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Strensiq im Einzelfall individuell abzuwägen, wobei auch andere Faktoren zu berücksichtigen sind, die zum Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion beitragen können, wie z. B. eine gleichzeitig vorliegende Infektion und/oder eine Antibiotika-Therapie. Wenn entschieden wird, die Behandlung mit dem Arzneimittel wieder aufzunehmen, sollte die erneute Anwendung unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen und es sollte eine angemessene medikamentöse Vorbehandlung in Erwägung gezogen werden. Bei den Patienten sollten auf wiederkehrende Anzeichen und Symptome einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion geachtet werden.

Die Notwendigkeit zur Überwachung der nachfolgenden Arzneimittelgabe und der Bedarf für eine Notfalltherapie bei ambulanter Versorgung liegen im Ermessen des behandelnden Arztes.

Eine schwere oder potenziell lebensbedrohliche Überempfindlichkeit stellt eine Kontraindikation für die Wiederaufnahme der Behandlung dar, wenn die Überempfindlichkeitsreaktion nicht kontrollierbar ist (siehe Abschnitt 4.3).

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 auftritt oder bis zum Ende des Tages, an dem die Injektion gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen wurden generell als nicht schwerwiegend, leicht bis mittelschwer in ihrer Ausprägung und als selbstbegrenzend eingestuft. Ein regelmäßiger Wechsel der Injektionsstellen kann dazu beitragen solche Reaktionen zu minimieren. In klinischen Prüfungen trat diese Reaktion bei der Mehrheit der betroffenen Patienten erstmals innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung mit Asfotase alfa auf. Bei manchen Patienten traten die Reaktionen an der Injektionsstelle bis zu 1 Jahr oder auch mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Asfotase alfa auf. Die Strensiq-Behandlung soll bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen auf die Injektion zeigt, unterbrochen und eine geeignete medizinische Therapie durchgeführt werden.

Lipodystrophie

Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Prüfungen mit Strensiq behandelt wurden, liegen Berichte über lokale Lipodystrophien,

einschließlich Lipotrophie und Lipohypertrophie, an der Injektionsstelle vor, die nach einigen Monaten auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Den Patienten wird geraten, die richtige Injektionstechnik zu beachten und die Injektionsstellen regelmäßig zu wechseln (siehe Abschnitt 4.2).

Kraniosynostose

Aus klinischen Studien mit Asfotase alfa liegen Berichte über das Auftreten einer Kraniosynostose (in Verbindung mit einer intrakraniellen Druckerhöhung), oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Kraniosynostose und Auftreten einer Arnold-Chiari-Malformation 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 der Hypophosphatasie dokumentiert. Sie trat bei 61,3% der betroffenen Patienten in einer Studie zum natürlichen Verlauf von unbehandelter Hypophosphatasie bei Patienten mit der infantilen Form der Erkrankung zwischen der Geburt und dem vollendeten 5. Lebensjahr auf. Eine 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 Augen (Bindehaut und Hornhaut) sowie Nephrokalziosen 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 der Hypophosphatasie beschrieben. In einer Studie zum natürlichen Verlauf von unbehandelter Hypophosphatasie bei Patienten mit der infantilen Form der Erkrankung trat eine Nephrokalzinose bei 51,6% der Patienten zwischen der Geburt und dem vollendeten 5. Lebensjahr auf. Für Hypophosphatasie-Patienten werden daher augenärztliche Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen der Nieren vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen 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 im Serum von Patienten zu überwachen, die mit Asfotase alfa behandelt werden. 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“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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.

Alkalische Phosphatase (AP) wird in vielen routinemäßigen Labortests als Nachweisreagenz verwendet. Wenn Asfotase alfa in Laborproben enthalten ist, können daraus von der Norm abweichende Werte resultieren.

