

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STRENSIQ® 80 mg/0.8 mL enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Çözeltinin her mL'si 100 mg asfotaz alfa* içerir.

Her bir flakon 0,8 mL çözelti ve 80 mg asfotaz alfa (100 mg/mL) içerir.

* Memeli Çin Hamster Over (CHO) hücre kültürü kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	7,01 mg/flakon
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat	4,4 mg/flakon
Sodyum fosfat monobazik monohidrat	0,5 mg/flakon

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Berrak, hafif opalesan ya da opalesan, renksiz ila hafif sarı renkli, pH'sı 7,4 olan sulu çözüldür. Birkaç küçük yarı saydam ya da beyaz partikül olabilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

STRENSIQ®, perinatal, infantil ve juvenil başlangıçlı hipofosfatazya hastalarında hastalığın kemik bulgularını tedavi etmek amacıyla uzun süreli enzim replasman tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 5.1.).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, metabolizma veya kemik hastalıkları tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Asfotaz alfa için önerilen doz rejimi, subkütan yolla haftada üç kez vücut ağırlığına göre kg başına 2 mg ya da haftada altı kez vücut ağırlığına göre kg başına 1 mg'dır.

Asfotaz alfa için önerilen en yüksek doz 6 mg/kg/hafta'dır (Bkz. Bölüm 5.1.).

Daha fazla ayrıntı için aşağıdaki doz çizelgesine bakınız.

Vücut ağırlığı (kg)	Haftada 3 kez enjekte ediliyorsa			Haftada 6 kez enjekte ediliyorsa		
	Enjekte edilecek doz	Enjekte edilecek hacim	Enjeksiyon için kullanılan flakon tipi	Enjekte edilecek doz	Enjekte edilecek hacim	Enjeksiyon için kullanılan flakon tipi
3	6 mg	0,15 mL	0.45 mL			
4	8 mg	0,2 mL	0.45 mL			
5	10 mg	0,25 mL	0.45 mL			
6	12 mg	0,3 mL	0.45 mL	6 mg	0,15 mL	0.45 mL
7	14 mg	0,35 mL	0.45 mL	7 mg	0,18 mL	0.45 mL
8	16 mg	0,4 mL	0.45 mL	8 mg	0,2 mL	0.45 mL
9	18 mg	0,45 mL	0.45 mL	9 mg	0,23 mL	0.45 mL
10	20 mg	0,5 mL	0.7 mL	10 mg	0,25 mL	0.45 mL
11	22 mg	0,55 mL	0.7 mL	11 mg	0,28 mL	0.45 mL
12	24 mg	0,6 mL	0.7 mL	12 mg	0,3 mL	0.45 mL
13	26 mg	0,65 mL	0.7 mL	13 mg	0,33 mL	0.45 mL
14	28 mg	0,7 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	0,8 mL	1 mL	16 mg	0,4 mL	0.45 mL
17	34 mg	0,85 mL	1 mL	17 mg	0,43 mL	0.45 mL
18	36 mg	0,9 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 mL	1 mL	20 mg	0,5 mL	0.7 mL
25	50 mg	0,5 mL	0.8 mL	25 mg	0,63 mL	0.7 mL
30	60 mg	0,6 mL	0.8 mL	30 mg	0,75 mL	1 mL
35	70 mg	0,7 mL	0.8 mL	35 mg	0,88 mL	1 mL
40	80 mg	0,8 mL	0.8 mL	40 mg	1 mL	1 mL
50				50 mg	0,5 mL	0.8 mL
60				60 mg	0,6 mL	0.8 mL
70				70 mg	0,7 mL	0.8 mL
80				80 mg	0,8 mL	0.8 mL
90				90 mg	0,9 mL	0.8 mL (x2)
100				100 mg	1 mL	0.8 mL (x2)

Unutulan doz

Bir asfotaz alfa dozu atlanırsa, atlanan dozu telafi etmek için çift doz enjekte edilmemelidir.

Uygulama şekli:

STRENSIQ® sadece subkütan yolla uygulama içindir. İntravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon için geliştirilmemiştir. Bu tıbbi ürünün her bir enjeksiyonda maksimum hacmi 1 mL'yi aşmamalıdır. Eğer bu tıbbi üründen bir seferde 1 mL'den daha fazlasını uygulamak gerekli ise, aynı zamanda birden fazla enjeksiyon yapılabilir.

STRENSIQ® steril ve tek kullanımlık enjektörler ve enjeksiyon iğneleri kullanılarak uygulanmalıdır. Enjektörler, reçete edilen dozun flakondan makul doğrulukla çekilebilmesi için yeterince küçük hacimde olmalıdır.

Enjeksiyon yerleri dönüşümlü kullanılmalıdır ve potansiyel reaksiyonların belirtileri açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Hastalar, ancak uygulama prosedürleri konusunda gerekli eğitimi almışlarsa enjeksiyonları kendi kendilerine uygulayabilirler. Uygulama öncesinde bu tıbbi ürün ile yapılması gerekenler için Bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Asfotaz alfanın böbrek yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir ve bu hastalar için spesifik bir doz rejimi önerilememektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Asfotaz alfanın karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir ve bu hastalar için spesifik bir doz rejimi önerilememektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bilgi için “Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi” alt başlığına bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Asfotaz alfanın geriyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir ve bu hastalar için spesifik bir doz rejimi önerilememektedir.

