

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija pogledajte odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Strensiq[®], 40 mg/mL, rastvor za injekciju
Strensiq[®], 100 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: asfotaza alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Strensiq, 100 mg/mL, rastvor za injekciju

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 100 mg asfotaze alfa *.

Jedna bočica sa 0,8 mL rastvora za injekciju sadrži 80 mg asfotaza alfa.

Strensiq, 40 mg/mL, rastvor za injekciju

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 40 mg asfotaza alfa *.

Jedna bočica sa 0,45 mL rastvora za injekciju sadrži 18 mg asfotaza alfa.

Jedna bočica sa 0,7 mL rastvora za injekciju sadrži 28 mg asfotaza alfa.

Jedna bočica sa 1,0 mL rastvora za injekciju sadrži 40 mg asfotaza alfa.

* proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK iz kulture ćelija jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (injekcija).

Bistar, blago opalescentan do opalescentan, bezbojan do blago žut vodeni rastvor; pH 7,4. Moguće je prisustvo nekoliko malih prozirnih ili belih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Strensiq je kao dugoročna enzimska zamenska terapija indikovana kod pacijenata sa hipofosfatazijom nastalom u pedijatrijskom uzrastu za lečenje bolesti koje se manifestuju na kostima (videti odeljak 5.1).

4.2 Doziranje i način primene

Lečenje mora da započne lekar sa iskustvom u lečenju pacijenata sa metaboličkim ili koštanim poremećajima.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja asfotaze alfa iznosi 2 mg/kg telesne mase primenjeno supkutano tri puta nedeljno ili režim doziranja od 1 mg/kg telesne mase primenjeno supkutano šest puta nedeljno.

Najviša preporučena doza asfotaze alfa iznosi 6 mg/kg nedeljno (videti odeljak 5.1).

Detaljnije o doziranju videti u tabeli u nastavku.

Telesna masa (kg)	Ako se ubrizgava 3 puta nedeljno			Ako se ubrizgava 6 puta nedeljno		
	Doza koju treba ubrizgati	Zapremina koju treba ubrizgati	Vrsta bočice za injekciju	Doza koju treba ubrizgati	Zapremina koju treba ubrizgati	Vrsta bočice za injekciju
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 (x 2)
100				100 mg	1,00 mL	0,8 mL (x 2)

Propuštena doza

Ako se propusti doza asfotaze alfa, ne sme se ubrizgati dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Odrasli pacijenti

Farmakokinetika, farmakodinamika i bezbednost asfotaze alfa ispitivani su kod pacijenata sa hipofosfatazijom u uzrastu starijem od 18 godina. Prilagođavanje doze nije potrebno kod odraslih pacijenata sa početkom hipofosfatazije (HPP) u dečjem uzrastu (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Stariji pacijenti

Bezbednost i efikasnost asfotaze alfa kod starijih pacijenata nisu ustanovljene i tim pacijentima se ne može preporučiti poseban režim doziranja.

Oštećenje funkcije bubrega

Bezbednost i efikasnost asfotaze alfa kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nisu procenjene i tim pacijentima se ne može preporučiti poseban režim doziranja.

Oštećenje funkcije jetre

Bezbednost i efikasnost asfotaze alfa kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nisu procenjene i tim pacijentima se ne može preporučiti poseban režim doziranja.

Način primene

Lek Strensiq je namenjen samo za supkutanu primenu. Nije namenjen za intravensku ili intramuskularnu injekciju. Maksimalni volumen leka po injekciji ne treba da prelazi 1 mL. Ako je potrebno više od 1 mL, može se istovremeno primeniti više injekcija.

Lek Strensiq treba primeniti upotrebom sterilnih špriceva i injekcionih igala za jednokratnu upotrebu. Špricevi moraju biti dovoljno malog volumena da se propisana doza može izvući iz bočice s pouzdanom tačnošću.

Mesta primene injekcije treba menjati i pažljivo nadzirati zbog znakova mogućih reakcija (videti odeljak 4.4).

Pacijenti mogu sami sebi davati injekcije samo ako su bili pravilno obučeni za postupke primene. Za uputstvo o rukovanju lekom pre primene pogledajte odeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Teška ili životno ugrožavajuća preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci ukoliko je preosetljivost nemoguće držati pod kontrolom (videti odeljak 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka treba jasno zabeležiti.

Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti, uključujući znake i simptome koji prate anafilaksu, zabeležene su kod pacijenata lečenih asfotazom alfa (videti odeljak 4.8). Ti simptomi su uključivali otežano disanje, osećaj gušenja, periorbitalni edem i vrtoglavicu. Reakcije su se javljale nekoliko minuta nakon supkutane primene asfotaze alfa, a mogu se pojaviti kod pacijenata koji se leče duže od 1 godine. Ostale reakcije preosetljivosti uključivale su povraćanje, mučninu, povišenu telesnu temperaturu, glavobolju, naleti crvenila, iritabilnost, drhtavicu, eritem kože, osip, pruritus i oralnu hipoesteziju. Ako se te reakcije jave, preporučuje se da se odmah prekine tretman i započne odgovarajuće lečenje. Treba se pridržavati postojećih medicinskih standarda za hitno lečenje.

Nakon teške reakcije vodite računa o rizicima i koristima od ponovne primene asfotaze alfa kod svakog pacijenta posebno, uzimajući u obzir i druge faktore koji mogu doprineti riziku od reakcije preosetljivosti, kao što je istovremena infekcija odnosno upotreba antibiotika. Ako se donese odluka o ponovnoj primeni leka, ponovno uvođenje treba izvršiti pod medicinskim nadzorom, a može se razmotriti i primena odgovarajuće premedikacije. Pacijente treba nadzirati zbog moguće ponovne pojave znaka i simptoma teške reakcije preosetljivosti.

O potrebi nadzora pri sledećim primenama leka i potrebi hitnog lečenja pacijenata na kućnoj nezi odlučuje nadležni lekar.

Teška ili opasna po život preosetljivost predstavlja kontraindikaciju za ponovno uvođenje leka, ukoliko je preosetljivost nemoguće kontrolisati (videti odeljak 4.3).

Reakcija na injekciju

Primena asfotaze alfa može dovesti do lokalnih reakcija na mestu primene injekcije (uključujući, između ostalog, eritem, osip, promenu boje kože, pruritus, bol, papulu, nodus, atrofiju) definisanih kao bilo koji povezani neželjeni događaj koji se pojavi tokom ubrizgavanja ili do kraja dana kada je injekcija primljena (videti odeljak 4.8).

Izmena mesta primene injekcije može pomoći u minimiziranju tih reakcija.

Primenu leka Strensiq treba prekinuti i započeti odgovarajuću medicinsku terapiju kod svakog pacijenta s teškim reakcijama na injekciju.

Lipodistrofija

Kod pacijenata lečenih asfotazom alfa u kliničkim ispitivanjima, na mestima primene injekcije zabeležena je nakon nekoliko meseci lokalizovana lipodistrofija, uključujući lipoatrofiju i lipohipertrofiju (videti odeljak 4.8).

Pacijentima se savetuje da se pridržavaju pravilne tehnike primene injekcija i da menjaju mesta primene injekcije (videti odeljak 4.2).

Kraniosinostoza

U kliničkim ispitivanjima asfotaze alfa, neželjeni događaji kraniosinostoze (povezane sa povećanim intrakranijalnim pritiskom), uključujući pogoršanje postojeće kraniosinostoze i pojavu Arnold-Kjarijeve malformacije, zabeležene su kod pacijenata sa hipofosfatazijom u uzrastu mlađem od 5 godina. Nema dovoljno podataka da bi se ustanovio uzročno-posledični odnos između izloženosti leku Strensiq i napredovanja kraniosinostoze. Kraniosinostoza kao manifestacija hipofosfatazije potkrepljena je dokazima u objavljenoj literaturi, i pojavila se kod 61,3% pacijenata između rođenja i 5. godine života u ispitivanju prirodnog toka bolesti nelečenih pacijenata sa infantilnim oblikom hipofosfatazije. Kraniosinostoza može

dovesti do povišenog intrakranijalnog pritiska. Kod pacijenata sa hipofosfatazijom mladih od 5 godina preporučuje se redovno praćenje (uključujući fundoskopiju radi otkrivanja znakova edema papile) i brza intervencija zbog povišenog intrakranijalnog pritiska.

Ektopična kalcifikacija

U kliničkim ispitivanjima asfotaze alfa, kod pacijenata sa hipofosfatazijom zabeležene su oftalmička kalcifikacija (konjunktive i korneje) i nefrokalcinoza. Nema dovoljno podataka da bi se ustanovio uzročno-posledični odnos između izloženosti asfotazi alfa i ektopične kalcifikacije. Oftalmička kalcifikacija (konjunktive i korneje) i nefrokalcinoza kao manifestacije hipofosfatazije potkrepljene su dokazima u objavljenoj literaturi. U ispitivanju prirodnog toka bolesti kod nelečenih pacijenata sa infantilnim oblikom hipofosfatazije, nefrokalcinoza se pojavila kod 51,6% pacijenata između rođenja i 5. godine. Oftalmološki pregled i ultrazvučni pregledi bubrega preporučuju se na početku, a zatim periodično kod pacijenata sa hipofosfatazijom.

Paratiroidni hormon i kalcijum u serumu

Kod pacijenata sa hipofosfatazijom lečenih asfotazom alfa, koncentracije paratiroidnog hormona u serumu mogu se povećati posebno tokom prvih 12 nedelja lečenja. Preporučuje se praćenje koncentracije paratiroidnog hormona i kalcijuma u serumu kod pacijenata lečenih asfotazom alfa. Mogu biti potrebni suplementi kalcijuma i peroralni suplementi vitamina D. Videti odeljak 5.1.

Nesrazmerno povećanje telesne mase

Kod pacijenata se može pojaviti nesrazmerno povećanje telesne mase. Preporučuje se nadzor nad ishranom.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcije asfotaze alfa sa drugim lekovima nisu sprovedene. S obzirom na svoju strukturu i farmakokinetiku, nije verovatno da bi asfotaza alfa uticala na metabolizam povezan sa citohromom P-450.

Asfotaza alfa sadrži katalitički domen tkivno nespecifične alkalne fosfataze. Primena asfotaze alfa ometaće rutinska merenja vrednosti alkalne fosfataze u serumu kakva se sprovode u bolničkim laboratorijama, što će dovesti do izmerene vrednosti aktivnosti alkalne fosfataze u serumu od nekoliko hiljada po litru. Zbog razlika u karakteristikama enzima, rezultati aktivnosti asfotaze alfa ne smeju se tumačiti istom merom kao vrednosti aktivnosti alkalne fosfataze u serumu.

Alkalna fosfataza (ALP) koristi se kao detekcioni reagens u mnogim rutinskim laboratorijskim analizama. Ako je u kliničkim laboratorijskim uzorcima prisutna asfotaza alfa, u dobijenim vrednostima se mogu pojaviti odstupanja.

Ordinirajući lekar treba da obavesti laboratoriju koja vrši testove o tome da se pacijent leči lekom koji utiče na vrednosti alkalne fosfataze. Kod pacijenata lečenih lekom Strensiq može se razmotriti primena drugih testova (tj. onih u kojima se ne koristi konjugat alkalne fosfataze za dobijanje rezultata).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni asfotaze alfa kod trudnica.

Nakon ponovljene supkutane primene skotnim ženka miša u terapijskom rasponu doza (> 0,5 mg/kg), vrednosti asfotaze alfa bilo je moguće kvantifikovati u fetusima za sve testirane doze, što ukazuje na prenos asfotaze alfa kroz posteljicu. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena asfotaze alfa tokom trudnoće niti kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju asfotaze alfa u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče.

Neophodno je doneti odluku da li trajno prekinuti dojenje ili trajno prekinuti ili izbeći terapiju asfotazom alfa, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Sprovedena su neklinička ispitivanja plodnosti i nisu dala nikakav dokaz o uticaju na plodnost i embriofetalni razvoj (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Strensiq nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Suportivni podaci o bezbednosti odražavaju izloženost kod 112 pacijenata sa hipofosfatazijom perinatalnog/infantilnog (n = 89), juvenilnog početka (n = 22) i početka u odraslom dobu (n = 1) (uzrast pri uključivanju bio je od 1 dana do 66,5 godina) lečenih asfotazom alfa, uz trajanje lečenja u rasponu od 1 dana do 391,9 nedelja [7,5 godina]). Najčešće zabeležene neželjene reakcije bile su reakcije na mestu primene injekcije (74%). Prijavljeno je nekoliko slučajeva anafilaktoidne reakcije/reakcije preosetljivosti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za asfotazu alfa navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i preporučenim terminima i učestalosti neželjenih reakcija, kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu postojećih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije na lek prikazane su prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa hipofosfatazijom

Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Često	Celulitis na mestu primene injekcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Povećana sklonost ka stvaranju modrica
Poremećaji imunskog sistema	Često	Anafilaktičke reakcije Preosetljivost ²
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Hipokalcemija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
Vaskularni poremećaji	Često	Naleti vrućine
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Oralna hipoestezija Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Eritem
	Često	Promena boje kože Poremećaj kože (rastegnuta koža)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Bolovi u ekstremitetima
	Često	Mialgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Nefrolitijaza
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	Veoma često	Reakcije na mestu primene injekcije ¹ Pireksija Razdražljivost
	Često	Drhtavica
Povreda, trovanje i proceduralne komplikacije	Veoma često	Kontuzija
	Često	Ožiljak

¹ Poželjni termini koji se smatraju reakcijama na mestu primene injekcije prikazani su u odeljku u nastavku

² Poželjni termini koji se smatraju preosetljivošću prikazani su u odeljku u nastavku

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije na mestu primene injekcije

Reakcije na mestu primene injekcije (uključujući atrofiju, apsces, eritem, promenu boje kože, bol, pruritus, makulu, oticanje, kontuziju, nastanak modrice, lipodistrofiju (lipoatrofiju ili lipohipertrofiju), induraciju, reakciju, nodus, osip, papulu, hematoma, upalu, urtikariju, kalcifikaciju, toplinu, krvarenje, celulitis, ožiljak, masu, ekstravazaciju, eksofolijaciju i vezikule na mestu primene injekcije) najčešće su neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima kod otprilike 74% pacijenata. Većina tih reakcija bile su blage i samoograničavajuće i većinom su (> 99%) bile zabeležene kao neželjene reakcije koje nisu ozbiljne. Kod većine pacijenata u kliničkim ispitivanjima kod kojih su zabeležene reakcije na mestu primene injekcije te su se reakcije prvi put pojavile tokom prvih 12 nedelja lečenja asfotazom alfa, a kod nekih pacijenata su nastavile da se pojavljuju do 1 godine ili više godina od početka primene asfotaze alfa.

Jedan pacijent je prekinuo učešće u kliničkom ispitivanju zbog reakcije preosetljivosti na mestu primene injekcije.

Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti uključuju eritem/crvenilo, pireksiju/povišenu telesnu temperaturu, osip, pruritus, razdražljivost, mučninu, povraćanje, bol, rigor/drhtavicu, oralnu hipoesteziju, glavobolju, crvenilo, tahikardiju, kašalj i znake i simptome koji prate anafilaksu (videti odeljak 4.4). Zabeleženo je i nekoliko slučajeva anafilaktoidne reakcije/reakcije preosetljivosti, koje su bile povezane sa znakovima i simptomima otežanog disanja, osećaja gušenja, periorbitalnog edema i vrtoglavice.

Imunogenost

Postoji potencijal za imunogenost. Od 109 pacijenata sa hipofosfatazijom uključenih u klinička ispitivanja, a za koje su postojali podaci o antitelima posle početka ispitivanja, njih 97/109 (89,0%) imalo je pozitivne rezultate testa na antitela na lek u nekoj vremenskoj tački nakon početka terapije lekom Strensiq. Od tih 97 pacijenata, kod 55 (56,7%) pokazalo se u nekoj vremenskoj tački posle početka ispitivanja i prisustvo neutrališućih antitela. Odgovor antitela (sa prisutnim neutrališućim antitelima ili bez njih) vremenom se menjao. U kliničkim ispitivanjima se nije pokazalo da razvoj antitela utiče na kliničku efikasnost ili bezbednost (videti odeljak 5.2). Podaci zabeleženi nakon stavljanja leka u promet ukazuju na to da razvoj antitela može uticati na kliničku efikasnost.

U kliničkim ispitivanjima nisu zabeleženi trendovi neželjenih događaja na osnovu statusa antitela. Neki pacijenti za koje je potvrđeno da su pozitivni na antitela na lek imali su reakcije na mestu primene injekcije odnosno preosetljivost, međutim, između pacijenata koji su bili uvek pozitivni na antitela na lek i onih koji su bili uvek negativni, nije ustanovljen dosledan trend u učestalosti tih reakcija tokom vremena.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Iskustvo sa predoziranjem asfotazom alfa je ograničeno. Najveća doza asfotaze alfa primenjena u kliničkim ispitivanjima iznosi 28 mg/kg nedeljno. U kliničkim ispitivanjima nije zabeležena toksičnost povezana sa dozom ili promena bezbednosnog profila. Zbog toga koncentracija koja bi se smatrala predoziranjem nije utvrđena. Za postupanje u slučaju neželjenih reakcija pogledajte odeljke 4.4 i 4.8.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostali lekovi za digestivni trakt i metabolizam; enzimi,

ATC šifra: A16AB13

Asfotaza alfa je humani rekombinantni fuzioni protein sačinjen od tkivno nespecifične alkalne fosfataze-Fc-deka-aspartata, koji je eksprimiran u ćelijskoj liniji jajnika kineskog hrčka dobijenoj genetskim inženjeringom. Asfotaza alfa je rastvorljivi glikoprotein koji se sastoji od dva jednaka polipeptidna lanca, svaki dužine od 726 aminokiselina napravljenih od (i) katalitičkog domena humane tkivno nespecifične alkalne fosfataze, (ii) domena humanog imunoglobulina G1 Fc i (iii) domena deka-aspartat peptida.

Hipofosfatazija

Hipofosfatazija je retki, teški i potencijalno smrtonosni genetski poremećaj izazvan mutacijama povezanim sa gubitkom funkcije u genu za kodiranje tkivno nespecifične alkalne fosfataze. Hipofosfatazija je povezana sa višestrukim manifestacijama na kostima uključujući rahitis/osteomalaciju, promenjeni metabolizam kalcijuma i fosfata, narušeni rast i pokretljivost, ugroženo disanje koje može zahtevati mehaničku ventilaciju, kao i napadima koji su osetljivi na vitamin B6.

Mehanizam dejstva

Asfotaza alfa, humani rekombinantni fuzioni protein sačinjen od tkivno nespecifične alkalne fosfataze-Fc-deka-aspartata sa enzimskom aktivnošću, podstiče mineralizaciju skeleta kod pacijenata sa hipofosfatazijom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Studija ENB-006-09/ENB-008-10

Studija ENB-006-09/ENB-008-10 bila je otvorena randomizovana studija. Od 13 uključenih pacijenata studiju je završilo 12, dok je 1 pacijent prekinuo učešće (prevremeni prekid studije zbog prethodno planirane elektivne operacije skolioze). Medijana trajanja lečenja pacijenata iznosila je na kraju studije više od 76 meseci (6,3 godine) (od 1 do 79 meseci). Kod pet pacijenata simptomi hipofosfatazije pokazali su se pre uzrasta od 6 meseci, a kod 8 pacijenata nakon uzrasta od 6 meseci. Uzrast u trenutku uključivanja u studiju iznosio je između 6 i 12 godina, na kraju ispitivanja između 10 i 18 godina, a 9 pacijenata je tokom ispitivanja navršilo između 13 i 17 godina.