Der behandelnde Arzt sollte das Testlabor darüber informieren, dass der Patient mit einem Medikament behandelt wird, das die AP-Konzentrationen beeinträchtigen kann. Alternative Tests (d. h. solche, die kein AP-konjugiertes Reportersystem verwenden) können bei Patienten, die mit Strensiq behandelt werden, in Erwägung gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Daten aus 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 Plazentaschranke 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 unzureichende Informationen darüber, ob Asfotase alfa in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen werden oder ob auf die Behandlung mit Asfotase alfa verzichtet werden bzw. die Behandlung mit Asfotase alfa unterbrochen werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt 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

Unterstützende Sicherheitsdaten zeigen die Exposition von 112 Patienten mit perinataler/infantiler (n = 89), juveniler (n = 22) und im Erwachsenenalter aufgetretener HPP (n = 1) (Alter bei Studieneintritt von 1 Tag bis 66,5 Jahre), die mit Asfotase alfa behandelt wurden, wobei die Behandlungsdauer von 1 Tag bis 391,9 Wochen [7,5 Jahre] reichte. 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. Aus klinischen Prüfungen liegen Meldungen über einige wenige Fälle von anaphylaktoiden Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen vor.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen von Asfotase alfa sind nach Systemorganklassen mit den bevorzugten Begriffen und ihrer Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (wie z. B. Atrophie, Abszess, Erythem, Hautverfärbung, Schmerzen, Pruritus, Hautfleck, Schwellung, Prellung, Bluterguss, Lipodystrophien (Lipoatrophie oder Lipohypertrophie), Verhärtung, Reaktion, Knoten, Hautausschlag, Papula, Hämatom, Entzündung,

Tabelle 1: Aus klinischen Prüfungen an Hypophosphatasie-Patienten (im Alter von 1 Tag bis 66 Jahre) gemeldete Nebenwirkungen; die Behandlungsdauer reicht von 1 Tag bis 391 Wochen (7,5 Jahre).

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktoide Reaktionen Überempfindlichkeit ²
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Zellulitis an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Verstärkte Hämatomneigung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokalziämie
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	Hautverfärbung Hauterkrankung (gespannte Haut)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nephrolithiasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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.**

² **Bevorzugte Begriffe, die als Überempfindlichkeit betrachtet werden, sind im nachfolgenden Abschnitt aufgeführt.**

Urtikaria, Kalzifizierung, Überwärmung, Blutung, Zellulitis, Narbe, Gewebsmasse, Extravasation, Exfoliation und Blasen an der Injektionsstelle) sind die häufigsten Nebenwirkungen, die bei etwa 74 % der Patienten in klinischen Studien beobachtet wurden. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht und selbstbegrenzend und die Mehrheit davon ($> 99\%$) wurde als nicht schwerwiegend eingestuft. Ein Patient schied aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion der Injektionsstelle aus der Studie aus.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen sind Erythem/Rötung, Pyrexie/Fieber, Hautausschlag, Pruritus, Reizbarkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Steifigkeit/Schüttelfrost, orale Hypästhesie, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Tachykardie, Husten sowie Anzeichen und Symptome, die einer Anaphylaxie entsprechen (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen auch einige Berichte über Fälle von anaphylaktoiden/Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die mit Anzeichen und Symptomen von Atemnot, Erstickungsgefühl, periorbitalem Ödem und Schwindel verbunden waren.

Immunogenität

Die Möglichkeit von Immunogenität ist gegeben. Von den 109 in die klinischen Prü-

fungen eingeschlossenen Hypophosphatasie-Patienten, für die Antikörper-Daten nach der Eingangsuntersuchung vorliegen, wurden 97/109 (89,0 %) irgendwann nach Beginn der Strensiq-Behandlung positiv auf Antikörper gegen das Arzneimittel getestet. Von diesen 97 Patienten wiederum wiesen 55 (56,7 %) zu irgendeinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn auch neutralisierende Antikörper auf. Die Antikörper-Reaktion (mit oder ohne Auftreten von neutralisierenden Antikörpern) war ihrer Natur nach zeitabhängig. In klinischen Studien wurde ein Einfluss der Entwicklung von Antikörpern auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Daten aus Anwendungsbeobachtungen nach dem Inverkehrbringen deuten jedoch darauf hin, dass die Entwicklung von Antikörpern einen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit haben könnte.

In den klinischen Prüfungen wurde kein Trend unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit dem Antikörperstatus beobachtet. Einige Patienten mit bestätigtem positivem, gegen das Arzneimittel gerichtetem Antikörperstatus zeigten Reaktionen an der Injektionsstelle und/oder eine Überempfindlichkeit. Es bestand aber im den Verlauf der Studien kein einheitlicher Trend bei der Häufigkeit dieser Reaktionen zwischen Pa-

tienten, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt Antikörper gegen das Arzneimittel nachgewiesen wurden und Patienten, bei denen über den gesamten Studienverlauf keine Antikörper gegen das Arzneimittel nachgewiesen wurden.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, 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: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB13.