Erişkin hastalar:

18 yaşın üzerindeki hipofosfatazya hastalarında asfotaz alfanın farmakokinetiği, farmakodinamiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Pediyatrik başlangıçlı hipofosfatazya hastası yetişkin hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1. ve 5.2.).

4.3. Kontrendikasyonlar

Asfotaz alfaya (ilave bilgi için Bkz. Bölüm 4.4.) veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirilmesi amacıyla, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

Aşırı duyarlılık

Asfotaz alfa ile tedavi edilen hastalarda anafilaksi ile tutarlı bulgu ve belirtileri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu belirtiler, solunum güçlüğü, boğulma hissi, periorbital ödem ve baş dönmesini içermiştir. Reaksiyonlar, asfotaz alfanın subkütan uygulanmasından sonra dakikalar içinde ortaya çıkmış olup, 1 yıldan uzun süredir tedavi gören hastalarda meydana gelebilir. Diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları kusma, bulantı, ateş, baş ağrısı, yüz kızarması, irritabilite, titreme, cilt kızarması, döküntü, kaşıntı ve oral hipoesteziyi içermiştir. Bu reaksiyonlar ortaya çıkarsa, derhal tedaviye son verilmesi önerilmektedir ve uygun tıbbi tedavinin başlatılması gerekmektedir. Acil tedavi için geçerli tıbbi standartlara uyulmalıdır.

Şiddetli bir reaksiyonu takiben bireysel olarak her bir hastaya yeniden asfotaz alfa uygulamasının riskleri ve faydaları, eşzamanlı enfeksiyon ve/veya antibiyotik kullanımı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu riskine katkıda bulunabilecek diğer faktörler dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Ürünün yeniden uygulanmasına karar verilirse, yeniden uygulama tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir ve uygun ön ilaç verilmesi düşünülebilir. Hastalar

şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun bulgu ve belirtilerinin tekrarı açısından takip edilmelidir.

Ardışık uygulamalar için gözetim ihtiyacı ve evde bakım için acil tedavi ihtiyacı tedaviden sorumlu hekimin takdirine bırakılmalıdır.

Şiddetli veya potansiyel olarak yaşamı tehdit edici aşırı duyarlılık, kontrol edilebilir özellikte değilse yeniden uygulama için bir kontrendikasyondur (Bkz. Bölüm 4.3.).

Enjeksiyon reaksiyonu

Asfotaz alfa uygulaması; enjeksiyon sırasında ya da enjeksiyon yapılan günün sonuna kadar geçen sürede ortaya çıkan, herhangi bir ilişkili advers olay olarak tanımlanan lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları (bunlarla sınırlı olmamak üzere eritem, döküntü, renk değişikliği, kaşıntı, ağrı, papül, nodül, atrofi dahil) ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Enjeksiyon yerlerinin dönüşümlü kullanılması bu reaksiyonların en aza indirilmesine yardımcı olabilir.

Ciddi enjeksiyon reaksiyonları yaşayan hastalarda STRENSIQ® uygulaması kesilmeli ve bu hastalara uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Lipodistrofi

Klinik çalışmalarda, asfotaz alfa ile tedavi edilen hastalarda birkaç aydan sonra enjeksiyon bölgelerinde lipoatrofi ve lipohipertrofi dahil olmak üzere lokalize lipodistrofi bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8.). Hastalara uygun enjeksiyon tekniğine uymaları ve enjeksiyon bölgelerini dönüşümlü kullanmaları tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2.).

Kraniosinostoz

Asfotaz alfa klinik çalışmalarında, 5 yaşın altındaki hipofosfatazya hastalarında, önceden mevcut kraniosinostozun kötüleşmesi ve Arnold-Chiari malformasyonunun görülmesi dahil kraniosinostoz (intrakranial basınç artışı ile ilişkili) advers olayları bildirilmiştir. STRENSIQ®'e maruziyet ile kraniosinostoz progresyonu arasında nedensel bir ilişki kurmak için yeterli veri mevcut değildir. Hipofosfatazyanın bir bulgusu olarak kraniosinostoz, yayımlanmış literatürde belgelenmiştir ve tedavi edilmemiş, infantil başlangıçlı hipofosfatazya hastalarında yürütülen bir doğal seyir çalışmasında doğum ile 5 yaş arası hastaların %61,3'ünde görülmüştür. Kraniosinostoz intrakraniyal basınçta artışa neden olabilir. 5 yaşın altındaki hipofosfatazya hastalarında, intrakranial basınç artışına karşı periyodik takip (papil ödem bulguları için fundoskopi dahil) ve artmış intrakranial basınç için derhal müdahale önerilmektedir.

Ektopik kalsifikasyon

Asfotaz alfa klinik çalışmalarında, hipofosfatazya hastalarında oftalmik (konjunktival ve korneal) kalsifikasyon ve nefrokalsinozis bildirilmiştir. Asfotaz alfaya maruziyet ile ektopik kalsifikasyon arasında nedensel bir ilişki kurmak için yeterli veri mevcut değildir. Hipofosfatazyanın bulguları olarak oftalmik (konjunktival ve korneal) kalsifikasyon ve nefrokalsinozis yayımlanmış literatürde belgelenmiştir. Tedavi edilmemiş, infantil başlangıçlı hipofosfatazyalı hastalarda yürütülen bir doğal seyir çalışmasında doğum ile 5 yaş arası hastaların %51,6'sında nefrokalsinozis görülmüştür. Hipofosfatazyalı hastalarda başlangıçta ve periyodik olarak oftalmoloji muayenesi ve böbrek ultrasonu önerilmektedir.

Serum Paratiroid Hormonu ve Kalsiyum

Asfotaz alfa uygulanan hipofosfatazalı hastalarda, en belirgin olarak tedavinin ilk 12 haftası sırasında, serum paratiroid hormonu konsantrasyonu yükselebilir. Asfotaz alfa ile tedavi edilen hastalarda serum paratiroid hormonu ve kalsiyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Kalsiyum ve oral vitamin D takviyeleri gerekli olabilir. Bkz. Bölüm 5.1.

Orantısız kilo artışı

Hastalarda orantısız kilo artışı gelişebilir. Diyetin gözetilmesi önerilmektedir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün flakon başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asfotaz alfa ile etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Yapısı ve farmakokinetiğine dayalı olarak, asfotaz alfanın, Sitokrom P-450 ile bağlantılı metabolizmayı etkilemesi olası değildir.

Asfotaz alfa, doku-spesifik olmayan alkalen fosfatazın katalitik bölgesini içerir. Asfotaz alfa uygulaması, hastane laboratuvarları tarafından yapılan rutin serum alkalen fosfataz ölçümünü etkileyerek litre başına birkaç bin ünitelik serum alkalen fosfataz aktivite ölçümlerine yol açacaktır. Asfotaz alfa aktivitesi sonuçları, enzim karakteristiklerindeki farklılıklar nedeniyle serum alkalen fosfataz aktivitesi ile aynı ölçüt şeklinde yorumlanmamalıdır.

Alkalen fosfataz (ALP), birçok rutin laboratuvar analizinde teşhis reaktifi olarak kullanılmaktadır. Asfotaz alfa klinik laboratuvar örneklerinde varsa, anormal değerler bildirilebilir.

Tedavi eden hekim, hastanın ALP düzeylerini etkileyen ilaçla tedavi edildiği konusunda test laboratuvarını bilgilendirmelidir. STRENSIQ® ile tedavi edilen hastalarda alternatif analizler (yani, ALP ile konjuge raportör sisteminin kullanılmadığı) düşünülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Asfotaz alfanın, etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Asfotaz alfanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Asfotaz alfanın gebelik döneminde kullanılması önerilmemektedir.

Gebe farelerde terapötik doz aralığında (>0,5 mg/kg) tekrarlayan subkütan uygulama sonrasında, test edilen tüm dozlarda asfotaz alfa düzeyleri fetüslerde ölçülebilir ve bu da asfotaz alfanın plasentadan geçtiğini göstermektedir. Üreme toksisitesi bakımından hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar yeterli değildir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Laktasyon dönemi

Asfotaz alfanın anne sütüne geçişine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Yenidoğanlar/bebekler için risk dışlanamaz.

Çocuk için emzirmenin faydası ve kadın için tedavinin faydası dikkate alınarak emzirmeye son verilmesi veya asfotaz alfanın kesilmesi/verilmemesi yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Preklinik fertilite çalışmaları gerçekleştirilmiştir ve fertilite ve embriyo-fetal gelişim üzerinde herhangi bir etki gösterilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

STRENSIQ®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir bir etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Destekleyici güvenlilik verileri, 1 gün ile 391,9 hafta [7,5 yıl] arasında değişen tedavi süresiyle perinatal/infantil (n=89), juvenil başlangıçlı (n=22), yetişkin başlangıçlı (n=1) (kayıtta 1 günlük ila 66,5 yaş) 112 hipofosfatazya hastasındaki maruziyeti yansıtmaktadır. En yaygın gözlenen advers reaksiyonlar, enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (%74). Birkaç anafilaktoid/aşırı duyarlılık reaksiyonu vaka raporu bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların özeti

Aşağıda klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar listelenmektedir.

Asfotaz alfa ile gözlenen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve MedDRA sıklık sıralamalarına göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde selülit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Morarma eğiliminde artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Anafilaktoid reaksiyonlar, aşırı duyarlılık¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalsemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

duyarlılık reaksiyonu vaka raporu da alınmış olup, solunum güçlüğü, boğulma hissi, periorbital ödem ve baş dönmesi belirti ve semptomları ile ilişkilendirilmiştir.

İmmünojenisite

İmmünojenisite potansiyeli mevcuttur. Klinik çalışmalara alınan ve başlangıç sonrasında halihazırda antikör verileri bulunan 109 hipofosfatazya hastasından 97'sinin (%89), STRENSIQ® tedavisine başlandıktan sonraki bir zamanda anti-ilaç antikör (AİA) testleri pozitif bulunmuştur. Başlangıç sonrasında bazı zaman noktalarında bu 97 hastadan 55'inde (%56,7) ayrıca nötralizan antikörlerin var olduğu görülmüştür. Antikör yanıtı (nötralizan antikörlerin varlığında veya yokluğunda) zamanla değişken özelliktedir. Klinik çalışmalarda, antikör gelişmesinin klinik etkililiği veya güvenliliği etkilediği gösterilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.2.). Pazarlama sonrası vakalardan elde edilen veriler, antikör gelişmesinin klinik etkililiği etkileyebildiğini ortaya koymaktadır.

Klinik çalışmalarda antikör durumuna göre advers olaylara eğilim gözlenmemiştir.

Anti-ilaç antikörlerinin pozitif olduğu doğrulanmış bazı hastalar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve/veya aşırı duyarlılık yaşamış olmakla birlikte, ancak AİA her zaman pozitif olan ve AİA her zaman negatif olan hastalar arasında bu reaksiyonların zaman içerisindeki sıklığında tutarlı bir eğilim not edilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Asfotaz alfa ile doz aşımına ilişkin kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda kullanılan en yüksek asfotaz alfa dozu 28 mg/kg/haftadır. Klinik çalışmalarda dozla ilişkili toksisite veya güvenlilik profilinde değişiklik gözlenmemiştir. Bu nedenle herhangi bir doz aşım seviyesi belirlenmemiştir. Advers reaksiyonların değerlendirilmesi için Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.8.'e bakınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları, enzimler
ATC kodu: A16AB13

Asfotaz alfa, genetik mühendislikle Çin hamster over hücre dizisinde eksprese edilen bir insan rekombinant doku-spesifik olmayan alkalen fosfataz-Fc-deka-aspartat füzyon proteindir. Asfotaz alfa, her biri 726 amino asit uzunluğunda olan birbirinin aynısı iki polipeptit zincirden oluşan çözünür bir glikoproteindir ve (i) insan doku spesifik olmayan alkalen fosfatazın katalitik bölgesinden, (ii) insan immünoglobulin G1 Fc bölgesinden ve (iii) deka-aspartat peptid bölgesinden oluşur.

Hipofosfatazya:

Hipofosfatazya, doku-spesifik olmayan alkalen fosfatazı kodlayan gende fonksiyon kaybı mutasyonunu/mutasyonlarının sebep olduğu, nadir görülen, ciddi ve yaşamı tehdit edebilen genetik bir hastalıktır. Hipofosfatazya çoklu kemik bulguları ile ilişkilidir. Bunlara

raşitizm/osteomalazi, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında bozulma, büyüme ve mobilitede bozulma, ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği ve vitamin B6'ya yanıt veren nöbetler dahildir.

Etki mekanizması:

Enzimatik aktiviteye sahip bir insan rekombinant doku-spesifik olmayan alkale fosfataz-Fc-deka-aspartat füzyon proteini olan asfotaz alfa, hipofosfatazyalı hastalarda kemik mineralizasyonunu sağlar.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Çalışma ENB-006-09/ENB-008-10:

Açık etiketli, randomize bir çalışmadır. Çalışmaya 13 hasta alınmış olup, 12'si çalışmayı tamamlamış ve 1'i çalışmadan ayrılmıştır (önceden planlanmış elektif skolyoz ameliyatı nedeniyle erken dönemde çalışmadan ayrılma). Çalışma tamamlandığında hastalar medyan 76 aydan uzun süre (6,3 yıl) tedavi almıştır (1 ila 79 ay). Hipofosfatazya belirtileri 5 hastada 6 aylık olmalarından önce, diğer 8 hastada 6 aylık olduktan sonra ortaya çıkmıştır. Çalışmaya dahil olduklarında 6 ila 12 yaş arasında olan ve çalışma tamamlandığında 10 ila 18 yaş arasında olan hastaların 9'u çalışma esnasında 13 ila 17 yaş aralığına ulaşmıştır.

Çalışmada, aynı merkezlerin asfotaz alfa ile tedavi edilmiş ve benzer bir klinik yönetim protokolü uygulanan tarihsel kontrol hastalarıyla karşılaştırma yapılmıştır.

