▼ 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*.

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

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält 100 mg Asfotase alfa*.

Jede 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 (Injektion)
Klare, leicht opaleszierende oder opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche, wässrige Lösung; pH-Wert 7,4. Einige kleine transparente oder weiße Partikel können vorhanden sein.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen, 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 sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

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

Die empfohlene Höchstdosis von Asfotase alfa beträgt 6 mg/kg/Woche (siehe Abschnitt 5.1).

Nähere Einzelheiten sind der nachfolgenden Dosierungstabelle zu entnehmen.

Siehe Tabelle

Verpasste Dosis
Wenn eine Dosis Asfotase alfa verpasst wird, sollte nicht die doppelte Dosis injiziert werden, um die verpasste Dosis nachzuholen.

Spezielle Patientengruppen

Erwachsene Patienten
Die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Asfotase alfa wurde bei Hypophosphatasie-Patienten > 18 Jahren untersucht. Bei erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn der Hypophosphatasie (HPP) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Ältere Personen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Asfotase alfa bei älteren Patienten wurde nicht nachgewiesen. Es können daher keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Asfotase alfa bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht. Es können daher keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden.

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Asfotase alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Es können daher keine speziellen Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden.

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 sollte 1 ml nicht überschreiten. Wenn mehr als 1 ml erforderlich ist, können mehrere Injektionen gleichzeitig gegeben werden.
Strensiq sollte mit sterilen Einwegspritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden. Die Spritzen sollten ein ausreichend kleines Volumen haben, damit die verordnete Dosis

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 (× 2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (× 2)

möglichst exakt aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann.

Die Injektionsstellen sollten gewechselt und sorgfältig auf Anzeichen für mögliche Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten können sich die Injektionen nur 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

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anzeichen und Symptomen, die einer Anaphylaxie entsprechen, wurden bei Patienten berichtet, die mit Asfotase alfa behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Zu diesen Symptomen gehörten Atemnot, Erstickungsgefühl, periorbitales Ödem und Schwindel. Die Reaktionen traten innerhalb von Minuten nach subkutaner Verabreichung von Asfotase alfa auf und können auch bei Patienten vorkommen, die schon seit mehr als 1 Jahr behandelt werden. Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen waren Erbrechen, Übelkeit, Fieber, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Hauterythem, Hautausschlag, Juckreiz und orale Hypästhesie. Wenn diese Reaktionen auftreten, wird eine sofortige Unterbrechung der Strensiq-Therapie empfohlen und entsprechende medizinische Maßnahmen sollten eingeleitet werden. Die geltenden medizinischen Standards für die Notfallbehandlung sollten beachtet werden.

Nach einer schweren Reaktion sind Nutzen und Risiken einer erneuten Verabreichung von Asfotase alfa im Einzelfall individuell abzuwägen. Dabei sollten auch andere Faktoren berücksichtigt werden , die zum Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion beitragen können, wie z. B. eine gleichzeitig vorliegende Infektion und/oder eine Antibiotika-Therapie. Wenn entschieden wird, das Arzneimittel erneut zu verabreichen, sollte die erneute Anwendung unter ärztlicher Aufsicht erfolgen und es sollte eine angemessene medikamentöse Vorbehandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten sollten auf wiederkehrende Anzeichen und Symptome einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion überwacht 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, sofern 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, Schmerz, 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). Ein Wechsel der Injektionsstellen kann helfen solche Reaktionen zu minimieren.
Die Verabreichung von Strensiq sollte bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen auf die Injektion zeigt, unterbrochen und eine geeignete medizinische Therapie durchgeführt werden.

Lipodystrophie

Lokale Lipodystrophie, einschließlich Lipoatrophie und Lipohypertrophie, an der Injektionsstelle, die nach einigen Monaten auftraten, wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Asfotase alfa behandelt wurden, beoabachtet (siehe Abschnitt 4.8). Den Patienten wird geraten, die richtige Injektionstechnik zu beachten und die Injektionsstellen zu wechseln (siehe Abschnitt 4.2).

Kraniosynostose

In klinischen Studien mit Asfotase alfa wurden Kraniosynostosen (in Verbindung mit einer intrakraniellen Druckerhöhung) einschließlich der Verschlechterung einer vorbestehenden Kraniosynostose und dem Auftreten einer Arnold-Chiari-Malformation, als unerwünschte Ereignisse bei Hypophosphatasie-Patienten < 5 Jahren berichtet. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Strensiq und dem Fortschreiten der Kraniosynostose herzustellen. In der veröffentlichten Fachliteratur ist die Kraniosynostose als eine Manifestation der Hypophosphatasie dokumentiert. Sie trat bei 61,3 % der Patienten zwischen der Geburt und dem 5. Lebensjahr in einer Studie zum natürlichen Verlauf von unbehandelter Hypophosphatasie bei Patienten mit Erkrankungsbeginn im Säuglingsalter 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 eines Papillenödems) und eine prompte Intervention bei einer intrakraniellen Druckerhöhung empfohlen.