Asfotase alfa ist ein humanes, rekombinantes, gewebeunspecifics, 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 gewebeunspecifics 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 gewebeunspecifics 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-abhängigen Krampfanfällen.

Wirkmechanismus

Asfotase alfa ist ein humanes rekombinantes gewebeunspecifics 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, randomisierte Studie. Dreizehn Pa-

tienten wurden in die Studie aufgenommen. Davon schlossen 12 Patienten die Studie ab und 1 brach die Studie ab (früher Studienabbruch wegen einer vorher geplanten elektiven Skoliose-Operation). Bei Abschluss der Studie waren die Patienten im Median über mehr als 76 Monate (6,3 Jahre) behandelt worden (1 bis 79 Monate). Fünf Patienten zeigten vor dem Alter von 6 Monaten Hypophosphatasie-Symptome und 8 Patienten nach dem Alter von 6 Monaten. Das Alter bei Einschluss in die Studie lag zwischen 6 und 12 Jahren und bei Abschluss der Studie zwischen 10 und 18 Jahren. Neun Patienten wurden während der Studie zwischen 13 und 17 Jahre alt.

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. Die Mehrheit der Patienten, die Asfotase alfa erhielten, zeigten eine Änderung der Scores auf +2 oder +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 Tetracyclin 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 Asfo-

tase 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 werden. 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 11/13 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. 1/13 Patienten zeigten kein diesbezügliches sichtbares Aufholwachstum und für 1 Patienten lagen nicht genügend Daten für eine Beurteilung vor. Die Entwicklung durch die Tanner-Pubertätsstadien 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. In die ursprüngliche Studie wurden 11 Patienten aufgenommen, von denen 10 in die Erweiterungsstudie eintraten und 9 die Erweiterungsstudie abschlossen. Bei Abschluss der Studie waren die Patienten im Median über mehr als 79 Monate (6,6 Jahre) behandelt worden (1 bis > 84 Monate). Die Manifestation der Hypophosphatasie lag bei allen Patienten vor dem Alter von 6 Monaten. Das Alter bei Behandlungsbeginn im Rahmen der 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. Die Besserung des Schweregrades der Rachitis (gemessen mittels RGI-

C-Skala) blieb im Rahmen der Anschlussbehandlung über mindestens 72 Monate bestehen (u. a. bei 4 Patienten mindestens 84 Monate).

5/11 Patienten zeigten ein sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße. Bei der letzten Beurteilung (n = 10, 9 davon wurden mindestens 72 Monate lang behandelt) betrug die mediane Verbesserung des Z-Scores gegenüber dem Ausgangswert 1,93 für das Längen-/Größenwachstum und 2,43 für das Körpergewicht. Die Größenzunahme zeigte sichtbare Fluktuationen, die eventuell den größeren Schweregrad der Krankheit und die höhere Morbiditätsrate bei diesen jüngeren Patienten widerspiegeln.

Studie ENB-010-10

Studie ENB-010-10 war eine kontrollierte, offene Studie an 69 Patienten im Alter von 1 Tag bis 72 Monaten mit perinataler/infantiler HPP. Das Durchschnittsalter bei Symptombeginn lag bei 1,49 Monaten. Die Patienten erhielten STRENSIQ in den ersten 4 Wochen in einer Dosierung von 6 mg/kg pro Woche. Alle Patienten begannen die Studie mit einer Dosis Asfotase alfa von 6 mg/kg pro Woche. Die Dosis wurde bei 11 Patienten während der Studie erhöht. Von diesen 11 Patienten erhielten 9 die Dosiserhöhung speziell zur Verbesserung des klinischen Ansprechens. 38 Patienten wurden über mindestens 2 Jahre (24 Monate) und 6 Patienten über mindestens 5 Jahre (60 Monate) behandelt.

In Woche 48 erreichten 50/69 Patienten (72,5%) aller behandelten Patienten („full analysis set“) auf der Ratingskala „*Radio-graphic Global Impression of Change*“ Scores von ≥ 2 und wurden als Responder betrachtet. Die Besserungen des medianen RGI-C-Scores blieben über die Behandlung hinweg, die zwischen 0,9 und 302,3 Wochen andauerte, erhalten, auch wenn nach Woche 96 Daten von weniger Patienten vorhanden sind (insgesamt 29 Patienten wurden nach Woche 96 und ≤ 8 Patienten nach Woche 192 nachbeobachtet).