Asfotaz alfanın radyografiler üzerindeki etkileri

Eğitimli radyologlar hastaların başlangıç öncesi ve sonrası el bileği ve diz radyografilerini şu belirtiler açısından değerlendirmiştir: belirgin fizeal genişleme, metafizeal genişleme, provizyonel kalsifikasyon bölgesinde düzensizlik, metafizeal radyolusensiler, metadiafizeal skleroz, osteopeni, metadiyafizde "patlamış mısır" kalsifikasyonu, distal metafizde demineralizasyon, transvers subfizeal lüsent bantlar ve radyolüsent dil görünümü. Başlangıçtan sonra değerlendirilen radyografi değişiklikleri Radyografik Global Değişim İzlenimi puanlama ölçeği kullanılarak şu şekilde puanlanmıştır: -3=şiddetli kötüleşme, -2=orta dereceli kötüleşme, -1=minimal kötüleşme, 0=değişiklik yok, +1=minimal iyileşme, +2=önemli ölçüde iyileşme, +3= tama yakın veya tam iyileşme. Asfotaz alfa tedavisi alan hastaların büyük çoğunluğu ilk 6 ay süresince +2 ve +3 skorlarına ilerlemiş ve devam eden tedavi ile bu etki korunmuştur. Tarihsel kontroller zaman içerisinde değişiklik göstermemiştir.

Kemik biyopsisi

Kemik biyopsisi alınmadan önce, kemik işaretleme amaçlı iki kez 3 günlük kürler ile tetrasiklin uygulanmıştır (14 gün ara verilerek). Standart prosedür ile trans-iliak krest kemik biyopsileri elde edilmiştir. Biyopsilerin histolojik analizinde Osteomeasure yazılımı (Osteometrics, ABD) kullanılmıştır. Bilimsel terimler, semboller ve birimler için Amerikan Kemik ve Mineral Araştırmalar Derneği'nin önerileri izlenmiştir. Protokole göre tedavi grubunda bulunan, asfotaz alfa almadan önce ve aldıktan sonra transiliak krest kemik biyopsisi olan 10 hastada (başlangıç ile 24. hafta arasında oral vitamin D alan hastalar hariç):

- Ortalama (SS) osteoid kalınlığı başlangıçta 12,8 (3,5) µm, 24. haftada 9,5 (5,1) µm'dir.
- Ortalama (SS) osteoid hacmi/kemik hacmi başlangıçta %11,8 (5,9), 24. haftada %8,6 (7,2)'dir.
- Ortalama (SS) mineralizasyon gecikme süresi başlangıçta 93 (70) gün, 24. haftada 119 (225) gündür.

Büyüme

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinden (CDC) temin edilen büyüme kartlarına (dağılımı gösteren persentil eğrileri serisi) boy, ağırlık ve baş çevresi ölçümleri işaretlenmiştir. Bu referans veriler, sağlıklı çocuklardan oluşan temsili bir örneklemden çıkartılmıştır ve özel sağlık hizmetleri ihtiyacı olan çocuklar için spesifik değildir: hipofosfatazya hastası çocuklarda büyüme çizelgelerinin yokluğunda kullanılmışlardır.

Asfotaz alfa tedavisi alan hastalar: CDC büyüme çizelgelerinde zaman içinde daha üst persentil eğrilerine ilerleme gösteren 11/13 hasta sürekli ve normal boy değerini yakalayan belirgin bir boy artışı sergilemiştir. 1/13 hasta normal boy değerini yakalayan belirgin bir boy artışı göstermemiştir ve 1 hastada karar vermeyi mümkün kılan yeterli veri olmamıştır. Tanner evrelerinde ilerlemenin uygun olduğu görülmüştür.

Tarihsel kontrollerin gözlem döneminde: 1/16 hasta normal boy değerini yakalayan belirgin boy artışı göstermiş, 12/16 hasta normal boy değerini yakalayan belirgin boy artışı göstermemiş ve 3/16 hastada veriler yeterli değildir.

Bazı hastalara çalışma sırasında oral vitamin D takviyeleri gerekmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.8.).

Çalışma ENB-002-08/ENB-003-08:

Çalışma ENB-002-08/ENB-003-08, açık etiketli, randomize olmayan, kontrol grubu olmayan bir çalışmadır. İlk çalışmaya 11 hasta alınmıştır ve uzatma çalışmasına 10 hasta girmiştir; bunlardan 9 hasta uzatma çalışmasını tamamlamıştır. Çalışma tamamlandığında, hastalar medyan 79 ay (6,6 yıl) tedavi görmüştür (1 ila >84 ay). Hipofosfatazya başlangıcı tüm hastalarda 6. aydan öncedir. Hastaların tedaviye başlama yaşları 0,5 ila 35 ay arasındadır.

Tam analiz setinde 7/11 hasta, başlangıçtaki radyografiler ile karşılaştırıldığında 24. haftada +2 Radyografik Global Değişim İzlenimi skorlarına ulaşmıştır. Raşitizm şiddetindeki iyileşme RGI C ile ölçüldüğü üzere en az 72 aylık takip tedavisi boyunca korunmuştur (4 hastada en az 84 ay dahil).

5/11 hasta normal boy değerini yakalayan belirgin bir boy artışı göstermiştir. Son değerlendirmede (n=10, 9'u en az 72 ay tedavi görmüştür), başlangıca göre medyan Z-skoru iyileşmeleri boy/kilo için 1,93 ve kilo için 2,43'tür. Boy artışında dalgalanmalar belirgindir ve bu durum daha küçük yaştaki bu hastalarda daha ciddi hastalığı ve daha yüksek morbidite oranını yansıtır olabilir.

Çalışma ENB-010-10:

Çalışma ENB-010-10, perinatal/infantil başlangıçlı hipofosfatazya hastası 1 günlük ila 72 aylık 69 hastada yürütülen kontrollü, açık etiketli bir çalışmadır. Belirti/semptom başlangıcında ortalama yaş 1,49 aydır. Hastalar ilk 4 hafta boyunca haftada 6 mg/kg dozda STRENSIQ® almıştır. Hastaların tümü çalışmaya haftada 6 mg/kg asfotaz alfa dozunda başlamıştır. Asfotaz alfa dozu, çalışma sırasında 11 hasta için artırılmıştır. Bu 11 hastanın 9'unun dozları özel olarak klinik yanıtı iyileştirmek için artırılmıştır. Otuz sekiz hasta en az 2 yıl (24 ay) tedavi edilirken, 6 hasta en az 5 yıl (60 ay) tedavi edilmiştir.

Kırk sekizinci haftada, tam analiz setindeki 50/69 hasta (%72,5) Radyografik Genel Değişiklik İzlenimi (Radiographic Global Impression of Change: RGI-C) skorlarında ≥ 2 yanıt elde etmiş olup, yanıt verenler olarak kabul edilmiştir. Medyan RGI-C'deki iyileşmeler, 96. haftadan sonra daha az hasta takip edilmesine rağmen (96. haftadan sonra toplamda 29 hasta

ve 192. haftadan sonra ≤ 8 hasta takip edilmiştir) tedavi süresince korunmuş olup, 0,9 ile 302,3 hafta arasında değişmiştir.

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinden (CDC) temin edilen büyüme kartlarına (dağılımı gösteren persentil eğrileri serisi) boy, ağırlık ve baş çevresi ölçümleri işaretlenmiştir. CDC büyüme kartlarında zaman içerisinde daha yüksek yüzdelerle dilime geçiş ile gösterildiği üzere toplamda 24/69 (%35) hastada normal boy değerini yakalayan belirgin bir boy artışı gözlenirken, 32/69 (%46) hastada normal kilo değerini yakalayan belirgin bir kilo artışı gözlenmiştir. Dört hastada karar vermeyi mümkün kılan yeterli veri olmazken 1 hasta kesin olarak tanımlanamamıştır.

Çalışma ENB-009-10:

Açık etiketli, randomize bir çalışmadır. Birincil tedavi periyodunda hastalar tedavi grubuna randomize olarak atanmıştır. Çalışmaya 19 hasta alınmış olup, 14'ü çalışmayı tamamlamış ve 5'i çalışmadan ayrılmıştır. Çalışma tamamlandığında hastalar medyan 60 aydan uzun süre tedavi almıştır (24 ila 68 ay). Hipofosfatazya başlangıçlı 4 hastada 6. aydan önce, 14 hastada 6. ay ila 17 yaş arasında ve 1 hastada 18 yaşın üzerindedir. Hastaların çalışmaya dahil edilme yaşları 13 ila 66 yaş arasında ve çalışma tamamlandığında 17 ila 72 yaş arasındadır.

Bu çalışmadaki adolesan (ve erişkin) hastalar belirgin bir boy artışı göstermemiştir.

Hastalara kontrol grubunun parçası olarak ya da asfotaz alfaya maruziyetten önce ve sonra transiliak krest kemik biyopsileri yapılmıştır:

- Kontrol grubu, standart bakım (5 değerlendirilebilir hasta): ortalama (SS) mineralizasyon gecikme süresi başlangıçta 226 (248) gün, 24. haftada 304 (211) gündür.
- 0,3 mg/kg/gün asfotaz alfa tedavisi alan grup (4 değerlendirilebilir hasta): ortalama (SS) mineralizasyon gecikme süresi başlangıçta 1236 (1468) gün, 48. haftada 328 (200) gündür.
- 0,5 mg/kg/gün asfotaz alfa tedavisi alan grup (5 değerlendirilebilir hasta): ortalama (SS) mineralizasyon gecikme süresi başlangıçta 257 (146) gün, 48. haftada 130 (142) gündür.

Yaklaşık 48 hafta sonra tüm hastalarda, önerilen 1 mg/kg/gün dozuna ayarlama yapılmıştır.

Ventilasyon desteği

Her ikisi de açık etiketli, randomize olmayan, kontrol grupları olmayan ENB-002-08/ENB-003-08 (11 hasta) ve ENB-010-10 (69 hasta) çalışmalarındaki hastaların başlangıçtaki yaşları 0,1 ila 312 haftadır. Altmış dokuz hasta çalışmayı tamamlarken, 11 hasta bırakmıştır. Hastalar medyan 27,6 ay süreyle tedavi görmüştür (1 ay ile 90 ay arasında değişmektedir). Başlangıçta 80 hastanın 29'una ventilasyon desteği gerekmiştir:

- 16 hastaya başlangıçta invaziv ventilasyon desteği (entübasyon veya trakeostomi) gerekmiştir (1 hastaya başlangıçta transfer öncesinde kısa süreli invaziv olmayan ventilasyon tedavisi yapılmıştır).
 - 7 hasta invaziv ventilatör desteğinden ayrılmış (ventilasyonda geçen süre 12 ila 168 hafta), 4 hastada tüm ventilasyon desteği kesilmiş ve 3 hasta invaziv olmayan ventilasyon desteği almıştır. Yedi hastadan 5'i ≥ 2 RGI-C skoruna ulaşmıştır.
 - 5 hastada invaziv ventilasyon desteğine devam edilmiştir, bunlardan 4 hastanın RGI-C skoru < 2 'dir.
 - 3 hasta ventilasyon desteğindeyken ölmüştür.
 - 1 hasta olurluğu geri çekmiştir.
- 13 hastaya başlangıçta invaziv olmayan ventilasyon desteği gerekmiştir.
 - 10 hasta ventilasyon desteğinden ayrılmıştır (ventilasyondaki süre 3 ila 216 haftadır). 10 hastadan 9'u ≥ 2 RGI-C skoruna ulaşmıştır, sadece 1'inde RGI-C skoru < 2 'dir.

- 2 hasta invaziv ventilasyon desteğine ihtiyaç duyarken 1 hasta invaziv olmayan ventilasyon desteğine devam etmiştir; 3 hasta da RGI-C skoru <2 ile ölmüştür.

Tedavi edilmemiş infantil başlangıçlı hipofosfatazya hastalarının dahil edildiği doğal seyir çalışmasında, ventilasyon desteği gerekli olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu tıbbi ürün “istisnai koşullar” altında onaylanmıştır. Bu durum, hastalığın nadir görülmesi nedeniyle, bu tıbbi ürün hakkında tam bilgi edinilmesinin mümkün olmadığı anlamına gelmektedir.

Ruhsatlandırma Makamı, edinilen yeni bilgileri her yıl değerlendirecek ve bu KÜB gerekirse güncellenecektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Asfotaz alfanın farmakokinetiği, hipofosfatazyalı erişkinler ile yürütülen 1 aylık, çok merkezli, açık etiketli bir doz yükseltme çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmada Grup 1'e (n=3) asfotaz alfa ilk hafta 3 mg/kg intravenöz yolla, ardından 2. haftadan 4. haftaya kadar 3 hafta boyunca haftada bir kez 1 mg/kg doz subkütan yolla uygulanmıştır. Grup 2'ye (n=3) asfotaz alfa ilk hafta 3 mg/kg intravenöz yolla, ardından 2. haftadan 4. haftaya kadar 3 hafta boyunca haftada bir kez 2 mg/kg doz subkütan yolla uygulanmıştır. İncelenen gruplarda 3 mg/kg'ın 1,08 saatlik intravenöz infüzyon ile uygulanmasından sonra, medyan süre (T_{maks}) 1,25 ila 1,5 saat aralığında olmuş, ortalama (SS) C_{maks} değeri 42694 (8443) ila 46890 (6635) U/L arasında değişmiştir. Birinci ve üçüncü subkütan uygulama sonrasında mutlak biyoyararlanım %45,8 ila %98,4 aralığında, medyan T_{maks} 24,2 ila 48,1 saat arasında değişmiştir. Grup 1'de haftalık 1 mg/kg subkütan uygulama sonrasında, doz aralığı boyunca ortalama (SS) EAA değeri (EAA_{τ}), birinci ve üçüncü dozdan sonra sırasıyla 66034 (19241) ve 40444 (N=1) U*saat/L'dir. Grup 2'de haftalık 2 mg/kg subkütan uygulama sonrasında, ortalama (SS) (EAA_{τ}), birinci ve üçüncü dozdan sonra sırasıyla 138595 (6958) ve 136109 (41875)'dur.

Tüm asfotaz alfa klinik çalışmalarından bildirilen farmakokinetik verileri popülasyon farmakokinetiği yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. Popülasyon farmakokinetiği analizi ile karakterize edilen farmakokinetik değişkenler, 1 gün ila 66 yaş aralığı, 28 mg/kg/hafta dozuna kadarki subkütan dozlar ve bir dizi hastalık başlangıç grubu ile genel hipofosfatazya hasta popülasyonunu yansıtmaktadır. Genel hasta popülasyonunun %25'i (15/60) başlangıç zamanında erişkindir (>18 yaş). Subkütan uygulama sonrasında mutlak biyoyararlanım ve emilim oranı sırasıyla 0,602 (%95 GA: 0,567, 0,638) veya %60,2 ve 0,572 (%95 GA: 0,338, 0,967)/gün veya %57,2 olarak hesaplanmıştır.

Dağılım:

70 kg (ve %95 GA) vücut ağırlığına sahip bir hasta için santral ve periferik dağılım hacmi tahmini değerleri sırasıyla 5,66 (2,76, 11,6) L ve 44,8 (33,2, 60,5) L'dir.

Biyotransformasyon:

Asfotaz alfa ile spesifik klinik olmayan metabolizma ve/veya atılım çalışmaları yapılmamıştır. Metabolizmanın beklenen sonucu, küçük peptitlere ve amino asitlere normal katabolik bozunma olduğundan, bu tür çalışmalar biyoteknolojik ürünler için gerekli

görülmemektedir. Asfotaz alfaya özgü bir klerens yolu varlığına dair kanıt tanımlanmamıştır. Asfotaz alfanın dispozisyonunun diğer Fc-füzyon proteinleri ile benzer şekilde genel mekanizmalar tarafından yönetilmesi muhtemeldir.

Eliminasyon:

70 kg (ve %95 GA) vücut ağırlığına sahip bir hasta için santral ve periferik klerens sırasıyla 15,8 (13,2, 18,9) L/gün ve 51,9 (44, 61,2) L/gün olarak hesaplanmıştır. Asfotaz alfa farmakokinetik maruziyetlerini etkileyen ekstrinsik faktörler formülasyona özgü aktivite ve toplam siyalik asit içeriğidir. Subkütan uygulama sonrasında ortalama \pm SS eliminasyon yarı ömrü $2,28 \pm 0,58$ gündür.

Pediyatrik başlangıçlı hipofosfatazyalı yetişkin hastalarda, haftada üç kez uygulanan 0,5, 2 ve 3 mg/kg dozlarda asfotaz alfanın farmakokinetiği, pediyatrik başlangıçlı hipofosfatazyalı pediyatrik hastalarda gözlenenle tutarlı olup, böylece pediyatrik başlangıçlı hipofosfatazyalı yetişkin hastaların tedavisinde haftada 6 mg/kg'lık onaylı dozu desteklemiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Popülasyon farmakokinetiği analizinin sonuçlarına dayanılarak, asfotaz alfanın 28 mg/kg/hafta subkütan dozlarına kadar doğrusal farmakokinetik sergilediği sonucuna varılmıştır. Bu model ile vücut ağırlığının asfotaz alfa klerensini ve dağılım hacmi parametrelerini etkilediği sonucuna varılmıştır. Farmakokinetik maruziyetlerin vücut ağırlığı ile artması beklenmektedir. İmmünojenisitenin asfotaz alfa farmakokinetiği üzerindeki etkisi, immünojenisitenin zamanla değişen özelliği nedeniyle zaman içinde değişkenlik göstermiştir ve genel olarak farmakokinetik maruziyetlerini %20'den az bir oranda azalttığı hesaplanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar üzerinde yürütülen klinik dışı güvenlilik testlerinde, herhangi bir dozda ya da uygulama yolunda vücut sistemine spesifik advers etki belirlenmemiştir.

Sıçanlarda 1 ila 180 mg/kg intravenöz uygulama dozlarında, geçici ve kendiğinden iyileşen, doza ve zamana bağımlı akut enjeksiyon reaksiyonları gözlenmiştir.

Asfotaz alfa maymunlarda 26 hafta boyunca 10 mg/kg'a varan günlük dozlarda subkütan uygulandığında ektopek kalsifikasyonlar ve enjeksiyon yeri reaksiyonları gözlenmiştir. Bu etkiler enjeksiyon yeri ile sınırlı kalmış ve kısmen ya da tamamen geri dönüşlü olmuştur.

İncelenen diğer dokuların herhangi birinde ektopek kalsifikasyon göstergesi gözlenmemiştir.

Preklinik veriler; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi veya üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisiteden oluşan konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak insanlara yönelik spesifik bir tehlike ortaya koymamaktadır. Bununla birlikte, intravenöz olarak 50 mg/kg/gün dozuna kadar asfotaz alfa uygulanan gebe tavşanların %75'inde anti-ilaç antikoru tespit edilmiştir ve bu da üreme toksisitesinin tespitini etkileyebilir.

Asfotaz alfanın genotoksik ve karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat
Sodyum fosfat monobazik monohidrat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay

23°C ile 27°C arası sıcaklıkta 3 saate kadar kimyasal ve fiziksel açıdan kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Çalkalamayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün ilk açılmasından sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Flip-off kapağı (polipropilen) bulunan tıpalı (bütül kauçuk) ve contalı (alüminyum) Tip I cam flakon.

Flakonun dolun hacmi 0,8 mL'dir.

Ambalaj büyüklüğü: 12 flakonluk kutular.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Her bir flakon sadece tek kullanımlıktır ve sadece bir kez delinmelidir. Flakonda kullanılmamış çözelti varsa imha edilmelidir.

STRENSIQ® steril ve tek kullanımlık enjektörler ve enjeksiyon iğneleri kullanılarak uygulanmalıdır. Enjektörler, reçete edilen dozun flakondan makul doğruluk ile çekilebilmesi için yeterince küçük hacimde olmalıdır. Aseptik bir teknik kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Alexion İlaç Ticaret Ltd. Şti.

İçerenköy Mahallesi Umut Sk.

Quick Tower Sitesi No: 10-12/73

Ataşehir/İstanbul

Tel: +90 216 251 70 00

Faks: +90 216 251 70 99

8. RUHSAT NUMARASI

2018/127

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.03.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