Ektope Kalzifizierung

In klinischen Studien mit Asfotase alfa wurden bei Patienten mit Hypophosphatasie ophthalmische (konjunktivale und korneale) Kalzifizierungen sowie Nephrokalzinosen beobachtet. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Asfotase alfa und einer ektopen Kalzifizierung herzustellen. In der Fachliteratur sind ophthalmische (konjunktivale und korneale) Kalzifizierung und Nephrokalzinose als Manifestationen der Hypophosphatasie beschrieben. Nephrokalzinose trat in einer Studie zum natürlichen Verlauf unbehandelter infantiler Hypophosphatasie bei 51,6 % der Patienten zwischen der Geburt und dem 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 kann der Parathormon-Spiegel im Serum unter der Behandlung mit Asfotase alfa ansteigen, insbesondere während der ersten 12 Behandlungswochen. Es wird empfohlen, den Parathormon-Spiegel im Serum und die Kalziumkonzentration 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 empfohlen.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Asfotase alfa durchgeführt. Aufgrund der Struktur und Pharmakokinetik ist es unwahrscheinlich, dass Asfotase alfa den Cytochrom P-450-abhängigen Stoffwechsel beeinflusst.

Asfotase alfa enthält eine katalytische Domäne der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Die Anwendung von Asfotase alfa beeinflusst die Routinemessungen der alkalischen Phosphatase durch Kliniklabore und führt zu Messwerten der alkalischen Phosphatase-Aktivität im Serum von mehreren tausend Einheiten pro Liter. Die Ergebnisse der Asfotase-alfa-Aktivität dürfen aufgrund der unterschiedlichen Enzymeigenschaften nicht auf die gleiche Weise interpretiert werden wie die Werte für die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum.

Alkalische Phosphatase (AP) wird in vielen routinemäßigen Labortests als Nachweisreagenz verwendet. Wenn Asfotase alfa in Laborproben enthalten ist, könnten daraus 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 unzureichende Daten über die 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 auf einen Transport von Asfotase alfa durch die Plazentaschranke hinweist. 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 unzureichende Informationen über die Ausscheidung von Asfotase alfa in die Muttermilch. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.
Es muss entschieden werden, ob das Stillen beendet oder die Behandlung mit Asfotase alfa unterbrochen/abgesetzt wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden müssen.

Fertilität

Die durchgeführten präklinischen Fertilitätsstudien ergaben keinen Hinweis auf eine Auswirkung auf die Fertilität und embryofetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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 (74 %). Es liegen Meldungen über einige wenige Fälle von anaphylaktoiden Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen vor.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Asfotase alfa sind nach Systemorganklassen mit den bevorzugten Begriffen und ihrer Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (wie z. B. Atrophie an der Injektionsstelle, Abszess, Erythem, Hautverfärbung, Schmerz, Pruritus, Macula, Schwellung, Kontusion, Blaue Flecken, Lipodystrophie (Fettgewebeatrophie oder Lipohypertrophie), Induration, Reaktion, Knötchen, Ausschlag, Papeln, Hämatom, Entzündung, Urtikaria, Kalzifizierung, Wärme, Blutung, Zellulitis, Narbe, Raumforderungen, Extravasation, Exfoliation und Bläschen) 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. Bei der Mehrheit der Patienten, bei denen im Rahmen der klinischen Studien eine Reaktion an der Injektionsstelle auftrat, erschien diese das erste Mal innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung mit Asfotase alfa. Bei einigen Patienten kam es bis zu einem oder mehreren Jahren nach Beginn der Asfotase alfa-Behandlung weiterhin zu Reaktionen an der Injektionsstelle.

Ein Patient schied aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion der Injektionsstelle aus der Studie aus.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen sind Erythem/Rötung, Pyrexie/Fieber, Ausschlag, Pruritus, Reizbarkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz, Schüttelfrost, orale Hypoästhesie, Kopfschmerzen, Flush, 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 Schwierigkeiten beim Atmen, Gefühl des Erstickens, Periorbitalödem und Schwindelgefühl verbunden waren.

Immunogenität

Die Möglichkeit von Immunogenität ist gegeben. Von den 109 in die klinischen Prüfungen eingeschlossenen Hypophosphatasie-Patienten, für die der Antikörper-Status nach der Eingangsuntersuchung vorlag, 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 Antikörperreaktion (mit

Tabelle 1: Aus klinischen Prüfungen an Hypophosphatasie-Patienten gemeldete Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklassen	Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Zellulitis an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Erhöhte Neigung zu blauen Flecken
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktoide Reaktionen Überempfindlichkeit[2]
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 Unterhautgewebes	Sehr häufig	Erythem
	Häufig	Hautverfärbung Hauterkrankung (gespannte Haut)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerz in einer Extremität
	Häufig	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nephrolithiasis
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.*

oder ohne Auftreten von neutralisierenden Antikörpern) war zeitlich variabel. 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 die klinische Wirksamkeit beeinflussen könnte.

In den klinischen Prüfungen wurde kein Trend unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit dem Antikörperstatus beobachtet. Einige Patienten, bei denen Antikörper gegen das Arzneimittel nachgewiesen wurden, zeigten Reaktionen an der Injektionsstelle und/oder eine Überempfindlichkeit. Es bestand aber im Verlauf der Studien kein einheitlicher Trend bei der Häufigkeit dieser Reaktionen zwischen Patienten, die jemals Antikörper gegen das Arzneimittel entwickelten und Patienten, die über den gesamten Studienverlauf einen negativen Antikörpernachweis hatten.

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: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Asfotase alfa vor. Die in klinischen Studien verwendete Höchstdosis von Asfotase alfa beträgt 28 mg/kg/Woche. In klinischen Studien wurde keine dosisabhängige Toxizität oder Änderung des Sicherheitsprofils beobachtet. Daher ließ sich keine bestimmte Überdosierungsgrenze definieren. 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.

Wirkmechanismus

Asfotase alfa ist das humane, rekombinante, gewebeunspezifische, alkalische Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein. Asfotase alfa ist ein lösliches Glykoprotein, das zwei identische Polypeptidketten mit einer Länge von jeweils 726 Aminosäuren umfasst und aus (i) der katalytischen Domäne der humanen gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase, (ii) der humanen Immunglobulin-G1-Fc-Domäne und (iii) einer Deca-Aspartat-Peptid-Domäne besteht.

Hypophosphatasie ist eine seltene, schwere und potenziell tödlich verlaufende, genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine oder mehrere *Loss-of-function*-Mutationen in dem für die gewebeunspezifische alkalische Phosphatase codierenden Gen verursacht wird. Dies führt zu einer Störung der Knochenmineralisierung, die mit anderen klinischen Manifestationen wie eingeschränkter Mobilität und respiratorischen Komplikationen einhergeht. Indem Asfotase alfa die mangelnde Aktivität der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase ersetzt, fördert es die Mineralisierung des Skeletts bei Patienten mit Hypophosphatasie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war eine offene, randomisierte Studie. Dreizehn Patienten wurden in die Studie aufgenommen, 12 schlossen 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, 9 Patienten wurden während der Studie zwischen 13 und 17 Jahre alt.
Die Studie verwendete historische Kontrollen aus denselben Prüfzentren wie die Patienten, die Asfotase alfa erhielten und nach einem vergleichbaren klinischen Behandlungsprotokoll behandelt worden waren.

Wirkungen von Asfotase alfa auf das radiologische Erscheinungsbild
Geschulte Radiologen beurteilten Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Knie der Patienten vor und nach der Ausgangsuntersuchung auf folgende Anzeichen: 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 wurden dann anhand der „*Radiographic Global Impression of Change*“ Skala (radiographischer globaler Eindruck der Veränderung) wie folgt bewertet: –3 = starke Verschlechterung, –2 = moderate 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, erreichten in den ersten 6 Monaten der Behandlung Scores von + 2 oder + 3 , die bei fortgesetzter Behandlung erhalten blieben. Die historischen Kontrollen zeigten keine Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

Knochenbiopsie
Vor der Entnahme einer Knochenbiopsie wurde Tetrazyklin zur Knochenmarkierung in zwei 3-tägigen Behandlungszyklen (im Abstand von jeweils 14 Tagen) gegeben. Die Knochenbiopsien wurden nach einem Standardverfahren transiliakal am Beckenkamm entnommen. Zur histologischen Analyse der Biopsien wurde die *Osteomeasure Software* (Osteometrics, USA) verwendet. Bei der Wahl der Nomenklatur, Symbole und Einheiten wurden die Empfehlungen der *American Society for Bone and Mineral Research* (Amerikanische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel) zugrunde gelegt.
Bei 10 Patienten des Per-Protokoll-Kollektivs (schließt die Patienten aus, die zwischen der Ausgangsuntersuchung und Woche 24 orales Vitamin-D erhielten), die sich vor und nach der Behandlung mit Asfotase alfa einer Biopsie des Beckenkamms 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.
11/13 Patienten, die Asfotase alfa erhielten, zeigten 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 zeigte kein diesbezügliches sichtbares Aufholwachstum und für 1 Patienten lagen nicht genügend Daten für eine Beurteilung vor. Die Entwicklung durch die Tanner-Pubertätsstadien schien angemessen.
Während des Beobachtungszeitraums der historischen Kontrollgruppe 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 zusätzlich orale Vitamin D Präparate (siehe Abschnitte 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 eingeschlossen, von denen 10 die Verlängerungsstudie eintraten und 9 die Verlängerungsstudie 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 zu Behand-

lungsbeginn im Rahmen der Studie lag zwischen 0,5 und 35 Monaten.
7/11 Patienten des kompletten Analysekollektivs erzielten nach 24 Wochen *Radiographic Global Impression of Change*-Scores von + 2 verglichen mit Röntgenaufnahmen zu Studienbeginn. Die Besserung des Schweregrades der Rachitis (gemessen mittels RGI-C-Skala) blieb im Rahmen der Anschlussbehandlung über mindestens 72 Monate bestehen (einschließlich mindestens 84 Monate bei 4 Patienten).
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) betrugen die medianen Verbesserungen des Z-Scores gegenüber dem Ausgangswert 1,93 für das Längen-/Größenwachstum und 2,43 für das Körpergewicht. Schwankungen der Größenzunahme waren erkennbar, was möglicherweise auf die schwerere Erkrankung und die höhere Morbiditätsrate bei diesen jüngeren Patienten zurückzuführen ist.

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 auf der Ratingskala *Radiographic 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 in höhere Perzentilen in den CDC-Wachstumsdiagrammen im zeitlichen Verlauf. 40/69 Patienten bzw. 32/69 Patienten zeigten kein sichtbares Aufholwachstum bei Körpergröße 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 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. Das Alter bei Einschluss in die Studie lag 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 entweder als Teil einer Kontrollgruppe oder vor und nach der Gabe von Asfotase Alfa eine transiliakale Beckenkammbiopsie vorgenommen. 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 Form der Hypophosphatasie lässt auf eine hohe Mortalität schließen, wenn eine Atemunterstützung erforderlich ist.

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 subkutan 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 (AUCτ) 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) AUCτ 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 popu-

lationspharmakokinetischen Analyse charakterisierten pharmakokinetischen Parameter repräsentieren die Gesamtpopulation der Hypophosphatasie-Patienten mit einem Altersbereich von 1 Tag bis 66 Jahren, subkutanen Dosen von bis zu 28 mg/kg/Woche und unterschiedlichen Kohorten je nach Krankheitsausbruch. Zu Studienbeginn waren 25 % (15 von 60) des gesamten Patientenkollektivs Erwachsene (> 18 Jahre). Die absolute Bioverfügbarkeit und Resorptionsrate nach subkutaner Gabe wurden auf 0,602 (95 % KI: 0,567; 0,638) oder 60,2 % bzw. 0,572 (95 % KI: 0,338; 0,967)/Tag oder 57,2 % geschätzt. Die Schätzungen des zentralen und peripheren Verteilungsvolumens für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (mit 95 % KI) betrugen 5,66 (2,76; 11,6) l bzw. 44,8 (33,2; 60,5) l. Die Schätzungen für die zentrale und periphere Clearance für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (mit 95 % KI) betrugen 15,8 (13,2; 18,9) l/Tag bzw. 51,9 (44,0; 61,2) l/Tag. Extrinsische Faktoren mit einem Einfluss auf die pharmakokinetische Exposition von Asfotase alfa waren die für die Formulierung spezifische Aktivität und der Gesamtgehalt an Sialinsäure. Die durchschnittliche (± SD) Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Anwendung betrug 2,28 ± 0,58 Tage.
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 oder Anwendungsart körperbezogene unerwünschte Wirkungen 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 kein besonderes Risiko 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 nachgewiesen, die die Erkennung der Reproduktionstoxizität beeinflussen könnten.

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 H_2O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

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 nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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 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 sollte nur einmal durchstochen werden. Nicht verwendete Lösung in der Durchstechflasche sollte entsorgt werden.

Strensiq sollte mit sterilen Einwegspritzen und Injektionsnadeln appliziert werden. Das Spritzenvolumen sollte ein so kleines Volumen haben, dass die verordnete Dosis möglichst genau aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann. Es sollte eine aseptische Technik angwendet werden.

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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

02.2026

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt