

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Strensiq 40 mg/mL soluzione iniettabile
Strensiq 100 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Strensiq 40 mg/mL soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 40 mg di asfotase alfa*.

Ogni flaconcino contiene 0,3 mL di soluzione e 12 mg di asfotase alfa (40 mg/mL).
Ogni flaconcino contiene 0,45 mL di soluzione e 18 mg di asfotase alfa (40 mg/mL).
Ogni flaconcino contiene 0,7 mL di soluzione e 28 mg di asfotase alfa (40 mg/mL).
Ogni flaconcino contiene 1,0 mL di soluzione e 40 mg di asfotase alfa (40 mg/mL).

Strensiq 100 mg/mL soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 100 mg di asfotase alfa*.

Ogni flaconcino contiene 0,8 mL di soluzione e 80 mg di asfotase alfa (100 mg/mL).

*prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione acquosa, limpida, leggermente opalescente o opalescente, da incolore a leggermente gialla; pH 7,4. Potrebbero essere presenti alcune piccole particelle traslucide o bianche.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Strensiq è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con ipofosfatasia ad esordio pediatrico, per il trattamento delle manifestazioni ossee della malattia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione dei pazienti con patologie metaboliche o ossee.

Posologia

Il regime posologico raccomandato per asfotase alfa è 2 mg/kg di peso corporeo, somministrati per via sottocutanea tre volte alla settimana, oppure un regime posologico di 1 mg/kg di peso corporeo somministrato per via sottocutanea sei volte alla settimana.

La dose massima raccomandata di asfotase alfa è 6 mg/kg/settimana (vedere paragrafo 5.1).

Per maggiori dettagli consultare la tabella posologica seguente.

Peso corporeo (kg)	In caso di iniezione 3 volte alla settimana			In caso di iniezione 6 volte alla settimana		
	Dose da iniettare	Volume da iniettare	Tipo di flaconcino da usare per l'iniezione	Dose da iniettare	Volume da iniettare	Tipo di flaconcino da usare per l'iniezione
3	6 mg	0,15 mL	0,3 mL			
4	8 mg	0,20 mL	0,3 mL			
5	10 mg	0,25 mL	0,3 mL			
6	12 mg	0,30 mL	0,3 mL	6 mg	0,15 mL	0,3 mL
7	14 mg	0,35 mL	0,45 mL	7 mg	0,18 mL	0,3 mL
8	16 mg	0,40 mL	0,45 mL	8 mg	0,20 mL	0,3 mL
9	18 mg	0,45 mL	0,45 mL	9 mg	0,23 mL	0,3 mL
10	20 mg	0,50 mL	0,7 mL	10 mg	0,25 mL	0,3 mL
11	22 mg	0,55 mL	0,7 mL	11 mg	0,28 mL	0,3 mL
12	24 mg	0,60 mL	0,7 mL	12 mg	0,30 mL	0,3 mL
13	26 mg	0,65 mL	0,7 mL	13 mg	0,33 mL	0,45 mL
14	28 mg	0,70 mL	0,7 mL	14 mg	0,35 mL	0,45 mL
15	30 mg	0,75 mL	1 mL	15 mg	0,38 mL	0,45 mL
16	32 mg	0,80 mL	1 mL	16 mg	0,40 mL	0,45 mL
17	34 mg	0,85 mL	1 mL	17 mg	0,43 mL	0,45 mL
18	36 mg	0,90 mL	1 mL	18 mg	0,45 mL	0,45 mL
19	38 mg	0,95 mL	1 mL	19 mg	0,48 mL	0,7 mL
20	40 mg	1,00 mL	1 mL	20 mg	0,50 mL	0,7 mL
25	50 mg	0,50 mL	0,8 mL	25 mg	0,63 mL	0,7 mL
30	60 mg	0,60 mL	0,8 mL	30 mg	0,75 mL	1 mL
35	70 mg	0,70 mL	0,8 mL	35 mg	0,88 mL	1 mL
40	80 mg	0,80 mL	0,8 mL	40 mg	1,00 mL	1 mL
50				50 mg	0,50 mL	0,8 mL
60				60 mg	0,60 mL	0,8 mL
70				70 mg	0,70 mL	0,8 mL
80				80 mg	0,80 mL	0,8 mL
90				90 mg	0,90 mL	0,8 mL (x2)
100				100 mg	1,00 mL	0,8 mL (x2)

Dose saltata

Se una dose di asfotase alfa viene saltata, non deve essere iniettata una dose doppia per compensare la dose saltata.

Popolazione speciale

Pazienti adulti

La farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza di asfotase alfa sono state studiate in pazienti con ipofosfatasia di età > 18 anni. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti adulti con ipofosfatasia (HPP) a esordio pediatrico (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di asfotase alfa in pazienti anziani non sono state stabilite; pertanto, non è possibile raccomandare un regime posologico specifico per questi pazienti.

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di asfotase alfa in pazienti con compromissione della funzionalità renale non sono state valutate; pertanto, non è possibile raccomandare un regime posologico specifico per questi pazienti.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di asfotase alfa in pazienti con compromissione della funzionalità epatica non sono state valutate; pertanto, non è possibile raccomandare un regime posologico specifico per questi pazienti.

