

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Стрензик, 40 мг/мл, раствор для подкожного введения

Стрензик, 100 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: асфотаза альфа*.

Стрензик, 40 мг/мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 40 мг асфотазы альфа.

Каждый флакон объемом 0,3 мл содержит 12 мг асфотазы альфа.

Каждый флакон объемом 0,45 мл содержит 18 мг асфотазы альфа.

Каждый флакон объемом 0,7 мл содержит 28 мг асфотазы альфа.

Каждый флакон объемом 1,0 мл содержит 40 мг асфотазы альфа.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Стрензик, 100 мг/мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 100 мг асфотазы альфа.

Каждый флакон объемом 0,8 мл содержит 80 мг асфотазы альфа.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

*Производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток яичника китайского хомяка (CHO) млекопитающих.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Бесцветная или желтоватая, прозрачная, слегка опалесцирующая или опалесцирующая жидкость, возможно наличие нескольких небольших полупрозрачных или белых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Стрензик показан для длительной заместительной ферментной терапии пациентов с гипофосфатазией (ГФФ), манифестирующей в детском возрасте, с целью купирования костных проявлений ГФФ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Стрензик назначает врач, имеющий опыт терапии пациентов с метаболическими расстройствами или заболеваниями костей.

Режим дозирования

Рекомендованный режим дозирования препарата: 2 мг/кг асфотазы альфа подкожно 3 раза в неделю либо 1 мг/кг асфотазы альфа подкожно 6 раз в неделю.

Максимальная рекомендованная доза асфотазы альфа составляет 6 мг/кг массы тела/неделю (см. раздел 5.1).

Более подробная информация представлена в таблице дозирования ниже.

Масса тела (кг)	При введении 3 раза в неделю			При введении 6 раз в неделю		
	Вводи- мая доза	Вводи- мый объем	Используй- мый флакон с объемом препарата	Вводи- мая доза	Вводи- мый объем	Используй- мый флакон с объемом препарата
3	6 мг	0,15 мл	0,30 мл			
4	8 мг	0,20 мл	0,30 мл			
5	10 мг	0,25 мл	0,30 мл			
6	12 мг	0,30 мл	0,30 мл	6 мг	0,15 мл	0,30 мл
7	14 мг	0,35 мл	0,45 мл	7 мг	0,18 мл	0,30 мл
8	16 мг	0,40 мл	0,45 мл	8 мг	0,20 мл	0,30 мл
9	18 мг	0,45 мл	0,45 мл	9 мг	0,23 мл	0,30 мл
10	20 мг	0,50 мл	0,70 мл	10 мг	0,25 мл	0,30 мл
11	22 мг	0,55 мл	0,70 мл	11 мг	0,28 мл	0,30 мл
12	24 мг	0,60 мл	0,70 мл	12 мг	0,30 мл	0,30 мл
13	26 мг	0,65 мл	0,70 мл	13 мг	0,33 мл	0,45 мл
14	28 мг	0,70 мл	0,70 мл	14 мг	0,35 мл	0,45 мл
15	30 мг	0,75 мл	1,00 мл	15 мг	0,38 мл	0,45 мл
16	32 мг	0,80 мл	1,00 мл	16 мг	0,40 мл	0,45 мл
17	34 мг	0,85 мл	1,00 мл	17 мг	0,43 мл	0,45 мл

18	36 мг	0,90 мл	1,00 мл	18 мг	0,45 мл	0,45 мл
19	38 мг	0,95 мл	1,00 мл	19 мг	0,48 мл	0,70 мл
20	40 мг	1,00 мл	1,00 мл	20 мг	0,50 мл	0,70 мл
25	50 мг	0,50 мл	0,80 мл	25 мг	0,63 мл	0,70 мл
30	60 мг	0,60 мл	0,80 мл	30 мг	0,75 мл	1,00 мл
35	70 мг	0,70 мл	0,80 мл	35 мг	0,88 мл	1,00 мл
40	80 мг	0,80 мл	0,80 мл	40 мг	1,00 мл	1,00 мл
50				50 мг	0,50 мл	0,80 мл
60				60 мг	0,60 мл	0,80 мл
70				70 мг	0,70 мл	0,80 мл
80				80 мг	0,80 мл	0,80 мл
90				90 мг	0,90 мл	0,80 мл (×2)
100				100 мг	1,00 мл	0,80 мл (×2)

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы асфотазы альфа, не следует вводить двойную дозу для восполнения пропущенной.

Особые группы пациентов

Взрослые пациенты

Фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность асфотазы альфа изучали у пациентов с ГФФ старше 18 лет. Коррекции дозы у взрослых пациентов с манифестацией ГФФ в детском возрасте не требуется (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность асфотазы альфа у пожилых пациентов не установлены. Конкретные рекомендации по режиму дозирования препарата Стрензик отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность и эффективность асфотазы альфа у пациентов с нарушением функции почек не изучались. Конкретные рекомендации по режиму дозирования препарата Стрензик отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность асфотазы альфа у пациентов с нарушением функции печени не изучались. Конкретные рекомендации по режиму дозирования препарата Стрензик отсутствуют.