U studiji su kao kontrole poslužili pacijenti čiji su podaci prikupljeni ranije u istim istraživačkim centrima u kojima su pacijenti primali asfotazu alfa, i koji su bili podvrgnuti sličnom protokolu kliničkog lečenja.

Dejstva asfotaze alfa na izgled rendgenskog snimka

Obučeni radiolozi pregledali su rendgenske snimke zglobova i kolena pre i posle početka ispitivanja kako bi ustanovili da li postoje sledeći znaci: očigledno epifizno proširenje, proširenje metafize, nepravilnost privremeno postojeće zone kalcifikacije, radiolucentne metafize, metadijafizealna skleroza, osteopenija, grubo zrnasta kalcifikacija u metadijafizi, demineralizacija distalne metafize, transverzalni subfizealni pojas prosvetljenja i jezičci radiolucencije. Promene na rendgenskom snimku u odnosu na početno stanje ocenjene su prema lestvici za procenu opšteg radiografskog utiska promene na sledeći način: -3 = teško pogoršanje, -2 = umereno pogoršanje, -1 = minimalno pogoršanje, 0 = bez promene, +1 = minimalno poboljšanje, +2 =

znatno poboljšanje, +3 = skoro potpuno ili potpuno poboljšanje. Većina pacijenata koji su primali asfotazu alfa postigla je pomak u rezultatima do +2 i +3 u prvih 6 meseci izloženosti i to se održalo tokom trajanja lečenja. Istorijske kontrole nisu pokazale promene tokom vremena.

Biopsija kostiju

Pre biopsije kostiju, tetraciklin za obeležavanje kostiju primenjen je u dva 3-dnevna ciklusa (odvojena intervalom od 14 dana). Biopsije grebena transilijačne kosti urađene su standardnim postupkom. Histološka analiza biopsije izvršena je softverom Osteomeasure (Osteometrics, SAD).

Nomenklatura, simboli i jedinice sledili su preporuke Američkog udruženja za istraživanje kostiju i minerala. Kod 10 pacijenata iz grupe lečene prema protokolu (isključeni su oni pacijenti koji su peroralno primili vitamin D između početka ispitivanja i 24. nedelje), koji su podvrgnuti biopsiji grebena transilijačne kosti pre i posle primene asfotaze alfa:

- srednja vrednost (SD) debljine koštanog tkiva bila je 12,8 (3,5) mikrometra na početku i 9,5 (5,1) mikrometra u 24. nedelji
- srednja vrednost (SD) volumena koštanog tkiva/volumena kosti bila je 11,8 (5,9)% na početku i 8,6 (7,2)% u 24. nedelji
- srednja vrednost (SD) vremena do mineralizacije iznosila je 93 (70) dana na početku i 119 (225) dana u 24. nedelji

Rast

Visina, telesna masa i obim glave bili su ucrtani u grafikone rasta (nizovi krivulja sa percentilima koji prikazuju distribuciju) pribavljene iz američkih centara za kontrolu i sprečavanje bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*). Referentni podaci dobijeni su na reprezentativnom uzorku zdrave dece i nisu specifični za decu sa posebnim zdravstvenim potrebama: ti podaci su upotrebljeni u nedostatku dijagrama rasta za decu sa hipofosfatazijom.

Za pacijente koji su primili asfotazu alfa: 11/13 pacijenata pokazalo je perzistentni očigledni zamah rasta prikazan na dijagramima rasta CDC kao kretanje prema višim percentilima tokom vremena.

Za 1/13 pacijenata nije se pokazao očigledan zamah rasta, a za 1 pacijenta nije bilo dovoljno podataka da se omogući procena. Prema Tanerovim fazama razvoj se činio odgovarajućim.

U periodu praćenja kontrola: 1/16 pacijenata pokazao je očigledan zamah rasta, 12/16 pacijenata nije pokazalo očigledan zamah rasta, a podaci za 3/16 pacijenata nisu omogućili zaključak.

Za vreme studije nekim pacijentima su bili potrebni peroralni suplementi vitamina D (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Studija ENB-002-08/ENB-003-08

Studija ENB-002-08/ENB-003-08 bila je otvorena nerandomizovana i nekontrolisana studija. U inicijalnu studiju bilo je uključeno 11 pacijenata, a 10 pacijenata je uključeno u produžetak studije, koju je završilo 9 pacijenata. Medijana trajanja lečenja pacijenata iznosila je na kraju studije više od 79 meseci (6,6 godina) (od 1 do > 84 meseca). Početak hipofosfatazije zabeležen je kod svih pacijenata pre uzrasta od 6 meseci. U trenutku kada je započeto lečenje uzrast ispitanika bio je između 0,5 i 35 meseci.

U celoj grupi za analizu 7/11 pacijenata postiglo je rezultat na lestvici za procenu opšteg radiografskog utiska promene (RGI-C) od +2 u 24. nedelji u poređenju sa rendgenskim snimcima na početku. Prema rezultatima RGI-C dobijenim u daljem praćenju lečenja, poboljšanja težine rahitisa održala su se najmanje 72 meseca (uključujući najmanje 84 meseca kod 4 pacijenta).

Očigledan zamah u rastu pokazalo je 5/11 ispitanika. Na poslednjoj proceni (n = 10 pacijenata, od kojih je 9 bilo lečeno najmanje 72 meseca), medijana poboljšanja Z-vrednosti u odnosu na početnu vrednost iznosila je 1,93 za dužinu/visinu i 2,43 za telesnu masu. Fluktuacija u povećanju visine bila je očigledna i može odražavati teži oblik bolesti i veću stopu morbiditeta kod tih mlađih pacijenata.

Studija ENB-010-10

Studija ENB-010-10 bila je kontrolisana otvorena studija sa 69 pacijenata uzrasta od 1 dan do 72 meseca, sa HPP početkom u perinatalnom/infantilnom periodu. Srednji uzrast pri pojavi znaka/simptoma iznosio je 1,49 meseci. Pacijenti su primali Strensiq u dozi od 6 mg/kg jednom nedeljno prve 4 nedelje. Svi pacijenti počeli su učešće u studiji sa dozom asfotaze alfa od 6 mg/kg nedeljno. Doza asfotaze alfa povećana je kod 11 pacijenata tokom studije. Od tih 11 pacijenata kod 9 pacijenata doza je povećana naročito da bi se poboljšao klinički odgovor. Trideset i osam pacijenata bilo je lečeno najmanje 2 godine (24 meseca), a 6 pacijenata je lečeno najmanje 5 godina (60 meseci).

U 48. nedelji, 50/69 pacijenata (72,5%) u celoj grupi postiglo je rezultat na lestvici za procenu opšteg radiografskog utiska promene ≥ 2 i smatrani su respondentima. Poboljšana medijana rezultata RGI-C održala se tokom lečenja koje je trajalo od 0,9 do 302,3 nedelje, čak i ako je nakon 96. nedelje praćen manji broj pacijenata (ukupno 29 pacijenata praćeno je nakon 96. nedelje, a ≤ 8 pacijenata nakon 192. nedelje).

Visina, telesna masa i obim glave bili su ucrtani u grafikone rasta (nizovi krivulja sa percentilima koji prikazuju distribuciju) pribavljene iz američkih centara za kontrolu i sprečavanje bolesti (CDC). Na osnovu pomeranja prema višim vrednostima percentila tokom vremena na grafikonima CDC, ukupno 24/69 (35%) pacijenata pokazalo je očigledan zamah u dobijanju na visini, a 32/69 (46%) pacijenata pokazalo je očigledan zamah u dobijanju na telesnoj masi. Među pacijentima 40/69 i 32/69 nije pokazalo očigledan zamah u dobijanju na visini odnosno povećanju telesne mase. Za 4 pacijenta nije bilo moguće proceniti jer nije bilo dovoljno podataka, a za 1 pacijenta nije bilo moguće pouzdano odrediti.

Studija ENB-009-10

Studija ENB-009-10 bila je otvorena randomizovana studija. Pacijenti su nasumično raspoređivani u terapijsku grupu tokom primarnog perioda lečenja. Bilo je uključeno 19 pacijenata, od kojih je 14 završilo studiju, a 5 prekinulo sa učešćem. Medijana trajanja lečenja pacijenata iznosila je na kraju studije više od 60 meseci (od 24 do 68 meseci). Početak hipofosfatazije zabeležen je kod 4 pacijenta pre uzrasta od 6 meseci, kod 14 pacijenata u uzrastu između 6 meseci i 17 godina i kod 1 pacijenta u uzrastu iznad 18 godina. Uzrast na uključivanju u ispitivanje bio je od 13 do 66 godina, a na završetku ispitivanja između 17 i 72 godine.

Adolescenti (i odrasli) pacijenti u ovom ispitivanju nisu pokazali očigledno povećanje visine.

Pacijenti su podvrgnuti biopsiji grebena transilijačne kosti ili kao učesnici u kontrolnoj grupi ili pre i posle izlaganja asfotazi alfa:

- Kontrolna grupa, standardna nega (5 pacijenata koji su mogli da budu procenjeni): srednja vrednost (SD) vremena do mineralizacije iznosila je 226 (248) dana na početku i 304 (211) dana u 24. nedelji
- Grupa koja je primala asfotazu alfa 0,3 mg/kg na dan (4 pacijenta koji su mogli da budu procenjeni): srednja vrednost (SD) vremena do mineralizacije iznosila je 1236 (1468) dana na početku i 328 (200) dana u 48. nedelji
- Grupa koja je primala asfotazu alfa 0,5 mg/kg na dan (5 pacijenata koji su mogli da budu procenjeni): srednja vrednost (SD) vremena do mineralizacije iznosila je 257 (146) dana na početku i 130 (142) dana u 48. nedelji

Nakon približno 48 nedelja svim pacijentima je doza podešena na preporučenu dozu od 1,0 mg/kg na dan.

Ventilaciona podrška

Studije ENB-002-08/ENB-003-08 (11 pacijenata) i ENB-010-10 (69 pacijenata) bile su otvorene, nerandomizovane, nekontrolisane studije sa pacijentima uzrasta od 0,1 do 312 nedelja na početku. Studije je završilo 69 pacijenata, a 11 je prekinulo učešće. Medijana trajanja lečenja iznosila je 27,6 meseci (raspon od 1 dana do 90 meseci). Ventilaciona podrška bila je na početku potrebna kod 29 od 80 pacijenata:

- za 16 pacijenata bila je potrebna invazivna ventilaciona podrška (intubacija ili traheostomija) na početku ispitivanja (jedan od njih imao je na početku, pre prelaza na invazivnu ventilaciju, kratak period neinvazivne ventilacije).
 - kod 7 pacijenata je bila ukinuta invazivna ventilacija (vreme na ventilaciji od 12 do 168 nedelja), 4 pacijenta nisu imala nikakvu ventilacionu podršku, a 3 pacijenta bila su na neinvazivnoj ventilacionoj podršci. Pet od 7 pacijenata postiglo je skor RGI-C ≥ 2
 - 5 pacijenata je nastavilo sa invazivnom ventilacionom podrškom, 4 od njih sa RGI-C skorom < 2
 - 3 pacijenta su preminula dok su bila na ventilacionoj podršci
 - 1 pacijent je povukao pristanak
- ventilaciona podrška bila je na početku potrebna za 13 pacijenata.
 - kod 10 pacijenata je bila ukinuta ventilaciona podrška (vreme na ventilaciji od 3 do 216 nedelja). 9 od 10 pacijenata postiglo je skor RGI-C ≥ 2 , a samo 1 pacijent imao je RGI-C < 2 .
 - za 2 pacijenta je bila neophodna invazivna ventilaciona podrška, a 1 pacijent je nastavio sa neinvazivnom podrškom, sva 3 pacijenta su preminula sa skorom RGI-C < 2

Prirodna istorija nelečenih pacijenata sa hipofosfatazijom sa početkom u infantilnom periodu ukazuje na veliku smrtnost ako je potrebna ventilacija.

Za ovaj lek je izdata „dozvola pod posebnim okolnostima”.

To znači da, s obzirom na malu učestalost bolesti, nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom leku. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije će jednom godišnje procenjivati nove informacije o leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika asfotaze alfa procenjena je u 1-mesečnom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju sa povećanjem doze kod odraslih osoba sa hipofosfatazijom. Kohorta 1 (n = 3) u ispitivanju primila je u prvoj nedelji asfotazu alfa u dozi 3 mg/kg, a zatim supkutano 3 doze od 1 mg/kg u nedeljnim intervalima od 2. do 4. nedelje. Kohorta 2 (n = 3) primila je u prvoj nedelji asfotazu alfa intravenski u dozi od 3 mg/kg, a zatim supkutano 3 doze od 2 mg/kg u nedeljnim intervalima od 2. do 4. nedelje. Nakon intravenske infuzije 3 mg/kg tokom 1,08 sati, medijana vremena (T_{max}) kretala se između 1,25 do 1,50 sati, a srednja vrednost (SD) C_{max} između 42694 (8443) i 46890 (6635) jedinica/L u ispitivanim kohortama. Apsolutna bioraspoloživost nakon prve i treće supkutane primene kretala se u rasponu od 45,8% do 98,4%, sa medijanom T_{max} između 24,2 i 48,1 sat. Nakon supkutane primene od 1 mg/kg nedeljno, srednja vrednost (SD) PIK kroz interval doziranja (PIK_{teta}) u kohorti 1 bila je 66034 (19241) nakon prve doze odnosno 40444 (N = 1) jedinica*h/L nakon treće doze. Nakon supkutane primene od 2 mg/kg nedeljno u kohorti 2, srednja vrednost (SD) PIK_{teta} bila je 138595 (6958) nakon prve doze odnosno 136109 (41875) nakon treće doze.

Farmakokinetički podaci iz kliničkih ispitivanja asfotaze alfa analizirani su primenom metoda analize populacione farmakokinetike. Farmakokinetičke varijable opisane analizom populacione farmakokinetike predstavljaju sveukupnu populaciju pacijenata sa hipofosfatazijom u rasponu uzrasta od 1 dan do 66 godina, supkutano primenjenim dozama do 28 mg/kg nedeljno i rasponom oblika bolesti po kohortama. Od sveukupne populacije pacijenata 25% (15 pacijenata od 60) bili su odrasli (uzrasta od > 18 godina) na početku. Nakon supkutane primene, procenjena apsolutna bioraspoloživost iznosila je 0,602 (95% CI: 0,567; 0,638) ili 60,2%, a brzina resorpcije 0,572 (95% CI: 0,338, 0,967) na dan odnosno 57,2%. Procene za centralni i periferni volumen distribucije kod pacijenata sa telesnom masom od 70 kg (i 95% CI) bile su 5,66 L (2,76; 11,6), odnosno 44,8 L (33,2; 60,5). Procene za centralni i periferni klirens kod pacijenata sa telesnom masom od 70 kg (i 95% CI) bile su 15,8 L (13,2; 18,9) na dan, odnosno 51,9 L (44,0; 61,2) na dan. Ekstrinzični faktori koji su uticali na farmakokinetičke izloženosti asfotazi alfa bili su specifična aktivnost

formulacije i ukupni sadržaj sijalinske kiseline. Prosečno \pm SD poluvreme eliminacije nakon supkutane primene iznosilo je $2,28 \pm 0,58$ dana.

Kod odraslih pacijenata sa hipofosfatazijom sa početkom u pedijatrijskom periodu, farmakokinetika asfotaze alfa primenjene tri puta nedeljno u dozama od 0,5; 2 i 3 mg/kg bila je u skladu sa onom zabeleženom kod pedijatrijskih pacijenata sa hipofosfatazijom sa početkom u pedijatrijskom periodu, što je potkrepilo odobrenu dozu od 6 mg/kg nedeljno za lečenje odraslih pacijenata sa hipofosfatazijom sa početkom u pedijatrijskom periodu.

Linearnost/nelinearnost

Na osnovu rezultata analize populacione farmakokinetike zaključeno je da asfotaza alfa pokazuje linearnu farmakokinetiku do supkutanih doza od 28 mg/kg nedeljno. Model je pokazao da telesna masa utiče na parametre klirensa i volumena distribucije asfotaze alfa. Očekuje se da će se farmakokinetičke izloženosti povećavati sa telesnom masom. Uticaj imunogenosti na farmakokinetiku asfotaze alfa varirao je tokom vremena zbog vremenski promenjive prirode imunogenosti i u celini je procenjeno da smanjuje farmakokinetičke izloženosti za manje od 20%.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U nekliničkim testovima bezbednosti na pacovima nisu zabeležena neželjena dejstva specifična za neki organski sistem pri bilo kojoj dozi ili putu primene.

Akutne reakcije na injekciju zavisne od doze i vremena, koje su bile prolazne i samoograničavajuće, zabeležene su kod pacova kod intravenski primenjenih doza od 1 mg/kg do 180 mg/kg.

Ektopične kalcifikacije i reakcije na mestu primene injekcije zabeležene su kod majmuna kada im je asfotaza alfa bila primenjivana supkutano u dozama do 10 mg/kg dnevno tokom 26 nedelja. Ta dejstva su bila ograničena na mesta primene injekcije i bila su delimično ili potpuno reverzibilna.

Ni u jednom drugom pregledanom tkivu nisu zabeleženi dokazi za ektopičnu kalcifikaciju.

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija farmakologije bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza ili reproduktivne i razvojne toksičnosti. Ipak, kod skotnih ženki kunića kojima je asfotaza alfa primenjivana intravenski u dozama do 50 mg/kg dnevno, antitela na lek otkrivena su u do 75% životinja, što je moglo uticati na otkrivanje reproduktivne toksičnosti.

Nisu sprovedene studije na životinjama kako bi se procenile genotoksičnost i karcinogenost asfotaze alfa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid

Dinatrijum-fosfat, heptahidrat

Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3 Rok upotrebe

30 meseci.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu:

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora potvrđena je za period do 3 sata na temperaturi između 23 °C i 27 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implementaciju leka

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip 1 (Ph.Eur.) sa gumenim čepom od butil gume koji je obložen fluoropolimerom i *flip-off* aluminijumskom kapicom.

Strensiq, 40 mg/mL, rastvor za injekciju

Volumeni punjenja bočica su: 0,45 mL, 0,7 mL i 1,0 mL

Strensiq, 100 mg/mL, rastvor za injekciju

Volumen punjenja bočice je: 0,8 mL

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 12 bočica rastvora za injekciju i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Švaka bočica je namenjena samo za jednokratnu upotrebu i sme se probušiti samo jednom. Sav neiskorišćeni rastvor u bočici treba baciti.

Lek Strensiq treba primeniti upotrebom sterilnih špriceva i injekcionih igala za jednokratnu upotrebu. Špricevi moraju biti dovoljno malog volumena da se propisana doza može izvući iz bočice s pouzdanom tačnošću.

Treba primeniti aseptičnu tehniku.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD
Milutina Milankovića 1i, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Strensiq, 40 mg/mL, rastvor za injekciju, 12 x 0,45 mL: 000461521 2023

Strensiq, 40 mg/mL, rastvor za injekciju, 12 x 0,7 mL: 000461522 2023

Strensiq, 40 mg/mL, rastvor za injekciju, 12 x 1,0 mL: 000461524 2023

Strensiq, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 12 x 0,8 mL: 000461525 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.5.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2024.