Modo di somministrazione

Strensiq è solo per uso sottocutaneo. Non è destinato all'iniezione endovenosa o intramuscolare. Il volume massimo di medicinale per ogni iniezione non deve superare 1 mL. Se è richiesto più di 1 mL, possono essere somministrate più iniezioni contemporaneamente. Strensiq deve essere somministrato utilizzando siringhe e aghi per iniezione sterili monouso. Le siringhe devono essere di volume sufficientemente piccolo da consentire di prelevare dal flaconcino la dose prescritta con ragionevole accuratezza.

I siti d'iniezione devono essere alternati e attentamente monitorati per rilevare segni di potenziali reazioni (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti possono praticare l'autoiniezione solo se sono stati adeguatamente istruiti sulle procedure di somministrazione.

Per la manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa o potenzialmente letale al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti se l'ipersensibilità non è controllabile (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, inclusi segni e sintomi coerenti con anafilassi, sono state segnalate in pazienti trattati con asfotase alfa (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi comprendevano difficoltà di respirazione, sensazione di soffocamento, edema periorbitale e capogiro. Le reazioni si sono verificate entro qualche minuto dalla somministrazione sottocutanea di asfotase alfa e possono manifestarsi nei pazienti in trattamento da più di 1 anno. Altre reazioni di ipersensibilità comprendevano vomito,

nausea, febbre, cefalea, vampate, irritabilità, brividi, eritema cutaneo, eruzione cutanea, prurito e ipoestesia orale. Se si verificano tali reazioni, si raccomanda di interrompere immediatamente il trattamento e di istituire un trattamento medico appropriato. Devono essere osservati gli attuali standard medici per il trattamento di emergenza.

Si devono considerare i rischi e benefici della ri-somministrazione di asfotase alfa nei singoli pazienti dopo una reazione severa, tenendo conto di altri fattori che possono contribuire al rischio di insorgenza di una reazione di ipersensibilità, quali infezione concomitante e/o uso di antibiotici. Se si decide di ri-somministrare il prodotto, il *re-challenge* deve essere eseguito sotto supervisione medica, considerando l'eventuale impiego di una premedicazione adeguata. I pazienti devono essere monitorati per rilevare la ricomparsa di segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità severa.

La necessità di supervisione per le somministrazioni successive e di un trattamento di emergenza per l'assistenza domiciliare deve essere a discrezione del medico.

Ipersensibilità severa o potenzialmente letale è una controindicazione al *re-challenge*, se l'ipersensibilità non è controllabile (vedere paragrafo 4.3).

Reazione all'iniezione

La somministrazione di asfotase alfa può provocare reazioni locali in sede di iniezione (inclusi, ma a titolo non esaustivo, eritema, eruzione cutanea, alterazione del colore della pelle, prurito, dolore, papule, noduli, atrofia), definite come qualsiasi evento avverso correlato, che si verifichi durante l'iniezione o entro la fine del giorno dell'iniezione (vedere paragrafo 4.8). La rotazione dei siti d'iniezione può essere d'aiuto nel ridurre al minimo queste reazioni.

La somministrazione di Strensiq deve essere interrotta nel caso in cui il paziente manifesti reazioni severe all'iniezione e deve essere istituita una terapia medica appropriata.

Lipodistrofia

È stata segnalata lipodistrofia localizzata, incluse lipoatrofia e lipoipertrofia, nelle sedi di iniezione dopo diversi mesi, nei pazienti trattati con asfotase alfa negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Si consiglia ai pazienti di seguire la tecnica di iniezione corretta e di alternare i siti di iniezione (vedere paragrafo 4.2).

Craniosinostosi

Negli studi clinici su asfotase alfa, eventi avversi inquadrabili come craniosinostosi (associata a un aumento della pressione intracranica), compresi il peggioramento di una craniosinostosi preesistente e la comparsa di malformazione di Arnold-Chiari, sono stati riferiti in pazienti affetti da ipofosfatasia di età < 5 anni. Non vi sono dati sufficienti per stabilire una relazione causale fra l'esposizione a Strensiq e la progressione della craniosinostosi. La craniosinostosi come manifestazione dell'ipofosfatasia è documentata nella letteratura medica e si è verificata nel 61,3% dei pazienti, tra la nascita e i 5 anni di età, in uno studio sulla storia naturale di pazienti con ipofosfatasia a esordio infantile non trattati. La craniosinostosi può provocare un aumento della pressione intracranica. Il monitoraggio periodico (incluso l'esame del fondo oculare per rilevare segni di papilledema) e un intervento tempestivo in caso di aumento della pressione intracranica sono raccomandati nei pazienti con ipofosfatasia di età inferiore a 5 anni.

Calcificazione ectopica

Negli studi clinici su asfotase alfa, sono state riferite calcificazioni intraoculari (congiuntivale e corneale) e nefrocalinosi nei pazienti con ipofosfatasia. Non vi sono dati sufficienti per stabilire una relazione causale fra l'esposizione ad asfotase alfa e la calcificazione ectopica. Le calcificazioni intraoculari (congiuntivale e corneale) e la nefrocalinosi, come manifestazioni dell'ipofosfatasia, sono documentate nella letteratura medica. La nefrocalinosi si è verificata nel 51,6% dei pazienti, tra la nascita e i 5 anni di età, in uno studio sulla storia naturale di pazienti con ipofosfatasia a esordio

infantile non trattati. Nei pazienti con ipofosfatasia si raccomanda di eseguire esami oftalmologici ed ecografie renali al basale e periodicamente.

Livelli sierici di ormone paratiroideo e calcio

La concentrazione sierica di ormone paratiroideo può aumentare nei pazienti affetti da ipofosfatasia trattati con asfotase alfa, in particolare durante le prime 12 settimane di terapia. Si raccomanda di monitorare i livelli sierici di ormone paratiroideo e calcio nei pazienti trattati con asfotase alfa. Può essere necessaria la somministrazione di integratori di calcio e di vitamina D orale. Vedere paragrafo 5.1.

Aumento ponderale sproporzionato

I pazienti possono manifestare un aumento di peso sproporzionato. Si raccomanda la supervisione della dieta.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con asfotase alfa. Sulla base della sua struttura e della farmacocinetica, è improbabile che asfotase alfa influisca sul metabolismo mediato dal citocromo P-450.

Asfotase alfa contiene un dominio catalitico della fosfatasi alcalina (ALP) non tessuto-specifica. La somministrazione di asfotase alfa interferisce con la misurazione di routine della ALP sierica effettuata dai laboratori di analisi, determinando valori di attività della ALP sierica di diverse migliaia di unità per litro. I risultati dell'attività di asfotase alfa non devono essere interpretati come misura uguale a quella dell'attività della ALP sierica, a causa delle differenze nelle caratteristiche degli enzimi.

ALP è utilizzata come reagente di rilevamento in molti test di laboratorio di routine. In caso di presenza di asfotase alfa nei campioni clinici di laboratorio, possono essere riportati valori anomali.

Il medico deve informare il laboratorio di analisi che il paziente viene trattato con medicinali che influiscono sui livelli della ALP. Test alternativi (ossia che non utilizzano un sistema reporter coniugato con la ALP) possono essere considerati nei pazienti trattati con Strensiq.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di asfotase alfa in donne in gravidanza sono insufficienti. Dopo la somministrazione sottocutanea ripetuta in femmine di topo gravide nell'intervallo di dosaggio terapeutico (> 0,5 mg/kg), livelli di asfotase alfa erano quantificabili nel feto a tutte le dosi testate, suggerendo il trasporto placentare di questa sostanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Asfotase alfa non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di asfotase alfa nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con asfotase alfa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Sono stati condotti studi preclinici sulla fertilità, che non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità e sullo sviluppo embriofetale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Strensiq non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di supporto sulla sicurezza rispecchiano l'esposizione in 112 pazienti con ipofosfatasia a esordio perinatale/infantile (n = 89), giovanile (n = 22) e in età adulta (n = 1) (età all'arruolamento da 1 giorno a 66,5 anni) trattati con asfotase alfa, con una durata di trattamento compresa tra 1 giorno e 391,9 settimane [7,5 anni]). Le reazioni avverse più comunemente osservate sono state reazioni nella sede di iniezione (74%). Sono state ricevute alcune segnalazioni di casi di reazione anafilattoide/ipersensibilità.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse con asfotase alfa sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per termine preferito, utilizzando la convenzione MedDRA sulla frequenza molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi clinici nei pazienti con ipofosfatasia

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Cellulite in sede di iniezione
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Aumentata tendenza all'ecchimosi
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni anafilattoidi Ipersensibilità ²
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Comune	Ipoestesia orale Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eritema
	Comune	Alterazione del colore della pelle Malattia della pelle (pelle tesa)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore alle estremità
	Comune	Mialgia
Patologie renali e urinarie	Comune	Nefrolitiasi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione ¹ Piressia Irritabilità
	Comune	Brividi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Molto comune	Contusioni
	Comune	Cicatrice

¹ I termini preferiti considerati come reazioni in sede di iniezione sono presentati nel paragrafo seguente

² I termini preferiti considerati come ipersensibilità sono presentati nel paragrafo seguente

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni nella sede di iniezione (inclusi atrofia, ascesso, eritema, alterazione del colore della pelle, dolore, prurito, macule, gonfiore, contusione, lividi, lipodistrofia (lipoatrofia o lipoipertrofia), indurimento, reazione, noduli, eruzione cutanea, papule, ematoma, infiammazione, reazione orticarioide, calcificazione, calore, emorragia, cellulite, cicatrice, massa, stravasamento, esfoliazione e vesciche) sono le reazioni avverse più comuni, osservate in circa il 74% dei pazienti negli studi clinici. La maggior parte delle reazioni nella sede di iniezione è stata lieve e autolimitante e la maggioranza (> 99%) è stata segnalata come non grave. Nel contesto degli studi clinici, la maggior parte dei pazienti che ha avuto una reazione nel sito di iniezione, ha avuto la prima manifestazione entro le prime 12 settimane di trattamento con asfotase alfa, mentre alcuni pazienti hanno continuato a manifestare reazioni in sede di iniezione fino a 1 o più anni dopo l'inizio della somministrazione di asfotase alfa.

Un paziente si è ritirato dallo studio clinico a causa di ipersensibilità in sede di iniezione.

Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità comprendono eritema/rossore, piressia/febbre, eruzione cutanea, prurito, irritabilità, nausea, vomito, dolore, brividi febbrili/brividi, ipoestesia orale, cefalea, vampate, tachicardia, tosse e segni e sintomi coerenti con anafilassi (vedere paragrafo 4.4). Sono state ricevute anche alcune segnalazioni di casi di reazione anafilattoide/ipersensibilità, associati a segni e sintomi di respirazione difficoltosa, sensazione di soffocamento, edema periorbitale e capogiro.

Immunogenicità

Esiste un potenziale immunogenico. Dei 109 pazienti affetti da ipofosfatasia arruolati negli studi clinici e di cui erano disponibili i dati anticorpali post-basale, 97/109 (89,0%) sono risultati positivi agli anticorpi anti-farmaco in alcuni punti di rilevazione temporale dopo l'inizio del trattamento con Strensiq. Tra questi 97 pazienti, 55 (56,7%) evidenziavano inoltre la presenza di anticorpi neutralizzanti in alcuni punti di rilevazione temporale post-basale. La risposta anticorpale (con o senza presenza di anticorpi neutralizzanti) era di natura variabile nel tempo. Negli studi clinici, non è stato dimostrato un effetto dello sviluppo di anticorpi sull'efficacia clinica o sulla sicurezza (vedere paragrafo 5.2). I dati derivati da casi post-marketing suggeriscono che lo sviluppo di anticorpi può influire sull'efficacia clinica.

Negli studi clinici non è stata osservata una correlazione tra eventi avversi e la presenza degli anticorpi. Alcuni pazienti che risultavano positivi agli anticorpi anti-farmaco hanno manifestato reazioni in sede di iniezione e/o ipersensibilità; tuttavia, non è stata osservata una tendenza coerente nella frequenza di tali reazioni nel corso del tempo tra pazienti costantemente positivi agli ADA e pazienti sempre negativi agli ADA.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con asfotase alfa è limitata. La dose massima di asfotase alfa utilizzata negli studi clinici è 28 mg/kg/settimana. Negli studi clinici non è stata osservata tossicità dose-correlata o variazione del profilo di sicurezza. Pertanto, non è stato determinato alcun livello di sovradosaggio. Per la gestione delle reazioni avverse, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il tratto digerente e il metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB13

Asfotase alfa è una proteina umana ricombinante di fusione dell'enzima fosfatasi alcalina non tessuto-specifica Fc-deca-aspartato, espressa in una linea di cellule di ovaio di criceto cinese ingegnerizzata. Asfotase alfa è una glicoproteina solubile composta da due catene polipeptidiche identiche, ciascuna con una lunghezza di 726 aminoacidi costituita da (i) il dominio catalitico della fosfatasi alcalina non tessuto-specifica, (ii) il dominio Fc dell'immunoglobulina G1 umana e (iii) un dominio peptidico deca-aspartato.

Ipfosfatasia

L'ipofosfatasia è una malattia genetica rara, severa e potenzialmente fatale, causata da una o più mutazioni con perdita di funzione del gene che codifica per la fosfatasi alcalina non tessuto-specifica. L'ipofosfatasia è associata a diverse manifestazioni ossee, tra cui rachitismo/osteomalacia, alterazione del metabolismo del calcio e del fosfato, compromissione della crescita e della mobilità, compromissione respiratoria che può richiedere ventilazione e convulsioni che rispondono alla vitamina B6.

Meccanismo d'azione

Asfotase alfa, una proteina di fusione umana ricombinante della fosfatasi alcalina non tessuto-specifica Fc-deca-aspartato con attività enzimatica, promuove la mineralizzazione dello scheletro nei pazienti affetti da ipofosfatasia.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio ENB-006-09/ENB-008-10

Lo studio ENB-006-09/ENB-008-10 era uno studio in aperto, randomizzato. Sono stati arruolati tredici pazienti: 12 hanno completato lo studio e 1 l'ha interrotto (interruzione anticipata dello studio a causa di un intervento chirurgico in elezione per scoliosi, programmato in precedenza). Al completamento dello studio, i pazienti avevano ricevuto una mediana di oltre 76 mesi (6,3 anni) di trattamento (da 1 a 79 mesi). Cinque pazienti presentavano sintomi di ipofosfatasia prima dei 6 mesi di età e 8 pazienti li presentavano dopo i 6 mesi di età. L'età all'inserimento nello studio era compresa tra 6 e 12 anni ed era compresa tra 10 e 18 anni al completamento, con 9 pazienti che avevano compiuto tra 13 e 17 anni nel corso dello studio. Lo studio ha utilizzato controlli storici provenienti dagli stessi centri in cui i pazienti avevano ricevuto asfotase alfa ed erano stati gestiti con un protocollo clinico simile.

Effetti di asfotase alfa sulle radiografie

Radiologi esperti hanno valutato pre- e post-basale le radiografie dei polsi e delle ginocchia dei pazienti, per rilevare i seguenti segni: apparente slargamento dell'epifisi, svasatura metafisaria, irregolarità della zona di calcificazione provvisoria, radiotrasparenze metafisarie, sclerosi metafisaria, osteopenia, calcificazioni "a popcorn" nelle metadiapfisi, demineralizzazione della metafisi distale, fasce di trasparenza sottoepifisarie trasversali e lingue di radiotrasparenza. I cambiamenti radiografici rispetto al basale sono stati poi valutati mediante la scala *Radiographic Global Impression of Change* nel modo seguente: -3 = grave peggioramento, -2 = moderato peggioramento, -1 = minimo peggioramento, 0 = nessuna variazione, +1 = miglioramento minimo, +2 = miglioramento sostanziale, +3 = guarigione quasi completa o completa. La maggior parte dei pazienti trattati con asfotase alfa è passata a punteggi di +2 e +3 nei primi 6 mesi di esposizione e tale risultato è stato mantenuto con la continuazione del trattamento. Nei controlli storici non si è registrata alcuna variazione nel corso del tempo.

Biopsia ossea

È stata somministrata tetraciclina per la marcatura ossea in due cicli di 3 giorni (separati da un intervallo di 14 giorni), prima dell'acquisizione della biopsia ossea. Biopsie della cresta iliaca sono state eseguite con la procedura standard. Per l'analisi istologica delle biopsie è stato utilizzato il *software Osteomeasure* (Osteometrics, USA). La nomenclatura, i simboli e le unità hanno seguito le raccomandazioni dell'*American Society for Bone and Mineral Research*. Per 10 pazienti del gruppo *per protocol* (che esclude i pazienti che hanno ricevuto vitamina D orale tra il basale e la settimana 24) sottoposti a biopsia della cresta iliaca prima e dopo il trattamento con asfotase alfa:

- Lo spessore medio (DS) dell'osteotide era 12,8 (3,5) μm al basale e 9,5 (5,1) μm alla settimana 24
- Il volume medio (DS) dell'osteotide/osso era 11,8 (5,9) % al basale e 8,6 (7,2) % alla settimana 24
- Il tempo medio di ritardo (DS) della mineralizzazione è stato di 93 (70) giorni al basale e di 119 (225) giorni alla settimana 24.

Crescita

Altezza, peso e circonferenza della testa sono stati tracciati sulle curve di crescita (serie di curve percentili che illustrano la distribuzione), fornite dai Centri per la prevenzione e il controllo delle malattie (CDC), Stati Uniti. Questi dati di riferimento sono stati estratti da un campione rappresentativo di bambini sani e non sono specifici per i bambini con particolari esigenze sanitarie; sono stati utilizzati in assenza di curve di crescita per i bambini affetti da ipofosfatasia. Per i pazienti trattati con asfotase alfa: 11/13 pazienti manifestavano un apparente recupero persistente in altezza, evidenziato dallo spostamento nel corso del tempo verso un più alto percentile nelle curve

di crescita del CDC. Un paziente su tredici non ha manifestato un apparente recupero in altezza e per 1 paziente non erano disponibili dati sufficienti a consentire una valutazione. L'avanzamento lungo gli stadi di Tanner è sembrato adeguato.

Per il periodo di osservazione dei controlli storici: 1/16 pazienti ha manifestato un apparente recupero in altezza, 12/16 pazienti non hanno manifestato un apparente recupero dell'altezza, mentre in 3/16 pazienti i dati erano inconcludenti.

Durante lo studio alcuni pazienti hanno necessitato di integratori di vitamina D per via orale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Studio ENB-002-08/ENB-003-08

Lo studio ENB-002-08/ENB-003-08 era uno studio in aperto, non randomizzato, non controllato. Sono stati arruolati 11 pazienti nello studio iniziale e 10 pazienti sono entrati nello studio di estensione, con 9 pazienti che hanno completato lo studio di estensione. Al completamento dello studio, i pazienti avevano ricevuto una mediana di oltre 79 mesi (6,6 anni) di trattamento (da 1 a > 84 mesi). L'esordio dell'ipofosfatasia era avvenuto prima dei 6 mesi di età in tutti i pazienti. L'età all'inizio del trattamento nello studio era compresa tra 0,5 e 35 mesi.

Sette pazienti su undici all'analisi completa hanno raggiunto punteggi alla scala *Radiographic Global Impression of Change* di +2 alla settimana 24, rispetto alle radiografie al basale. Il miglioramento della severità del rachitismo è stato mantenuto per almeno 72 mesi di trattamento di follow-up (inclusi almeno 84 mesi in 4 pazienti), misurato secondo l'RGI-C.

Cinque pazienti su undici hanno manifestato un apparente recupero in altezza. All'ultima valutazione (n = 10, 9 dei quali erano stati sottoposti ad almeno 72 mesi di trattamento), i miglioramenti degli z-score mediani rispetto al basale sono stati 1,93 per la lunghezza/altezza e 2,43 per il peso. Era evidente un'oscillazione nell'aumento dell'altezza, che può rispecchiare il grado più severo di malattia e il più alto tasso di morbilità in questi pazienti più giovani.

Studio ENB-010-10

Lo studio ENB-010-10 era uno studio in aperto, controllato, condotto in 69 pazienti di età compresa tra 1 giorno e 72 mesi con ipofosfatasia a esordio perinatale/infantile. L'età media all'esordio dei segni/sintomi era 1,49 mesi. I pazienti sono stati trattati con STRENSIQ, a una dose di 6 mg/kg alla settimana, per le prime 4 settimane. Tutti i pazienti hanno iniziato lo studio con una dose di asfotase alfa di 6 mg/kg alla settimana. La dose di asfotase alfa è stata aumentata per 11 pazienti durante lo studio. Tra questi 11 pazienti, in 9 la dose è stata aumentata specificamente per migliorare la risposta clinica. Trentotto pazienti sono stati trattati per almeno 2 anni (24 mesi) e 6 pazienti sono stati trattati per almeno 5 anni (60 mesi).

Alla Settimana 48, 50/69 pazienti (72,5%) all'analisi completa hanno raggiunto punteggi nella scala *Radiographic Global Impression of Change* ≥ 2 e sono stati considerati responder. I miglioramenti dell'RGI-C mediano sono stati mantenuti nel corso del trattamento, che ha avuto una durata compresa tra 0,9 e 302,3 settimane, anche se dopo la settimana 96 il numero dei pazienti seguiti è stato minore (in totale 29 pazienti sono stati seguiti dopo la settimana 96 e ≤ 8 pazienti dopo la settimana 192).

Altezza, peso e circonferenza della testa sono stati tracciati sulle curve di crescita (serie di curve percentili che illustrano la distribuzione), fornite dai Centri per la prevenzione e il controllo delle malattie (CDC), Stati Uniti. Complessivamente, 24/69 (35%) pazienti hanno manifestato un apparente recupero in altezza e 32/69 (46%) pazienti hanno manifestato un apparente recupero nel peso, evidenziato dallo spostamento nel corso del tempo verso un più alto percentile nelle curve di crescita del CDC. 40/69 pazienti e 32/69 pazienti non hanno manifestato un apparente recupero rispettivamente dell'altezza e del peso. Per 4 pazienti non erano disponibili dati sufficienti a consentire una valutazione e 1 paziente non ha potuto essere determinato con certezza.

Studio ENB-009-10

Lo studio ENB-009-10 era uno studio in aperto, randomizzato. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di trattamento, per il periodo di trattamento primario. Sono stati arruolati 19 pazienti: 14 hanno completato lo studio e 5 l'hanno interrotto. Al completamento dello studio, i

pazienti avevano ricevuto una mediana di oltre 60 mesi di trattamento (da 24 a 68 mesi). L'esordio dell'ipofosfatasia era avvenuto prima dei 6 mesi di età in 4 pazienti, tra 6 mesi e 17 anni in 14 pazienti e dopo i 18 anni in 1 paziente. L'età all'inserimento nello studio era compresa tra 13 e 66 anni ed era compresa tra 17 e 72 anni al completamento.

I pazienti adolescenti (e adulti) in questo studio non hanno manifestato un apparente aumento dell'altezza.

I pazienti sono stati sottoposti a biopsia della cresta iliaca, nell'ambito di un gruppo di controllo oppure prima e dopo l'esposizione ad asfotase alfa:

- Gruppo di controllo, standard di cura (5 pazienti valutabili): il tempo medio di ritardo (DS) della mineralizzazione è stato di 226 (248) giorni al basale e di 304 (211) giorni alla settimana 24
- Gruppo trattato con asfotase alfa 0,3 mg/kg/die (4 pazienti valutabili): il tempo medio di ritardo (DS) della mineralizzazione è stato di 1236 (1468) giorni al basale e di 328 (200) giorni alla settimana 48
- Gruppo trattato con asfotase alfa 0,5 mg/kg/die (5 pazienti valutabili): il tempo medio di ritardo (DS) della mineralizzazione è stato di 257 (146) giorni al basale e di 130 (142) giorni alla settimana 48.

Dopo circa 48 settimane tutti i pazienti sono stati portati alla dose raccomandata di 1,0 mg/kg/die.

Supporto ventilatorio

Negli studi ENB-002-08/ENB-003-08 (11 pazienti) ed ENB-010-10 (69 pazienti), entrambi studi in aperto, non randomizzati, non controllati, su pazienti di età compresa fra 0,1 e 312 settimane al basale, 69 pazienti hanno completato gli studi, mentre 11 li hanno interrotti. I pazienti sono stati sottoposti a una durata mediana di trattamento di 27,6 mesi (intervallo da 1 giorno a 90 mesi), 29 pazienti su 80 hanno richiesto supporto ventilatorio al basale:

- 16 pazienti hanno richiesto supporto ventilatorio invasivo (intubazione o tracheostomia) al basale (uno ha avuto precedentemente un breve periodo di ventilazione non invasiva al basale).
 - 7 pazienti sono stati svezzati dal supporto ventilatorio invasivo (periodo con supporto da 12 a 168 settimane), 4 pazienti non avevano alcun supporto ventilatorio e 3 pazienti avevano supporto ventilatorio non invasivo. 5 pazienti su 7 avevano ottenuto un punteggio RGI-C ≥ 2
 - 5 pazienti hanno proseguito con il supporto ventilatorio invasivo, 4 di loro con punteggio RGI-C < 2
 - 3 pazienti sono deceduti nonostante il supporto ventilatorio
 - 1 paziente ha revocato il consenso
- 13 pazienti hanno richiesto supporto ventilatorio non invasivo al basale.
 - 10 pazienti sono stati svezzati da qualsiasi supporto ventilatorio (periodo con supporto ventilatorio da 3 a 216 settimane), 9 pazienti su 10 hanno ottenuto un punteggio RGI-C ≥ 2 , solo 1 con RGI-C < 2 .
 - 2 pazienti hanno richiesto supporto ventilatorio invasivo e 1 paziente ha proseguito con il supporto ventilatorio non invasivo, tutti i 3 pazienti sono deceduti con un punteggio RGI-C < 2 .

La storia naturale dei pazienti con ipofosfatasia a esordio infantile non trattati suggerisce una mortalità elevata se si rende necessario il supporto ventilatorio.

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di asfotase alfa è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto, di incremento della dose, della durata di un mese, condotto in adulti affetti da ipofosfatasia. La coorte 1 (n = 3) dello

studio ha ricevuto asfotase alfa 3 mg/kg per via endovenosa la prima settimana, seguiti da 3 dosi di 1 mg/kg per via sottocutanea a intervalli settimanali, dalla settimana 2 alla 4. La coorte 2 (n = 3) ha ricevuto asfotase alfa 3 mg/kg per via endovenosa la prima settimana, seguiti da 3 dosi di 2 mg/kg per via sottocutanea a intervalli settimanali, dalla settimana 2 alla 4. Dopo l'infusione endovenosa di 3 mg/kg per 1,08 ore, il tempo mediano (T_{max}) era compreso tra 1,25 e 1,50 ore, mentre la C_{max} media (DS) variava tra 42.694 (8.443) e 46.890 (6.635) U/l tra le coorti studiate. La biodisponibilità assoluta dopo la prima e la terza somministrazione sottocutanea era compresa tra il 45,8 e il 98,4%, con T_{max} mediano compreso tra 24,2 e 48,1 ore. Dopo la somministrazione sottocutanea settimanale di 1 mg/kg nella coorte 1, l'AUC media (DS) nell'arco dell'intervallo di somministrazione (AUC_{τ}) è stata pari a 66.034 (19.241) e 40.444 (N = 1) U*h/l, rispettivamente dopo la prima e la terza dose. Dopo la somministrazione sottocutanea settimanale di 2 mg/kg nella coorte 2, l'AUC τ media (DS) è stata pari a 138.595 (6.958) e 136.109 (41.875), rispettivamente dopo la prima e la terza dose.

I dati farmacocinetici derivati da tutti gli studi clinici condotti con asfotase alfa sono stati analizzati utilizzando metodi di farmacocinetica di popolazione. Le variabili farmacocinetiche caratterizzate dall'analisi di farmacocinetica di popolazione, rappresentano la popolazione complessiva di pazienti con ipofosfatasi, con età compresa tra 1 giorno e 66 anni, dosi sottocutanee fino a 28 mg/kg/settimana e una serie di coorti di esordio della malattia. Il venticinque per cento (15 su 60) della popolazione complessiva dei pazienti era composto da adulti (> 18 anni) al basale. La biodisponibilità assoluta e la velocità di assorbimento dopo somministrazione sottocutanea sono state stimate rispettivamente in 0,602 (IC al 95%: 0,567; 0,638) o 60,2% e 0,572 (IC al 95%: 0,338; 0,967)/die o 57,2%. Le stime del volume di distribuzione centrale e periferico per un paziente di peso corporeo di 70 kg (e IC al 95%) erano rispettivamente 5,66 (2,76;11,6) L e 44,8 (33,2; 60,5) L. Le stime della clearance centrale e periferica per un paziente di peso corporeo di 70 kg (e IC al 95%) erano rispettivamente 15,8 (13,2; 18,9) L/die e 51,9 (44,0; 61,2) L/die. I fattori estrinseci che hanno influito sull'esposizione farmacocinetica ad asfotase alfa sono stati l'attività specifica della formulazione e il contenuto totale di acido ialuronico. L'emivita di eliminazione media \pm DS dopo somministrazione sottocutanea è stata di $2,28 \pm 0,58$ giorni.

Nei pazienti adulti con ipofosfatasi a esordio pediatrico, la farmacocinetica di asfotase alfa a dosi di 0,5, 2 e 3 mg/kg, somministrate tre volte alla settimana è risultata coerente con quella osservata in pazienti pediatrici con ipofosfatasi a esordio pediatrico e, pertanto, corroborava la dose approvata di 6 mg/kg/settimana nel trattamento di pazienti adulti con ipofosfatasi a esordio pediatrico.

Linearità/Non linearità

Sulla base dei risultati dell'analisi di farmacocinetica di popolazione si è concluso che asfotase alfa presenta una farmacocinetica lineare fino a dosi sottocutanee di 28 mg/kg/settimana. Il modello ha individuato che il peso corporeo influisce sui parametri di clearance e volume di distribuzione di asfotase alfa. Si prevede un aumento dell'esposizione farmacocinetica con il peso corporeo. L'impatto dell'immunogenicità sulla farmacocinetica di asfotase alfa è cambiato nel corso del tempo, a causa della natura variabile nel tempo dell'immunogenicità e nel complesso è stato stimato che riduce l'esposizione farmacocinetica di meno del 20%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In test di sicurezza preclinici condotti nel ratto, non sono stati osservati effetti avversi sistemici specifici con alcuna dose o via di somministrazione.

Reazioni acute all'iniezione dose-dipendenti e tempo-dipendenti, transitorie e autolimitanti, sono state osservate nel ratto a dosi endovenose da 1 a 180 mg/kg.

Calcificazioni ectopiche e reazioni in sede di iniezione sono state osservate nella scimmia, quando asfotase alfa è stato somministrato per via sottocutanea a dosi giornaliere fino a 10 mg/kg per 26 settimane. Questi effetti erano circoscritti alle sedi di iniezione e sono risultati parzialmente o completamente reversibili.

Non si sono osservate evidenze di calcificazione ectopica negli altri tessuti esaminati.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tuttavia, nelle femmine di coniglio gravide trattate con dosi endovenose fino a 50 mg/kg/die di asfotase alfa, anticorpi anti-farmaco sono stati rilevati in una percentuale di animali fino al 75%, il che può inficiare la rilevazione della tossicità della riproduzione.

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale genotossico e cancerogeno di asfotase alfa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio fosfato bibasico eptaidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

È stato dimostrato che il prodotto rimane chimicamente e fisicamente stabile, durante l'utilizzo, per un periodo fino a 3 ore a temperatura compresa tra 23°C e 27°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo (gomma butilica) e sigillo (alluminio) dotato di capsula di chiusura a strappo (polipropilene).

Strensiq 40 mg/mL soluzione iniettabile

I volumi dei flaconcini riempiti sono: 0,3 mL, 0,45 mL, 0,7 mL e 1,0 mL

Strensiq 100 mg/mL soluzione iniettabile

I volumi dei flaconcini riempiti sono: 0,8 mL

Confezioni da 1 o 12 flaconcini
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso e deve essere forato una sola volta. La soluzione eventualmente inutilizzata contenuta nel flaconcino deve essere eliminata.

Strensiq deve essere somministrato utilizzando siringhe e aghi per iniezione sterili monouso. Le siringhe devono essere di volume sufficientemente piccolo da consentire di prelevare dal flaconcino la dose prescritta con ragionevole accuratezza. Deve essere usata una tecnica asettica.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Strensiq 40 mg/mL soluzione iniettabile

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 soluzione iniettabile

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/08/2015
Data del rinnovo più recente: 28/04/2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-
AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore(i) del principio attivo biologico

Lonza Biologics
101 International Drive
Pease International Tradeport
03801 Portsmouth
Stati Uniti

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park, Blanchardstown
Dublin 15
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park, Blanchardstown
Dublin 15
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Strensiq in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo ha lo scopo di fornire ai pazienti e a coloro che se ne prendono cura informazioni sulle corrette tecniche di somministrazione, per minimizzare i rischi di errori terapeutici e di reazioni in sede di iniezione e associate all'iniezione, compresa ipersensibilità.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, in ogni Stato membro in cui Strensiq è in commercio, tutti i pazienti/genitori (o coloro che se ne prendono cura) destinati a utilizzare Strensiq ricevano il materiale educativo seguente:

- Guida all'autoiniezione per i pazienti
- Guida all'iniezione per genitori o per coloro che si prendono cura dei pazienti pediatrici

I materiali educativi per i pazienti e per coloro che se ne prendono cura dovranno contenere i seguenti messaggi chiave:

- Avvertenze e precauzioni sul potenziale rischio di errori terapeutici e reazioni nella sede di iniezione associati all'uso di Strensiq
- Reazioni di ipersensibilità sono state osservate nei pazienti trattati con Strensiq, inclusa una descrizione di segni e sintomi
- Istruzioni sulla dose corretta da somministrare
- Istruzioni sulla scelta della sede di iniezione e sulla modalità per eseguire e annotare l'iniezione
- Descrizione dettagliata della modalità di iniezione di Strensiq utilizzando tecniche asettiche
- Informazioni sulla gestione della catena del freddo durante la conservazione e il trasporto di Strensiq
- Informazioni sulla segnalazione degli effetti indesiderati.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE COME DA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8 del Regolamento 726/2004/CE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve predisporre un registro osservazionale, longitudinale, prospettico, a lungo termine dei pazienti affetti da ipofosfatasia, al fine di raccogliere informazioni sull'epidemiologia della malattia, inclusi esiti clinici e qualità della vita, e di valutare i dati di sicurezza e di efficacia nei pazienti trattati con Strensiq.	Ogni anno con rivalutazione annuale