Способ применения

Препарат Стрензик предназначен исключительно для подкожного введения.

Не предназначен для внутривенного и внутримышечного введения.

Максимальный объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. При необходимости введения объема более 1 мл допускается введение нескольких инъекций в одно и то же время.

Препарат Стрензик следует вводить с применением стерильных одноразовых шприцев и игл для инъекций.

Шприцы должны иметь достаточно малый объем, позволяющий с достаточной степенью точности набрать из флакона необходимую дозу препарата.

Места введения инъекций следует чередовать и тщательно контролировать на предмет возникновения проявлений потенциальных реакций (см. раздел 4.4).

Пациенты могут самостоятельно вводить препарат только в том случае, если они прошли обучение технике проведения инъекции. Указания по подготовке лекарственного препарата для введения представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к асфотазе альфа и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности у пациентов, получавших терапию асфотазой альфа, включая симптомы, свойственные анафилаксии. К таким симптомам относились затрудненное дыхание, ощущение удушья, периорбитальный отек и головокружение. Реакции возникали через несколько минут после подкожного введения препарата и могут возникать у пациентов, получавших лечение более 1 года. К другим реакциям гиперчувствительности относятся рвота, тошнота, лихорадка, головная боль, гиперемия, раздражительность, озноб, кожная эритема, сыпь, зуд и гипестезия ротовой полости. При возникновении реакции гиперчувствительности рекомендуется немедленное прекращение лечения и назначение соответствующей медикаментозной терапии. Следует соблюдать актуальные медицинские стандарты оказания неотложной помощи.

При необходимости повторного введения препарата пациенту после серьезной реакции гиперчувствительности, необходимо оценить риск и пользу от применения препарата,

принимая во внимание другие факторы, которые могут влиять на развитие реакции гиперчувствительности, такие как сопутствующая инфекция и/или применение антибиотиков. Если принято решение о повторном применении препарата, повторное введение должно производиться под наблюдением врача и при использовании превентивных мер по предотвращению гиперчувствительности. За пациентом необходимо наблюдение на предмет повторного появления симптомов тяжелой реакции гиперчувствительности. Решение о необходимости наблюдения при последующих введениях препарата и о необходимости оказания неотложной помощи на дому принимает лечащий врач.

Повторное назначение противопоказано при наличии тяжелых или потенциально жизнеугрожающих неконтролируемых реакций гиперчувствительности.

Реакции в месте введения

При введении асфотазы альфа могут возникать локальные реакции в месте введения (в том числе, эритема, сыпь, изменение цвета кожи, зуд, болевые ощущения, папулезные и узелковые высыпания, атрофия); под этим термином понимают любые нежелательные реакции, имеющие отношение к инъекции и возникающие во время инъекции или до окончания дня, во время которого была проведена инъекция препарата. Для снижения частоты данных реакций следует чередовать места инъекции. При возникновении у любого из пациентов тяжелой инъекционной реакции применение препарата Стрензик должно быть прекращено и назначена соответствующая терапия.

Липодистрофия

В клинических исследованиях были отмечены случаи локализованной липодистрофии, в том числе липоатрофии и липогипертрофии, в местах введения спустя несколько месяцев после начала терапии препаратом Стрензик. Пациентам рекомендуется строго следовать технике правильного выполнения инъекций и чередовать места введения.

Краниосиностоз

В клинических исследованиях асфотазы альфа краниосиностоз (связанный с повышением внутричерепного давления), в том числе ухудшение уже существующего краниосиностоза и возникновение мальформации Арнольда-Киари, регистрировался как нежелательное явление при ГФФ у пациентов в возрасте младше 5 лет. Данных, на основании которых можно было бы установить причинно-следственную связь между фармакологическим

действием препарата Стрензик и прогрессированием краниосиностоза, недостаточно.

Краниосиностоз как проявление ГФФ описан в опубликованных литературных источниках и был отмечен у 61,3 % пациентов с инфантильной ГФФ в возрасте младше 5 лет, не получавших лечения, в исследовании естественной динамики этого заболевания.

Краниосиностоз может привести к повышенному внутричерепному давлению. Пациентам с ГФФ в возрасте до 5 лет рекомендуется периодическое наблюдение (включая исследование глазного дна на предмет проявлений отека диска зрительного нерва) и незамедлительное вмешательство при повышенном внутричерепном давлении.

Эктопическая кальцификация

В клинических исследованиях асфотазы альфа у пациентов с ГФФ отмечали кальцификацию тканей глаз (конъюнктивы и роговицы) и нефрокальциноз. Данных, на основании которых можно было бы установить причинно-следственную связь между экспозицией препарата Стрензик и эктопической кальцификацией, недостаточно. Кальцификация тканей глаз (конъюнктивы и роговицы) и нефрокальциноз, как проявления ГФФ, описаны в опубликованных литературных источниках. Нефрокальциноз отмечали у 51,6 % пациентов с инфантильной ГФФ в возрасте до 5 лет, не получавших лечения, в исследовании естественной динамики этого заболевания. Пациентам с ГФФ рекомендовано периодическое офтальмологическое обследование и ультразвуковое исследование почек.

Концентрация паратгормона и кальция в плазме крови

У пациентов с ГФФ при применении асфотазы альфа может увеличиваться концентрация паратгормона в плазме крови, особенно на протяжении первых 12 недель терапии. У пациентов, получающих терапию асфотазой альфа, рекомендуется контролировать концентрацию паратгормона и кальция в плазме крови. Может понадобиться дополнительное применение препаратов кальция и перорального витамина D.

Непропорциональный прирост массы тела

У пациентов может иметь место непропорциональный прирост массы тела. Рекомендуется назначение индивидуальной диеты.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований взаимодействий с асфотазой альфа не проводилось. Основываясь на структуре и фармакокинетике, влияние асфотазы альфа на метаболизм, связанный с системой цитохрома Р-450, является маловероятным.

Асфотаза альфа содержит каталитический домен тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ). При введении асфотазы альфа определение активности ЩФ рутинными лабораторными методами не представляется возможным в связи с многократно завышенными результатами. Активность асфотазы альфа не следует интерпретировать по значениям активности ЩФ, поскольку активность ЩФ характеризуется различиями ферментных характеристик.

ЩФ применяют во многих стандартных лабораторных анализах в качестве реактива для детекции. При наличии асфотазы альфа в клинических лабораторных образцах измеряемые значения ЩФ могут значительно отклоняться от нормы. Лечащему врачу следует заблаговременно оповестить исследовательскую лабораторию, что пациент получает лечение препаратом, меняющим уровень активности ЩФ. Для пациентов, получающих лечение препаратом Стрензик, возможно применение альтернативных методов анализа (т.е. систем, не основанных на ЩФ-конъюгированной системе детекции).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Использование эффективных средств контрацепции должно быть предусмотрено для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

Беременность

Какие-либо данные в отношении применения асфотазы альфа беременными женщинами отсутствуют. После повторных подкожных введений асфотазы альфа беременным мышам в диапазоне терапевтической дозы ($> 0,5$ мг/кг) отмечались количественно определяемые концентрации асфотазы альфа в тканях плодов, что свидетельствует о проникновении асфотазы альфа через плацентарный барьер. Данные исследований репродуктивной токсичности у животных недостаточны. Применение асфотазы альфа не рекомендуется во время беременности.

Лактация

Данных о проникновении асфотазы альфа в грудное молоко человека недостаточно. Не может быть исключен риск для новорожденного/ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Следует принять решение по прекращению грудного вскармливания либо прекратить терапию асфотазой альфа с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и необходимости терапии для женщины.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Стрензик не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Вспомогательные данные по безопасности характеризуют воздействие у 112 пациентов с ГФФ с началом в перинатальном/младенческом возрасте ($n = 89$), детской ($n = 22$) и взрослой ($n = 1$) (возраст на момент включения в исследования: от 1 дня до 66,5 лет), получавших лечение асфотазой альфа; длительность лечения варьировала от 1 дня до 391,9 недель (7,5 лет). Самыми распространенными нежелательными реакциями были реакции в месте введения (74 %). В ходе клинического исследования было получено несколько сообщений об анафилактоидных реакциях/реакциях гиперчувствительности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные о нежелательных реакциях при применении асфотазы альфа, наблюдавшиеся в рамках клинических исследований, представлены в соответствии с системно-органными классами (MedDRA) и частотой возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях у пациентов с ГФФ (возраст от 1 дня до 66,5 лет, длительность лечения от 1 дня до 391 недели (7,5 лет))

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	Постинъекционный целлюлит

Системно-органный класс	Категория частоты	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Повышенная склонность к образованию кровоподтеков
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Анафилактические реакции, гиперчувствительность ²
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипокальциемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Часто	«Приливы»
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Гипестезия ротовой полости Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Эритема
	Часто	Обесцвечивание кожи, включая гипопигментацию Нарушение со стороны кожи («стрии»)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Мочекаменная болезнь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Боль в конечности
	Часто	Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Реакции в месте инъекции ¹ Лихорадка Раздражительность
	Часто	Озноб
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Очень часто	Гематома
	Часто	Рубец

¹ Предпочтительные термины, рассматриваемые как реакции в месте инъекции, представлены в разделе ниже.

² Предпочтительные термины, рассматриваемые как гиперчувствительность, представлены в разделе ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте введения

Реакции в месте инъекции (включая атрофию в месте инъекции, абсцесс, эритему, изменение цвета, боль, зуд, пятно, отек, ушиб, синяк, липодистрофию (липоатрофия или липогипертрофия), уплотнение, реакцию, узелок, сыпь, папулу, гематому, воспаление, крапивницу, кальциноз, локальное повышение температуры, кровоизлияние, флегмону, рубец, новообразование, экстравазацию, отшелушивание и пузырьки) являются наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдаемыми примерно у 74 % пациентов в клинических исследованиях. Большинство реакций в месте введения имели легкую степень тяжести и разрешались самостоятельно; больше чем в 99 % случаев были отмечены как несерьезные. Во время клинических исследований большинство нежелательных реакций в месте инъекции появились в течение первых 12 недель терапии асфотазой альфа, у некоторых пациентов реакции в месте инъекции продолжали наблюдаться до 1 года или в течение нескольких лет после начала лечения.

Один пациент выбыл из исследования из-за реакций гиперчувствительности в месте инъекции.

Гиперчувствительность

Реакции гиперчувствительности включают эритему/покраснение, пиретическую реакцию/лихорадку, сыпь, зуд, раздражительность, тошноту, рвоту, болевые ощущения, дрожь/озноб, гипестезию ротовой полости, головную боль, гиперемию, тахикардию, кашель, а также симптомы, соответствующие анафилаксии. Было также получено несколько сообщений об анафилактоидных реакциях/реакциях повышенной чувствительности, для которых были характерны следующие симптомы: затрудненное дыхание, ощущение удушья, периорбитальный отек и головокружение.

Иммуногенность

Препарат обладает потенциальной иммуногенностью. Из 109 пациентов с ГФФ, участвовавших в клинических исследованиях и для которых имелись данные о содержании антител после исходной временной точки, у 97 (89,0 %) после начала лечения препаратом Стрензик в различные моменты времени было выявлено наличие антител к лекарственному препарату. Из этих 97 пациентов у 55 (56,7 %) в различные моменты времени после исходной временной точки также было отмечено наличие нейтрализующих антител. Появление антител к препарату (нейтрализующих и ненейтрализующих) отмечали в

различное время с начала лечения. В клинических исследованиях появление в организме антител не оказывало видимого влияния на клиническую эффективность или безопасность. Данные пострегистрационных исследований позволяют предположить, что появление в организме антител может повлиять на клиническую эффективность.

В клинических исследованиях тенденций в отношении нежелательных явлений в зависимости от статуса антител не отмечали. У некоторых пациентов было выявлено присутствие антител к лекарственному препарату на фоне реакций в месте введения и/или повышенной чувствительности, однако у пациентов со статусами антител к лекарственному препарату (АЛА) от стабильно положительного до стабильно отрицательного частота возникновения этих реакций с течением времени не демонстрировала постоянной тенденции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союз.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (499) 578 06 70, +7 (499) 578 02 20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Опыт передозировки асфотазы альфа ограничен. Максимальная доза асфотазы альфа, используемая в клинических исследованиях, составляла 28 мг/кг/неделю. В клинических исследованиях не наблюдалось дозозависимой токсичности или изменения профиля безопасности. Таким образом, уровень передозировки не определен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ; ферменты.

Код АТХ: A16AB13.

Механизм действия

Асфотаза альфа представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы, экспрессирующийся в модифицированной культуре клеток яичника китайского хомячка. Асфотаза альфа – растворимый гликопротеин из двух цепочек по 726 аминокислот, включающий в себя: (1) каталитический домен человеческой тканенеспецифической щелочной фосфатазы; (2) Fc-домен человеческого иммуноглобулина G1; (3) дека-аспартатный пептидный домен (D10). Асфотаза альфа улучшает минерализацию скелета у пациентов с ГФФ.

Фармакодинамические эффекты

Фармакологическая активность препарата определяется активностью фермента асфотазы альфа.

ГФФ – редкое тяжелое потенциально смертельное наследственное заболевание, причиной которого является одна или несколько мутаций с утратой функции гена, кодирующего неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы. Для ГФФ характерен широкий спектр проявлений в костной ткани, в том числе рахит/остеомалиция, изменение метаболизма кальция и фосфата, нарушение роста и подвижности, дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких, а также витамин B6-зависимые судороги.

Асфотаза альфа применяется как патогенетическое лечение ГФФ в качестве длительной заместительной ферментной терапии. Устранение дефицита активности щелочной

фосфатазы за счет замещения дефектного фермента предотвращает нарушения минерализации скелета и способствует восстановлению этого процесса.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование ENB-006-09/ENB-008-10

Исследование ENB-006-09/ENB-008-10 было открытым и рандомизированным, в котором участвовали 13 пациентов. К моменту завершения исследования медиана длительности лечения пациентов превышала 76 месяцев (6,3 лет; от 1 до 79 месяцев). У 5 исследуемых пациентов симптомы ГФФ были впервые выявлены в возрасте до 6 месяцев, а у 8 – после 6 месяцев. Возраст на момент включения в исследование составлял от 6 до 12 лет, по завершении исследования – от 10 до 18 лет; 9 пациентам к моменту окончания исследования исполнилось от 13 до 17 лет.

Оценка эффективности асфотазы альфа по результатам рентгеновского исследования

Выявленные отклонения рентгенограммы от исходных значений оценивали с применением шкалы общей оценки рентгенографических изменений, по следующим баллам: -3 = тяжелое ухудшение, -2 = умеренное ухудшение, -1 = минимальное ухудшение, 0 = без изменений, +1 = минимальное излечение, +2 = значительное излечение, +3 = (практически) полное излечение. Большинство пациентов, получавших асфотазу альфа, в течение первых 6 месяцев лечения достигли баллов +2 и +3, и в ходе последующего лечения эти значения оставались стабильными. Значения у исторических контрольных пациентов с течением времени не изменялись.

Биопсия костной ткани

Перед взятием биоптата костной ткани пациентам вводили тетрациклин в качестве метки для костной ткани в виде двух 3-дневных курсов (с интервалом в 14 дней). Биоптат костной ткани из подвздошного гребня получали с применением стандартной методики. У 10 пациентов в популяции согласно протоколу (за исключением пациентов, получавших перорально витамин D от исходной временной точки до недели 24), прошедших биопсию из подвздошного гребня до и после введения асфотазы альфа:

- среднее (SD) значение толщины остеоида составило 12,8 (3,5) мкм в исходной временной точке и 9,5 (5,1) мкм к неделе 24;
- среднее (SD) значение отношения объема остеоида / объема костной ткани составило 11,8 (5,9) % в исходной временной точке и 8,6 (7,2) % к неделе 24;

- среднее (SD) значение времени задержки минерализации составило 93 (70) дней в исходной временной точке и 119 (225) дней к неделе 24.

Рост

Из пациентов, получавших асфотазу альфа, у 11 из 13 наблюдали устойчивое и явное догоняющее увеличение темпов роста, у 1 из 13 не наблюдали явного догоняющего увеличения темпов роста, а у 1 пациента не было собрано достаточно данных для определенного заключения.

За временной период наблюдения исторических контрольных пациентов у 1 из 16 наблюдали явное догоняющее увеличение роста, у 12 из 16 не наблюдали явного догоняющего увеличения роста, а данные 3 из 16 пациентов не позволяли сделать окончательного вывода.

Некоторым пациентам в ходе исследования требовался витамин D для приема внутрь.

Исследование ENB-002-08/ENB-003-08

Исследование ENB-002-08/ENB-003-08 было открытым, нерандомизированным и неконтролируемым. В исходном исследовании участвовали 11 пациентов; 10 были включены в дополнительное исследование, 9 из них завершили дополнительное исследование. К моменту завершения исследования медиана длительности лечения пациентов превышала 79 месяцев (6,6 лет; от 1 до > 84 месяцев). ГФФ у всех пациентов началась в возрасте до 6 месяцев. Возраст начала лечения в исследовании – от 0,5 месяцев до 35 месяцев.

При полном анализе данных у 7 из 11 пациентов изменение балла по шкале общей оценки рентгенографических изменений составило +2 на неделе 24 в сравнении с исходными рентгенограммами. Снижение тяжести рахита (по шкале общей оценки рентгенографических изменений) сохранялось в течение, как минимум, 72 месяцев последующего лечения (в том числе, как минимум, 84 месяцев у 4 пациентов).

У 5 из 11 пациентов отмечали явное догоняющее увеличение темпов роста. На момент последней оценки (n = 10, 9 получали лечение, как минимум, в течение 72 месяцев) медианные улучшения Z-оценки относительно исходного значения составили 1,93 для роста и 2,43 для массы тела. Отмечались колебания в увеличении темпов роста пациентов, что может указывать на более высокую тяжесть заболевания и более высокую степень нарушений у этих пациентов в младшем возрасте.

Исследование ENB-010-10

Исследование ENB-010-10 было открытым и контролируемым; в нем участвовали 69 пациентов в возрасте от 1 дня до 72 месяцев с перинатальной/инфантильной ГФФ. Средний возраст на момент появления симптомов заболевания: 1,49 месяца. Пациенты получали препарат Стрензик в дозе 6 мг/кг в неделю в течение первых 4 недель. Начальная доза асфотазы альфа у всех пациентов, участвовавших в исследовании, составила 6 мг/кг в неделю. Дозу асфотазы альфа увеличивали в ходе исследования у 11 пациентов. У 9 из этих 11 пациентов дозы увеличивали непосредственно для улучшения клинического ответа. Тридцать восемь пациентов получали лечение, как минимум, в течение 2 лет (24 месяцев), а 6 – как минимум, в течение 5 лет (60 месяцев).

При полном анализе данных у 50 из 69 пациентов (72,5 %) балл по шкале общей оценки рентгенографических изменений составил ≥ 2 к неделе 48, и пациенты были признаны ответившими на лечение. Улучшения медианы балла шкалы общей оценки рентгенографических изменений сохранялись в ходе всего курса лечения (от 0,9 до 302,3 недель), даже с учетом того, что после недели 96 наблюдение вели уже за меньшим количеством пациентов (после недели 96 всего наблюдали 29 пациентов, а после недели 192 уже наблюдали не более 8 пациентов).

У 24 из 69 пациентов (35 %) отмечали явное догоняющее увеличение темпов роста, а у 32 из 69 пациентов (46 %) отмечали явный догоняющий набор массы тела, что подтверждалось перемещением в более высокий процентиль графиков роста с течением времени. У 40 из 69 пациентов не отмечали явного догоняющего увеличения темпов роста, а у 32 из 69 – явного догоняющего набора массы тела. У 4 пациентов было получено недостаточно данных для однозначного заключения о результатах лечения, а еще у 1 пациента данные невозможно было оценить с определенностью.

Исследование ENB-009-10

Исследование ENB-009-10 было открытым и рандомизированным. Всего участвовало девятнадцать пациентов, 14 из которых завершили исследование, а 5 выбыли. К моменту завершения исследования медиана длительности лечения пациентов превышала 60 месяцев (от 24 до 68 месяцев). Начало ГФФ было отмечено в возрасте до 6 месяцев у 4 пациентов, в возрасте от 6 месяцев до 17 лет – у 14 пациентов, и в возрасте старше 18 лет – у одного пациента. Возраст пациентов на момент включения в исследование составлял от 13 до 66 лет; к моменту завершения исследования – от 17 до 72 лет.

У пациентов подросткового (и взрослого) возраста в этом исследовании не было отмечено явного прибавления роста.

Примерно через 48 недель всех пациентов перевели на рекомендуемую дозу 1,0 мг/кг/сут.

Искусственная вентиляция легких

В исследованиях ENB-002-08/ENB-003-08 (11 пациентов) и ENB-010-10 (69 пациентов) (оба исследования открытые, нерандомизированные и неконтролируемые) участвовали пациенты в возрасте от 0,1 до 312 недель в исходный момент времени. 69 пациентов завершили исследования, а 11 – выбыли. Медиана длительности лечения пациентов составила 27,6 месяцев (от 1 дня до 90 месяцев). В исходной временной точке 29 из 80 пациентов нуждались в ИВЛ:

- 16 пациентам в исходной временной точке требовалась инвазивная ИВЛ (интубация/трахеостомия; один из пациентов перед переводом на инвазивную ИВЛ кратковременно получал неинвазивную ИВЛ):
 - 7 пациентов были переведены с инвазивной ИВЛ (длительность ИВЛ – от 12 до 168 недель), 4 пациента – на режим спонтанного дыхания, а 3 пациента – на неинвазивную ИВЛ. Балл шкалы общей оценки рентгенографических изменений у пяти из 7 пациентов достиг ≥ 2 ;
 - 5 пациентов продолжали находиться на инвазивной ИВЛ, у 4 из них балл по шкале общей оценки рентгенографических изменений составил < 2 ;
 - 3 пациента умерли, будучи на ИВЛ;
 - 1 пациент отозвал согласие на участие.
- 13 пациентам в исходной временной точке требовалась неинвазивная ИВЛ:
 - 10 пациентов были переведены с ИВЛ на режим спонтанного дыхания (длительность ИВЛ – от 3 до 216 недель). У 9 из 10 пациентов балл по шкале общей оценки рентгенографических изменений достиг ≥ 2 , и только у 1 пациента балл оставался < 2 .
 - 2 пациентам потребовалась инвазивная ИВЛ, 1 продолжал получать неинвазивную ИВЛ; все 3 пациента умерли, балл по шкале общей оценки рентгенографических изменений на момент смерти составил < 2 .

При естественном течении заболевания и отсутствии лечения у пациентов раннего возраста можно предположить высокую смертность среди пациентов, которым требуется проведения ИВЛ.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику асфотазы альфа оценивали в 1-месячном многоцентровом открытом исследовании с постепенным повышением дозы с участием взрослых пациентов с ГФФ. Когорта 1 ($n = 3$) получала 1 дозу асфотазы альфа 3 мг/кг внутривенно в первую неделю, затем 3 дозы по 1 мг/кг подкожно, с недельными интервалами с недели 2 по неделю 4. Когорта 2 ($n = 3$) получала 1 дозу асфотазы альфа 3 мг/кг внутривенно в первую неделю, затем 3 дозы по 2 мг/кг подкожно, с недельными интервалами с недели 2 по неделю 4. В исследуемых когортах после введения 1 дозы 3 мг/кг в течение 1,08 ч внутривенно медиана времени достижения максимальной концентрации в крови (T_{max}) варьировалась от 1,25 до 1,50 ч, а среднее значение (стандартное отклонение) максимальной концентрации в крови C_{max} — от 42694 (8443) до 46890 (6635) Ед/л. Абсолютная биодоступность после подкожного введения первой и третьей дозы составила от 45,8% до 98,4% при медиане T_{max} — от 24,2 до 48,1 ч. В когорте 1 при введении дозы 1 мг/кг 1 раз в неделю подкожно среднее значение (стандартное отклонение) площади под кривой «концентрация — время» в течение времени до введения следующей дозы (AUC_T) составило 66034 (19241) и 40444 ($n=1$) Ед×ч/л после введения первой и третьей дозы, соответственно. В когорте 2 при введении дозы 2 мг/кг 1 раз в неделю подкожно среднее значение (стандартное отклонение) AUC_T составило 138595 (6958) и 136109 (41875) после введения первой и третьей дозы, соответственно.

Анализ данных по фармакокинетики, полученных во всех клинических исследованиях асфотазы альфа, выполняли с использованием методов оценивания популяционных фармакокинетических параметров. В популяционном фармакокинетическом анализе учитывали фармакокинетические переменные, характерные для общей популяции пациентов с ГФФ в возрасте от 1 дня до 66 лет, получавших препарат подкожно в дозах до 28 мг/кг/нед, и для различных возрастных групп. В исходной временной точке 25 % (15 из 60) от общего числа пациентов были взрослыми (>18 лет).

Абсолютная биодоступность и скорость абсорбции после подкожного введения составляет 0,602 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,567–0,638) или 60,2 % и 0,572 (95 % ДИ: 0,338–0,967)/сутки или 57,2 %, соответственно.

Центральные и периферические объемы распределения в пересчете на пациента с массой тела 70 кг составляли 5,66 (95 % ДИ: 2,76–11,6) л и 44,8 (95 % ДИ: 33,2–60,5) л, соответственно. Значения центрального и периферического клиренса в пересчете на пациента с массой тела 70 кг составляли 15,8 (95 % ДИ: 13,2–18,9) л/сутки и 51,9 (95 % ДИ: 44,0–61,2) л/сутки, соответственно. Внешними факторами, влиявшими на

фармакокинетическую экспозицию асфотазы альфа у пациентов, были специфическая активность лекарственной формы и общее содержание сиаловой кислоты. Среднее значение периода полувыведения после подкожного введения составляло $2,28 \pm 0,58$ суток. У взрослых пациентов с ГФФ, манифестировавшей в детском возрасте, фармакокинетика асфотазы альфа при введении доз 0,5, 2 и 3 мг/кг 3 раза в неделю совпадала с фармакокинетикой у пациентов детского возраста с детской ГФФ, что является основанием для выбора дозы 6 мг/кг 1 раз в неделю для лечения взрослых пациентов с ГФФ, манифестировавшей в детском возрасте.

Линейность/нелинейность

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа был сделан вывод о линейности фармакокинетики асфотазы альфа при подкожном введении в дозах до 28 мг/кг/нед. С помощью данной модели установлено, что масса тела влияет на показатели клиренса и объема распределения асфотазы альфа. Ожидается, что экспозиция будет расти при увеличении массы тела. Влияние иммуногенности на фармакокинетику асфотазы альфа варьировалось в разных контрольных точках в связи с изменяющимся во времени характером иммуногенности и в целом приводило к снижению экспозиции препарата менее чем на 20 %.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях безопасности на крысах не было отмечено каких-либо специфических для систем организма нежелательных эффектов при любой дозе или способе введения.

Дозо- и времязависимые острые реакции, связанные с применением препарата, которые носили преходящий и самокупирующийся характер, отмечались у крыс при внутривенном введении в дозах от 1 до 180 мг/кг.

При введении асфотазы альфа подкожно в дозе до 10 мг/кг 1 раз в день в течение 26 недель у обезьян наблюдались эктопические кальцификаты и реакции в месте инъекции препарата. Эти эффекты ограничивались местом введения и носили частичный или полностью обратимый характер. В других исследованных тканях не было обнаружено признаков эктопической кальцификации.

Данные доклинических исследований не выявили какого-либо возможного специфического вредного воздействия на человека, о чем свидетельствуют стандартные исследования фармакологической безопасности, токсичности при повторном введении, репродуктивной

и эмбриональной токсичности. При введении асфотазы альфа беременным самкам кролика в дозе до 50 мг/кг/сут внутривенно, антитела к лекарственному препарату были обнаружены у 75 % животных, что может оказывать влияние на выявление репродуктивной токсичности.

Исследования генотоксичности и канцерогенности асфотазы альфа на животных не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидрофосфата гептагидрат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, так как исследования совместимости не проводились.

6.3. Срок годности (срок хранения)

30 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре 2–8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

Препарат Стрензик представляет собой раствор для подкожного введения, 40 мг/мл, 100 мг/мл.

Для дозировки 40 мг/мл:

По 12 мг/0,3 мл; 18 мг/0,45 мл; 28 мг/0,7 мл; 40 мг/1,0 мл в стеклянный флакон гидролитического класса I вместимостью 2 или 3 мл, укупоренный бутылкаучуковой

пробкой и алюминиевой крышкой с полипропиленовым откидным колпачком. На флакон наклеивают этикетку.

По 1 или 12 флаконов с листком-вкладышем в пачку картонную с этикеткой контроля первого вскрытия.

Для дозировки 100 мг/мл:

По 80 мг/0,8 мл в стеклянный флакон гидролитического класса I вместимостью 2 или 3 мл, укупоренный бутылкаучуковой пробкой и алюминиевой крышкой с полипропиленовым откидным колпачком. На флакон наклеивают этикетку.

По 1 или 12 флаконов с листком-вкладышем в пачку картонную с этикеткой контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Каждый флакон предназначен исключительно для однократного применения и может быть проколот лишь один раз.

Используемые шприцы должны иметь достаточно малый объем, позволяющий в достаточной степени точно набрать предписанную дозу из флакона. Химическая и физическая стабильность препарата была продемонстрирована в течение 3 часов при использовании при температуре от 23 до 27 °С. Не использованный в течение 3 часов препарат следует выбросить.

Подготовка и проведение инъекции

Соблюдайте правила асептики.

1. Извлеките неоткрытые флаконы препарата Стрензик из холодильника за 15–30 минут до введения, чтобы раствор достиг комнатной температуры. Не нагревайте препарат любым другим способом (например, в микроволновой печи или в горячей воде). После извлечения флакона из холодильника препарат Стрензик следует использовать в течение максимум 3 часов.
2. Снимите защитный колпачок с флакона.
3. Установите ширококанальную иглу (например, 25G) с защитным пластиковым колпачком на пустой шприц и надавите на иглу, поворачивая ее по часовой стрелке до упора.
4. Снимите пластиковый колпачок с иглы шприца.

5. Потяните за поршень, чтобы набрать в шприц воздух в объеме, эквивалентном необходимой дозе препарата.

Извлечение раствора препарата из флакона



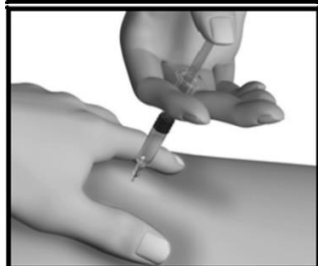
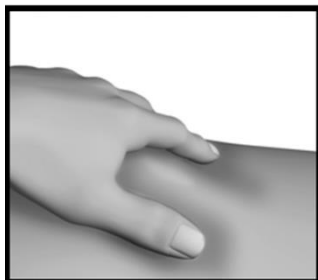
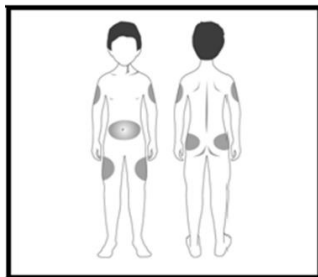
1. Удерживая шприц и флакон, введите иглу через стерильную резиновую пробку во флакон.
2. Теперь полностью задвиньте поршень, чтобы воздух попал во флакон.
3. Переверните флакон и шприц, и следя за тем, чтобы игла находилась в растворе, потяните за поршень и наберите в шприц правильную дозу.
4. Перед тем, как вынуть иглу из флакона, проверьте шприц на наличие пузырьков воздуха. При их наличии держите шприц иглой вверх и слегка постучите по стенке шприца, пока пузырьки не поднимутся вверх.
5. Когда все пузырьки окажутся сверху, аккуратно нажмите на поршень, чтобы вытолкнуть пузырьки из шприца во флакон.

После удаления пузырьков проверьте дозу лекарственного препарата в шприце, чтобы убедиться, что набрано правильное количество. Может потребоваться несколько флаконов, чтобы получить полный объем, необходимый для достижения правильной дозы.

Установка иглы для инъекций на шприц

1. Извлеките иглу из флакона и наденьте на нее защитный колпачок.
2. Снимите иглу большего диаметра, нажимая и поворачивая против часовой стрелки. Утилизируйте иглу с защитным колпачком в контейнере для острых предметов.
3. Установите иглу меньшего диаметра (например, 27 или 29G) с защитным колпачком на заполненный шприц и поверните иглу по часовой стрелке на шприце до упора. Снимите колпачок с иглы.
4. Держите шприц иглой вверх и постучите пальцем по цилиндру шприца, чтобы удалить пузырьки воздуха.

Проведение инъекции препарата Стрензик



1. Выбирают место для подкожной инъекции (бедро, живот, руки (дельтовидная мышца), ягодицы). Наиболее подходящие области для инъекции отмечены серым цветом на рисунке. Не используйте те участки, на которых имеются неприятные ощущения или вы чувствуете комки, твердые узлы или боль.
2. Аккуратно захватывают кожу между большим и указательным пальцами в месте инъекции.
3. Держа шприц так же, как карандаш или дротик, вводят иглу в приподнятую кожу под углом между 45° и 90° к поверхности кожи. Для пациентов с небольшим количеством подкожного жира или тонкой кожей предпочтителен угол 45° .
4. Продолжая удерживать кожу, медленно и равномерно надавливают на поршень шприца до упора, чтобы ввести лекарство.

Извлекают иглу, отпускают кожную складку и аккуратно прикладывают кусочек ваты или марли к месту инъекции на несколько секунд. При необходимости можно наложить небольшую повязку или пластырь на место инъекции.

Если необходима вторая инъекция для предписанной дозы, берут другой флакон препарата Стрензик и повторяют процедуру его введения.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Алексион Юроп САС, 103–105, рю Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франция /
Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

Сайт: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Стрензик доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>