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 (CDC) in den USA herausgegeben werden. Insgesamt 24/69 (35%) der Patienten zeigten ein sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße und 32/69 (46%) der Patienten zeigten eine sichtbare Gewichtszunahme. Dies zeigte sich am Aufstieg auf höhere Perzentilen in den CDC-Wachstumsdiagrammen im zeitlichen Verlauf. 40/69 Patienten bzw. 32/69 Patienten zeigten kein sichtbares Aufholwachstum für Größenwachstum bzw. Körpergewicht. Von 4 Patienten lagen keine ausreichenden Daten für eine Beurteilung vor und bei 1 Patienten konnte dies nicht mit Sicherheit bestimmt werden.

Studie ENB-009-10

Studie ENB-009-10 war eine offene, randomisierte Studie. Die Patienten wurden im primären Behandlungszeitraum randomisiert einer Behandlungsgruppe zugewiesen. Aufgenommen wurden 19 Patienten, 14 schlossen die Studie ab und 5 brachen die Studie

vorzeitig ab. Bei Abschluss der Studie waren die Patienten im Median über mehr als 60 Monate behandelt worden (24 bis 68 Monate). Der Ausbruch der Hypophosphatasie lag bei 4 Patienten vor dem Alter von 6 Monaten, bei 14 Patienten zwischen 6 Monaten und 17 Jahren und bei einem Patienten bei über 18 Jahren. Bei Einschluss in die Studie lag der Altersbereich der Patienten zwischen 13 und 66 Jahren und bei Abschluss der Studie zwischen 17 und 72 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 etwa 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 (69 Patienten), die beide offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien an Patienten im Alter von 0,1 bis 312 Wochen bei Studienbeginn waren, beendeten 69 Patienten die Studien und 11 brachen sie ab. Die Patienten wurden über eine mediane Dauer von 27,6 Monaten (1 Tag bis 90 Monate) behandelt. 29 von 80 Patienten benötigten zu Studienbeginn eine Atemunterstützung:

- 16 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 invasiven Beatmung entwöhnt (Zeitraum mit Beatmung zwischen 12 und 168 Wochen), 4 Patienten davon benötigten keinerlei Atemunterstützung mehr und 3 Patienten benötigten stattdessen eine nicht-invasive Atemunterstützung. Fünf dieser 7 Patienten erreichten einen radiologischen RGI-C Score ≥ 2 .
 - 5 Patienten benötigten weiterhin eine invasive Atemunterstützung. 4 davon erreichten einen RGI-C Score < 2 .

- 3 Patienten verstarben während sie Atemunterstützung bekamen.
- 1 Patient zog seine Einwilligung zurück.
- 13 Patienten benötigten zu Studienbeginn eine nicht-invasive Atemunterstützung.
 - 10 Patienten konnten von der Atemunterstützung entwöhnt werden (Zeit mit Atemunterstützung 3 bis 216 Wochen). 9 dieser 10 Patienten erreichten einen RGI-C-Score ≥ 2 , nur 1 Patient hatte einen RGI-C < 2 .
 - 2 Patienten benötigten eine invasive Atemunterstützung und bei 1 Patient musste seine nicht-invasive Atemunterstützung fortgesetzt werden. Alle 3 Patienten verstarben; sie erreichten einen RGI-C-Score < 2 .

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 (T_{max}) zwischen 1,25 und 1,50 Stunden und die mittlere (SD) C_{max} 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 T_{max} 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_0-24) 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_t 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) betragen 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.

Bei erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP stimmte die Pharmakokinetik von Asfotase alfa in Dosen von 0,5, 2 und 3 mg/kg bei dreimal wöchentlicher Gabe mit der bei Kindern und Jugendlichen mit pädiatrischer HPP überein. Dies bestätigte die zugelassene Dosis von 6 mg/kg pro Woche für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP.

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 Schädigungen, 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 gegeben 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 beeinträchtigt worden sein könnte.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential von Asfotase alfa durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
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

2 Jahre

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für bis zu 3 Stunden 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 oder 3 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
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung

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 Injektionslösung

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

12. Dezember 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt