

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À
L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **STRENSIQ**^{MD}

(asfotase alfa)

Solution injectable à 40 mg/ml et 100 mg/ml

Traitement enzymatique substitutif

Code ATC : A16AB13

STRENSIQ^{MD} (asfotase alfa), indiqué à titre de traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance, a obtenu un avis de conformité avec conditions, en attendant les résultats d'études attestant ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de l'approbation commerciale pour cette indication. Pour de plus amples renseignements sur STRENSIQ^{MD}, se reporter au site Internet de Santé Canada sur les médicaments – [Avis de conformité avec conditions : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php).

Alexion Pharma GmbH
Giesshübelstrasse 30
CH – 8045 Zurich, Suisse

Date de l'approbation :
Le 06 juillet 2017

Numéro de contrôle : 204145

Ce produit est autorisé en vertu d'un avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une de ses indications ou toutes ses indications.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit en fonction de données cliniques **prometteuses** quant à son efficacité clinique, après l'évaluation de la soumission par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués dans le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, potentiellement mortelle ou gravement invalidante. Ils ont démontré des bienfaits prometteurs, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve d'un profil de risques et de bienfaits représentant une amélioration notable par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a décidé d'autoriser l'accès à ce produit, à la condition que les promoteurs entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La présente monographie de produit comporte un encadré au début de chacune des principales rubriques qui signale clairement la nature de l'autorisation de commercialisation. Les rubriques à l'égard desquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées dans la marge gauche par le symbole AC-C. Ces rubriques peuvent inclure les suivantes :

- Indications et utilisation clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables et nouvelle version de la monographie de produit

On encourage les professionnels de la santé à signaler au Programme Canada Vigilance de Santé Canada les effets indésirables associés à l'utilisation normale de ce médicament et de tout autre médicament en composant le 1-866-234-2345. La monographie de produit sera révisée s'il survenait de nouvelles préoccupations graves quant à l'innocuité du produit ou lorsque le promoteur aura fourni les données supplémentaires étayant les bienfaits cliniques du produit. Une fois cette dernière étape franchie, et conformément aux modalités de l'AC-C, les conditions régissant l'autorisation de commercialisation seront levées.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	5
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENS	26

Pr **STRENSIQ^{MD}**
(asfotase alfa)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

STRENSIQ^{MD} (asfotase alfa), indiqué à titre de traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance, a obtenu un avis de conformité avec conditions, en attendant les résultats d'études attestant ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de l'approbation commerciale pour cette indication. Pour de plus amples renseignements sur STRENSIQ^{MD}, se reporter au site Internet de Santé Canada sur les médicaments – [Avis de conformité avec conditions : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php)

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Injection sous-cutanée	Solution injectable à 40 mg/ml et à 100 mg/ml	Sodium (23 mg par fiole) <i>Pour une liste complète, voir la rubrique FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

Strensiq (asfotase alfa) est une glycoprotéine soluble de 726 acides aminés formée du domaine catalytique de la phosphatase alcaline non spécifique d'un organe (TNSALP, *tissue non-specific alkaline phosphatase*) humaine, du domaine Fc de l'immunoglobuline humaine G₁ et d'un peptide déca-aspartate où se produit le ciblage osseux^{1,2}. Strensiq est destiné à une administration sous-cutanée. Il est fourni sous forme d'une solution aqueuse limpide, incolore, stérile et apyrogène contenant 40 mg/ml ou 100 mg/ml d'asfotase alfa, 25 mM de phosphate sodique et 150 mM de chlorure de sodium à un pH situé entre 7,2 et 7,6, inclusivement, présenté dans des fioles en verre de 2 ml à usage unique pour une administration sous-cutanée. Strensiq ne contient aucun agent de conservation.

AC-C INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Strensiq (asfotase alfa) est indiqué à titre de traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance.

Un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles métaboliques osseux doit amorcer le traitement par Strensiq.

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Strensiq n'ont pas été évaluées chez des patients âgés de plus de 65 ans (voir la sous-rubrique *Populations particulières*, dans la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants (de 0 à 18 ans) :

Voir la sous-rubrique *Populations particulières*, dans la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

AC-C CONTRE-INDICATIONS

Strensiq est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité au composé actif ou à tout excipient de la solution. Pour une liste complète, voir la rubrique **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par Strensiq, y compris des signes et symptômes évoquant l'anaphylaxie. Il s'agissait notamment de difficulté à respirer, de suffocation, de nausées, d'œdème périorbitaire et d'étourdissements. Les réactions sont survenues dans les minutes suivant l'administration sous-cutanée de Strensiq et sont possibles chez des patients sous traitement depuis plus d'un an. Les réactions d'hypersensibilité comprenaient aussi les suivantes : vomissements, fièvre, céphalées, bouffées vasomotrices, irritabilité, frissons, érythème cutané, éruption cutanée, prurit et hypoesthésie buccale.

En présence de telles réaction, on recommande d'arrêter immédiatement le traitement par Strensiq et d'amorcé le traitement médical approprié. Observer les normes médicales actuelles des traitements d'urgence.

Lipodystrophie

Une lipodystrophie localisée, y compris la lipoatrophie et la lipohypertrophie, a été rapportée aux points d'injection après plusieurs mois sous Strensiq lors des essais cliniques (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES**). Conseiller aux patients d'observer une bonne technique d'injection et de faire une rotation des points d'injection (voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Réactions à l'injection

Il est possible que l'administration de protéines exogènes entraîne des réactions généralisées associées à l'injection, définies comme étant toute manifestation indésirable survenant pendant l'injection ou d'ici la fin de la journée de l'injection (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'administration de Strensiq risque d'entraîner des réactions localisées au point d'injection, notamment un érythème, une éruption cutanée, un changement de couleur, du prurit, de la douleur, des papules, des nodules et une atrophie, entre autres. La rotation des points d'injection aide généralement à gérer efficacement de telles réactions. Généralement, ces réactions ont été jugées comme étant bénignes, d'intensité légère à modérée et spontanément résolutive. Un patient traité lors des essais cliniques a présenté une réaction grave au point d'injection consistant en un changement de couleur et a abandonné l'étude.

Si de graves réactions à l'injection surviennent, il y a lieu d'arrêter l'administration de Strensiq et d'instaurer le traitement médical approprié.

Arrêt du traitement

Risque éventuel d'hypercalcémie lors de l'arrêt de l'administration de Strensiq

L'hypercalcémie et les convulsions résultant de l'HPP sont des effets connus. La calcémie des patients atteints d'HPP qui arrêtent leur traitement par Strensiq n'a pas été systématiquement étudiée. Néanmoins, une revue des données non cliniques et des rapports post-commercialisation ne semble pas avoir relevé suffisamment de preuves pour conclure que l'arrêt de Strensiq entraînerait un risque accru d'hypercalcémie par comparaison avec les taux prévisibles comme étant dus à la maladie sous-jacente. Il y a lieu de sensibiliser les patients à la récurrence de leurs symptômes d'HPP et de surveiller leur état, notamment pour ce qui est de l'hypercalcémie, si l'arrêt du traitement devait être nécessaire.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénèse et la mutagénèse. Rien ne laisse entendre que l'administration de Strensiq soit associée à une carcinogénèse (voir la sous-rubrique **Données précliniques sur l'innocuité**, dans la rubrique **TOXICOLOGIE**).

Système cardiovasculaire

L'innocuité et l'efficacité de Strensiq n'ont pas été évaluées en présence de manifestations cardiovasculaires.

Dépendance ou tolérance

Rien ne laisse entendre que l'administration de Strensiq soit associée à un usage abusif ou à une toxicomanie.

Prise de poids disproportionnée

Une prise de poids disproportionnée risque de se produire. On recommande une surveillance diététique.

Otorhinolaryngologie

Aucune réaction otorhinolaryngologique grave n'est survenue.

Calcification ectopique

Les patients atteints d'HPP courent un risque accru de calcification ectopique. Des échographies rénales et des examens ophtalmologiques et sont recommandés initialement puis régulièrement pendant le traitement par Strensiq pour la détection de signes et symptômes de calcification ectopique rénale ou ophtalmique ainsi que de changements dans la fonction visuelle ou rénale.

Lors des essais cliniques sur Strensiq, 14 cas (14 %) de calcification ectopique de l'œil ont été rapportés, notamment dans la cornée et la conjonctive, et aussi des reins (néphrocalcinose).

Les données étaient insuffisantes pour déterminer si ces cas étaient le fait de la maladie ou de Strensiq. Aucun changement visuel ni altération de la fonction rénale résultant de la calcification ectopique n'ont été signalés.

Système endocrinien et métabolisme

Aucune réaction indésirable endocrinienne ou métabolique grave n'est survenue.

Appareil digestif

L'hypoesthésie orale et les nausées ont été rapportées couramment parmi les réactions indésirables.

Appareil génito-urinaire

Aucune réaction indésirable génito-urinaire grave n'est survenue.

Hématologie

On a observé des bouffées vasomotrices et une tendance accrue aux ecchymoses lors des essais cliniques.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

La fonction hépatique, mesurée par les taux sériques des transaminases alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST), a été examinée dans le modèle pharmacocinétique de population, et aucun effet de la fonction hépatique sur l'élimination de l'asfotase alfa n'a été révélé.

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de Strensiq n'ont pas été évaluées en présence d'insuffisance hépatique.

Système immunitaire

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe une éventualité d'effet immunogène. Lors des essais cliniques, des anticorps anti-médicament ont été détectés à l'aide d'un immunoessai par électroluminescence (ECL) chez des patients recevant Strensiq. Les échantillons séropositifs pour des anticorps ont été analysés afin de déterminer la présence d'anticorps neutralisants produisant une inhibition *in vitro* de l'activité catalytique de Strensiq.

Parmi les 69 patients atteints d'HPP inscrits aux essais cliniques pour lesquels des données sur les anticorps après le début de l'étude ont été obtenues, 56 (81,2 %) étaient séropositifs pour des anticorps anti-médicament un certain temps après avoir reçu un traitement par Strensiq. Parmi ces 56 patients, 25 (44,6 %) présentaient des anticorps neutralisants. Aucune corrélation n'a été observée entre les titres des anticorps anti-médicament et les valeurs d'anticorps neutralisant (pourcentage d'inhibition). La réponse des anticorps (qu'il s'agisse ou non d'anticorps neutralisants) était variable avec le temps et est considérée comme faible, compte tenu de son effet sur la pharmacocinétique de l'asfotase alfa et des données actuelles sur l'innocuité et l'efficacité (voir la sous-rubrique **Pharmacocinétique**, dans la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Aucune tendance des manifestations indésirables relativement à la présence d'anticorps n'a été observée lors des essais cliniques.

Infections et infestations

Au cours des études cliniques sur l'asfotase alfa, la plupart des infections et des infestations consistaient principalement en des infections respiratoires, notamment la pneumonie, les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Ces effets indésirables survenaient principalement dans le sous-groupe des patients atteints d'HPP infantile, notamment ceux âgés de moins de deux ans. De tels événements étaient prévisibles, surtout en présence des manifestations d'HPP les plus graves.

Craniosynostose

La craniosynostose a été citée parmi les manifestations de l'hypophosphatasie dans des publications. Lors d'une étude sur l'évolution naturelle de l'hypophosphatasie infantile non traitée, elle survenait chez 61,3 % des patients entre la naissance et l'âge de cinq ans. Il arrive qu'une craniosynostose provoque une hausse de la pression intracrânienne. Une surveillance périodique (y compris l'examen du fond d'œil pour détecter des signes d'œdème papillaire) et une intervention rapide pour l'élévation de la pression intracrânienne sont recommandées chez les patients atteints d'HPP infantile âgés de moins de cinq ans.

Dans des études cliniques sur l'asfotase alfa, des manifestations de craniosynostose (associée à une hausse de la pression intracrânienne) reliées à la maladie sous-jacente était observée chez les patients de moins de cinq ans. Les données sont insuffisantes pour établir une relation causale entre l'exposition à Strensiq et la progression de la craniosynostose.

Considérations périopératoires

Aucune donnée ne concerne la poursuite, l'interruption ou l'ajustement posologique de l'administration de Strensiq pour des considérations périopératoires.

Psychiatrie

Aucune réaction indésirable psychiatrique grave n'est survenue.

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de Strensiq n'ont pas été évaluées en présence d'insuffisance rénale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Au cours des études cliniques, la majorité des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux a été signalée dans le sous-groupe des patients atteints d'HPP infantile, surtout les patients âgés de moins de deux ans. Souvent, ces cas étaient associés à des événements reflétant les manifestations respiratoires graves de l'HPP, notamment la détresse respiratoire, les troubles respiratoires et la dyspnée.

Sensibilité et résistance

Comme pour toutes les perfusions d'agents biologiques, il existe un risque de réactions à l'injection et d'anaphylaxie. (Pour des renseignements sur les réactions allergiques ou les réactions à l'injection, voir les sous-rubriques **Hypersensibilité** et **Réactions à l'injection**, parmi les **Généralités**.)

Parathormone sérique et calcémie

Les concentrations sériques de parathormone des patients atteints d'HPP risquent d'augmenter après l'administration de Strensiq, surtout au cours des 12 premières semaines de traitement. On recommande de surveiller les taux sériques de parathormone et de calcium chez les patients traités par Strensiq. Des suppléments de calcium et de vitamine D orale seraient nécessaires.

Fonction sexuelle et reproduction

L'innocuité de Strensiq pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie (voir la sous-rubrique **Femmes enceintes**, dans la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Peau

Aucune réaction indésirable cutanée grave (photosensibilité, photoallergie ou phototoxicité) n'est survenue.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude sur Strensiq ne porte sur les femmes enceintes, car les femmes enceintes ou qui allaitent étaient exclues des essais cliniques sur Strensiq. Aucune grossesse n'a été rapportée lors des études. (Pour les études chez l'animal, voir la PARTIE II, sous Toxicologie.)

Femmes qui allaitent :

On ignore si Strensiq passe dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait humain, la prudence s'impose si Strensiq est administré à une femme qui allaite.

Enfants (de 0 à 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de Strensiq ont été étudiées chez des enfants âgés de 0 à 18 ans. Pour plus de détails sur les caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur l'hypophosphatasie, voir le tableau 3, dans la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**, qui résume les caractéristiques démographiques et le plan de l'étude.

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de Strensiq chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées. Les études cliniques sur Strensiq ne comprenaient pas assez de patients (n = 1) âgés de 65 ans et plus.

Surveillance et analyses en laboratoire

Faire une rotation des points d'injection et les examiner attentivement afin de détecter d'éventuelles réactions (voir la sous-rubrique **Généralités**, dans la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES**Aperçu des effets indésirables du médicament**

Pendant les essais cliniques, 68 patients (âgés de 1 jour à 66 ans) dont la maladie est survenue pendant l'enfance ont été traités par Strensiq. Les effets indésirables observés le plus couramment étaient les réactions au point d'injection et les réactions associées à l'injection. Majoritairement, ces réactions étaient bénignes et d'intensité légère à modérée. De graves réactions associées à l'injection ont été rapportées chez deux patients sans que l'administration de Strensiq n'ait pris fin : on a rapporté de la fièvre et des frissons chez un patient dont la maladie était infantile, tandis qu'une hypoesthésie buccale, des douleurs aux extrémités, des frissons et des céphalées ont été rapportés chez un patient dont l'HPP était juvénile.

Au cours des essais cliniques, 19 des 68 patients dont la maladie est survenue pendant l'enfance ont reçu continuellement la dose recommandée de 6 mg/kg/semaines. Ce nombre représente 25,88 années-patients d'exposition, pour une durée moyenne de 1,36 année (minimum de 0,4; maximum de 2,8) de traitement.

Effets indésirables survenant lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des circonstances très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans le cadre de ces essais cliniques pourraient ne pas correspondre aux taux observés en pratique, et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements relatifs aux réactions indésirables au médicament issus des essais cliniques servent à identifier les événements indésirables liés au médicament et à évaluer les taux de façon approximative.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés lors des essais cliniques après l'injection sous-cutanée de Strensiq classifiés selon le système organique et le terme privilégié. Étant donné la petite taille de la population des patients des essais cliniques, il s'agit d'un tableau sommaire des effets indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés lors des essais cliniques sur Strensiq chez des patients atteints d’HPP (âgés de 1 jour à 18 ans)

Classification par système organique	Effet indésirable chez ≥ 5 % des sujets (proportion du terme privilégié)
	HPP infantile et juvénile (N = 99)
Organisme entier et réactions au point d’administration	Réactions au point d’injection* Pyrexie (45 %) Irritabilité (9 %)
Troubles cutanés et sous-cutanés	Érythème (10 %) Lipohypertrophie (5 %)
Troubles digestifs	Nausées (5 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur aux extrémités (36 %) Myalgie (7 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l’intervention	Contusion (16 %)
Troubles du système nerveux	Céphalées (21 %)

* Les termes privilégiés considérés comme étant des réactions au point d’injection sont présentés ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Réactions au point d’injection :

Les réactions au point d’injection (érythème au point d’injection, changement de couleur, douleur, prurit, macule, enflure, ecchymose, hypertrophie, induration, réaction, atrophie, nodule, éruption cutanée, papule, hématome, inflammation, urticaire, chaleur, hémorragie, cellulite et masse) sont les effets indésirables observés le plus couramment, soit chez environ 73 % des patients des études cliniques. La majorité des réactions au point d’injection étaient légères et spontanément résolutive, et aucun effet indésirable grave n’a été signalé. Deux patients ont éprouvé des réactions au point d’injection qui ont entraîné une diminution de leur dose de Strensiq. La fréquence de ces réactions était plus élevée dans les cas d’HPP juvénile et chez les patients qui recevaient des injections 6 fois par semaine (par comparaison à 3 fois par semaine).

Hypersensibilité

Parmi les réactions d’hypersensibilité : érythème/rougeur, pyrexie/fièvre, irritabilité, nausées, douleur, rigidité/frissons, hypoesthésie buccale, céphalées, bouffées vasomotrices, signes et symptômes évoquant l’anaphylaxie.

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Il importe de déclarer les effets indésirables soupçonnés après l’autorisation du médicament. Ainsi, on parvient à mettre continuellement en balance les bienfaits de ce médicament par rapport à ses risques. On demande aux professionnels de la santé de signaler toute réaction indésirable soupçonnée au Programme Canada Vigilance.

Résultats anormaux d'ordre hématologique et de biochimie clinique

Aucune valeur anormale d'ordre hématologique ni dans la biochimie clinique n'a été considérée comme un effet indésirable du médicament après l'administration de Strensiq.

Réactions indésirables au médicament après la mise sur le marché

L'expérience de Strensiq depuis sa commercialisation pour le traitement de patients atteints d'HPP est limitée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses ni aucune étude métabolique *in vitro* n'ont été menées. Étant donné que l'asfotase alfa est une protéine hybride recombinante humaine, il est improbable qu'elle suscite des interactions médiées par le cytochrome P450.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plante n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

La phosphatase alcaline est utilisée comme réactif pour de nombreuses épreuves de laboratoire habituelles. Si l'asfotase alfa est présente dans des échantillons de laboratoire clinique, des valeurs aberrantes risquent d'être obtenues.

Le médecin traitant doit informer le laboratoire du fait que le patient reçoit un médicament qui modifie les taux de phosphatase alcaline. D'autres méthodes de dosage (c.-à-d. qui n'utilisent pas de système conjugué à la phosphatase alcaline) sont à considérer pour les patients sous Strensiq.

Interactions médicament-mode de vie

Aucune étude concernant les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été menée.

AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Le schéma posologique recommandé pour Strensiq est de 2 mg/kg de poids corporel administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine ou de 1 mg/kg de poids corporel administré six fois par semaine. Le volume maximal d'injection sous-cutanée est de 1 ml par injection.

Administration

Strensiq ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Strensiq s'administre par injection sous-cutanée. Le volume maximal de médicament injecté ne doit pas dépasser 1 ml par point d'injection. Si plus de 1 ml est nécessaire, des injections multiples seront administrées au même moment à différents points d'injection.

Une rotation et une surveillance attentive des points d'injection doivent être effectuées afin de détecter la survenue éventuelle de réactions, y compris la lipodystrophie. Strensiq doit être administré à l'aide d'aiguilles et de seringues jetables stériles. Les seringues doivent être assez petites pour permettre une exactitude raisonnable lors du prélèvement de la dose prescrite de la fiole.

Pour administrer Strensiq, prière de lire attentivement les directives ci-après :

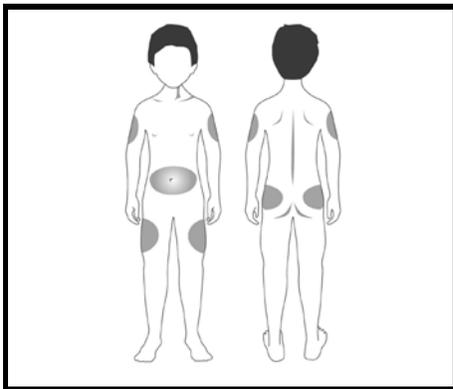
Chaque fiole est à usage unique et ne doit recevoir qu'une seule ponction. Utiliser seulement une solution limpide, incolore ou jaunâtre, sans signe visible de détérioration. Jeter tout médicament ou déchet conformément aux règlements locaux.

Comment injecter Strensiq

Se laver les mains soigneusement à l'eau et au savon.

Enlever le capuchon protecteur de la fiole de Strensiq.

Prélever la dose exacte de Strensiq dans la seringue.



La rotation des points d'injection de Strensiq est importante. Ne pas faire d'injection là où il y a des rougeurs, de l'inflammation ou de l'enflure.

Déterminer le point d'injection, puis nettoyer la peau à l'aide d'une solution à 60-70 % d'alcool (alcool isopropylique ou éthanol) imprégnant une boule de coton ou un tampon à usage unique.

REMARQUE : Ne pas faire d'injection aux endroits où on remarque des bosses, des boules dures ou de la douleur.



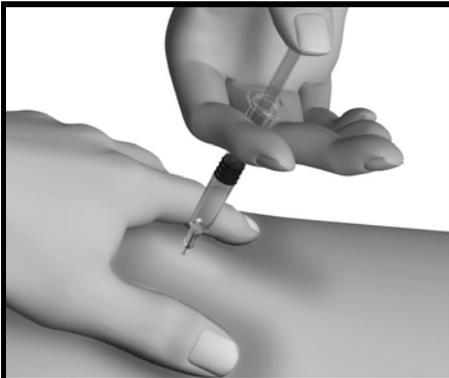
Pincer délicatement la peau du point d'injection désigné entre le pouce et l'index.



Injecter la dose prescrite par voie sous-cutanée, au point désigné.

En tenant la seringue comme un crayon ou un dard, insérer l'aiguille dans la peau soulevée à un angle de 45 ° à 90 ° par rapport à la surface de la peau.

S'il n'y a pas beaucoup de graisse sous-cutanée ou que la peau est mince, un angle de 45 ° serait préférable.



Toujours en pinçant la peau, appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter le médicament, en comptant lentement jusqu'à 10.

Retirer l'aiguille, lâcher la peau et poser délicatement une boule de coton ou un morceau de gaze sur le point d'injection durant quelques secondes.

Ainsi, on aide à refermer le tissu percé et on prévient les fuites.

Ne pas frotter le point d'injection après l'injection.

Mettre un pansement sur le point d'injection et jeter l'aiguille de façon appropriée.

Reconstitution

Strensiq est une protéine humaine recombinante hybride de phosphatase alcaline non spécifique d'un organe-Fc-déca-aspartate conçue pour une administration sous-cutanée et prête à l'usage. Par conséquent, Strensiq ne doit pas être reconstitué.

Dose oubliée

En cas d'un oubli, reprendre le calendrier habituel dès que possible. Le calendrier des doses subséquentes doit être déterminé par le médecin traitant en fonction du schéma posologique de Strensiq (voir la sous-rubrique **Posologie recommandée et ajustement posologique**, dans la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

SURDOSAGE

Aucune valeur de surdosage n'a été déterminée.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

AC-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Strensiq remplace l'enzyme TNSALP défectueuse.

Pharmacodynamie

Au cours des essais cliniques chez des patients atteints d'HPP, une hausse du taux de phosphatase alcaline a été remarquée presque immédiatement après l'amorce du traitement par asfotase alfa. Les taux de PLP (phosphate de pyridoxal) et de PPI (pyrophosphate inorganique) se sont aussi rapidement améliorés, car des réductions jusqu'aux valeurs normales ont pris environ 3 et 20 semaines, respectivement. D'autres améliorations concernant des critères d'évaluation cliniquement pertinents sont décrites dans les rubriques sur les études cliniques.

Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques sur l'asfotase alfa ont été évaluées chez un vaste éventail de patients atteints d'HPP (âgés de 1 jour à 66 ans). D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'exposition pharmacocinétique à l'asfotase alfa augmentait proportionnellement aux doses étudiées, jusqu'à 28 mg/kg/semaine. Le tableau 2 résume les paramètres pharmacocinétiques de Strensiq.

Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Strensiq d'après les données pharmacocinétiques regroupées

Demi-vie (jours) Moyenne ± écart type	C_{moy.} à l'état d'équilibre sous 2 mg/kg 3 fois par semaine (U/L) Extrêmes	Élimination (L/jour) Moyenne (IC à 95 %)	Volume de distribution central (L) Moyenne (IC à 95 %)	Volume de distribution périphérique (L) Moyenne (IC à 95 %)
2,28 ± 0,58	1720 à 2600	15,8 (13,2; 18,9)	5,66 (2,76; 11,6)	44,8 (33,2; 60,5)

C_{moy.} : Concentration moyenne

IC : Intervalle de confiance

La teneur en acide sialique de la préparation a été qualifiée de facteur modifiant l'élimination de l'asfotase alfa, tandis que le poids corporel était déterminé comme étant un facteur modifiant son élimination et son volume de distribution à l'état d'équilibre. Le pouvoir immunogène n'a pas d'incidence tangible sur l'exposition pharmacocinétique à l'asfotase alfa. D'autres covariables, notamment l'âge, le sexe et la fonction rénale (mesurée par le débit de filtration glomérulaire

estimé) n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'asfotase alfa. D'après l'exposition prévue à la dose recommandée, des concentrations sériques cliniquement importantes d'asfotase alfa se sont maintenues dans tout l'éventail de teneurs en acide sialique de la préparation ainsi que pour tous les poids corporels.

Absorption :

Après des administrations sous-cutanées hebdomadaires de Strensiq, le T_{max} médian observé allait de 1 à 2 jours, tandis que la biodisponibilité absolue était de 45,8 à 98,4 %. La moyenne \pm écart type de la C_{max} et de la $SSC_{terminale}$ étaient de $1\ 020 \pm 326$ U/L et de $284\ 926 \pm 79\ 652$ U-h/L, respectivement, pour le groupe recevant 2 mg/kg.

Distribution :

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, les volumes de distribution central et périphérique (IC à 95 %), ont été estimés à 5,66 (2,76; 11,6) L et à 44,8 (33,2; 60,5) L respectivement, en moyenne. Ces résultats indiquent que Strensiq était d'abord distribué principalement dans l'espace intravasculaire, puis ensuite se répartissait dans l'espace extravasculaire, ce qui reflète une capacité de partage dans les tissus, y compris vraisemblablement le squelette.

Métabolisme :

Des études sur le métabolisme *in vitro* ou *in vivo* ne sont pas pertinentes pour les protéines recombinantes hybrides telles que Strensiq, car leur voie métabolique serait celle de la dégradation catabolique normale de la molécule de médicament en petits peptides, puis en leurs acides aminés individuels.

Élimination :

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'élimination estimée moyenne (IC à 95 %) était de 15,8 (13,2; 18,9) L/jour. La demi-vie d'élimination moyenne (\pm écart type) de Strensiq durait 2,28 (\pm 0,58) jours, dans un intervalle de 0,740 à 9,94 jours.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les fioles de Strensiq doivent être conservées dans leur boîte d'origine jusqu'au moment de leur utilisation, dans un milieu réfrigéré entre 2 et 8 °C et à l'abri de la lumière.

Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament se conserve à la température ambiante et doit être administré dans l'heure qui suit.

NE PAS CONGELER NI SECOUER.

Strensiq est stable pendant 24 mois.

Ne pas administrer après la date de péremption indiquée sur la boîte.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Chaque fiole de Strensiq est destinée à un usage unique et ne doit recevoir qu'une seule ponction. Jeter tout produit inutilisé.

Employer une technique aseptique.

Jeter tout déchet ou médicament inutilisé conformément aux exigences locales.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Strensiq est fourni sous forme de solution aqueuse limpide, incolore à jaunâtre, stérile et apyrogène, destinée à une administration sous-cutanée.

Composition :

Strensiq est préparé à pH 7,4 et contient les ingrédients suivants :

Asfotase alfa
Chlorure de sodium
Phosphate disodique heptahydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Eau pour injection

Strensiq ne contient aucun agent de conservation.

Présentation :

Strensiq est fourni dans une fiole de 2 ml (verre de type I) munie d'un bouchon (caoutchouc butylique) et d'un sceau (aluminium) avec un capuchon (polypropylène).

Emballages*	Volume à plein (total) [ml]	Concentration (mg/ml)	Teneur (mg/fiole)
12 fioles par boîte <i>ou</i>	0,3 (0,43)	40	12
	0,45 (0,58)	40	18
	0,7 (0,83)	40	28
1 fiole par boîte	1,0 (1,13)	40	40
	0,8 (0,93)	100	80

* *Tous les emballages ne sont pas nécessairement sur le marché.*

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

STRENSIQ^{MD} (asfotase alfa), indiqué à titre de traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance, a obtenu un avis de conformité avec conditions, en attendant les résultats d'études attestant ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de l'approbation commerciale pour cette indication. Pour de plus amples renseignements sur STRENSIQ^{MD}, se reporter au site Internet de Santé Canada sur les médicaments – [Avis de conformité avec conditions](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php) : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

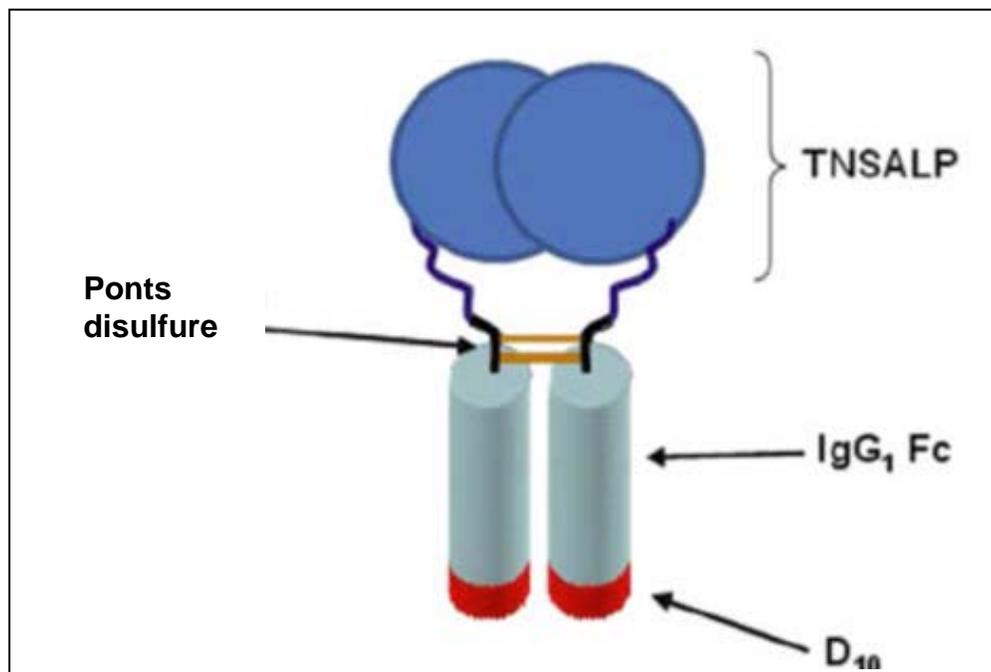
Dénomination commune : asfotase alfa

Formule et masse moléculaires : C₇₁₀₈ H_{11,008} N₁₉₆₈ O₂₂₀₆ S₅₆

Masse moléculaire théorique : 161 kDa

Formule développée : présentée à la figure 1.

Figure 1 : Structure de l'asfotase alfa



Caractéristiques du produit

Strensiq (asfotase alfa) est une glycoprotéine soluble de 726 acides aminés formée du domaine catalytique de la phosphatase alcaline non spécifique d'un organe (TNSALP, *tissue non-specific alkaline phosphatase*) humaine, du domaine Fc de l'immunoglobuline humaine G₁ et d'un peptide déca-aspartate où se produit le ciblage osseux^{1,2}. Strensiq est destiné à une administration sous-cutanée. Il est fourni sous forme d'une solution aqueuse limpide, incolore, stérile et apyrogène contenant 40 mg/ml ou 100 mg/ml d'asfotase alfa, 25 mM de phosphate sodique et 150 mM de chlorure de sodium à un pH situé entre 7,2 et 7,6, inclusivement, présenté dans des fioles en verre de 2 ml à usage unique pour une administration sous-cutanée. Strensiq ne contient aucun agent de conservation.

Études sur la clairance virale

Trois études de petite envergure sur la clairance virale ont été menées afin d'évaluer la capacité du procédé d'épuration d'éliminer ou d'inactiver le rétrovirus de la leucémie murine xénotrope (MLV), le virus de la pseudorange (PRV), le réovirus 3 (Réo3) et le virus MVM (*minute virus of mice*). Ces quatre virus étaient choisis pour représenter un vaste éventail de propriétés physicochimiques et de résistances à l'inactivation; des titres élevés sont commercialisés, et les méthodes de détection sont bien établies. Le procédé de fabrication révèle une capacité d'élimination virale adéquate dans les études sur l'élimination virale.

AC-C ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de Strensiq pour traiter l'HPP survenue pendant l'enfance a été évaluée selon les données sur 52 patients atteints (HPP périnatale ou infantile [symptômes survenant à < 6 mois] et HPP juvénile [symptômes survenant entre 6 mois et 18 ans]) inscrits à deux études pivot prospectives et à leur prolongation (études ENB-010-10 et ENB-006-09/ENB-008-10), ainsi que selon des essais cliniques à l'appui (étude ENB-002-08/ENB-003-08). Par ailleurs, une étude rétrospective sur l'évolution naturelle de l'HPP survenue pendant l'enfance, l'étude ENB-011-10, a été menée pour obtenir davantage de renseignements sur son étiologie, la diversité de ses manifestations et son évolution clinique. En outre, 19 patients âgés de 13 à 66 ans étaient inscrits à une étude à l'appui (ENB-009-10).

Les caractéristiques initiales des patients atteints d'HPP survenue pendant l'enfance évalués lors des essais cliniques comprenaient un faible taux de phosphatase alcaline ainsi qu'au moins un des signes suivants : une élévation des substrats biochimiques de la TNSALP (le PPI et le PLP), une structure osseuse anormale (élévation de l'indice d'épaisseur des bordures ostéoïdes, minéralisation osseuse réduite, déformations squelettiques rachitiques dont les jambes arquées, déformation du thorax ou taille dont la cote Z est inférieure à la normale) et une incapacité fonctionnelle (faible motricité globale, retard du développement, difficulté à marcher, incapacité à effectuer des tâches quotidiennes). Au départ, les patients âgés de moins de 5 ans présentaient des signes de morbidité additionnelle, notamment la néphrocalcinose, des convulsions et une atteinte respiratoire (y compris la défaillance respiratoire nécessitant une assistance) ainsi qu'un retard de la motricité globale. Pendant l'étude ENB-002-08, la plupart des patients (9 sur 11, 81,8 %) présentaient d'importants retards de la motricité globale à l'échelle BSID-III (p. ex., une

cote de 1 à l'échelle de la motricité globale, ce qui représente 3 écarts types en deçà de la moyenne des sujets en bonne santé appariés selon l'âge).

Le tableau 3 résume les caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur l'hypophosphatasie.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients participant aux essais cliniques de Strensiq dans les cas d'hypophosphatasie

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie et durée d'administration ^a	Sujets de l'étude (nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
ENB-002-08	Étude multicentrique, multinationale, ouverte et à un seul groupe sur l'innocuité et l'efficacité (phase 2 chez des nourrissons et de jeunes enfants [maladie infantile])	Une seule perfusion i.v. de 2 mg/kg suivie d'injections s.c. de 1 mg/kg 3 fois par semaine pendant 23 semaines	11 inscrits, 10 terminant l'étude	13,3 mois (de 0,6 à 36 mois)	4 M 7 F
ENB-003-08 (prolongation de l'étude ENB-002-08)	Étude multicentrique, multinationale, ouverte et à un seul groupe sur l'innocuité et l'efficacité	Injections s.c. 3 fois par semaine de la dernière dose reçue lors de l'étude ENB-002-08	10 inscrits, 9 traités	18 mois (de 6 à 41 mois)	4 M 6 F
ENB-010-10	Étude ouverte, multicentrique, multinationale sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique (phase 2 chez des nourrissons et de jeunes enfants [maladie infantile])	Injections s.c. de 2 mg/kg 3 fois par semaine et de 1 mg/kg 6 fois par semaine (6 mg/kg/semaine au total)	28 inscrits et traités	27,2 mois (de 0 à 71 mois)	12 M 16 F
ENB-006-09	Étude ouverte, multicentrique, multinationale, de comparaison de doses, avec groupes parallèles et témoins historiques sur l'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (phase 2 chez des enfants et de jeunes adolescents [maladie infantile ou juvénile])	Injections s.c. de 2 mg/kg ou de 3 mg/kg 3 fois par semaine (6 mg/kg/semaine ou 9 mg/kg/semaine au total)	13 inscrits (6 sous 2 mg/kg, 7 sous 3 mg/kg), 12 terminant l'étude (6 sous 2 mg/kg, 6 sous 3 mg/kg)	105,5 mois (de 71 à 149 mois)	11 M 2 F
ENB-008-10 (prolongation de l'étude ENB-006-09)	Étude ouverte, multicentrique, multinationale, de comparaison de doses, avec groupes parallèles sur l'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie	Injections s.c. de 1 mg/kg 6 fois par semaine ou de 2 mg/kg 3 fois par semaine (6 mg/kg/semaine au total)	12 inscrits et traités	111 mois (de 78 à 156 mois)	10 M 2 F

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie et durée d'administration ^a	Sujets de l'étude (nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
ENB-009-10	Étude ouverte, multicentrique, multinationale, à répartition aléatoire, avec détermination de la dose et témoins concomitants sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique (phase 2 chez des adolescents et des adultes [maladie infantile, juvénile ou survenue à l'âge adulte])	<p>Période de traitement primaire (les 24 premières semaines d'étude) comportant la répartition aléatoire dans l'une des 3 cohortes suivantes :</p> <p>1. Injections s.c. quotidiennes de 0,3 mg/kg (2,1 mg/kg/semaine au total);</p> <p>2. Injections s.c. quotidiennes de 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/semaine au total);</p> <p>3. Aucun traitement.</p> <p>Période de prolongation : tous les patients ont reçu des injections s.c. quotidiennes de 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/semaine au total), puis sont passés ultérieurement à 1 mg/kg 6 fois par semaine</p>	19 inscrits (6 dans le groupe témoin, 6 sous 0,5 mg/kg, 7 sous 0,3 mg/kg); 18 traités lors de la prolongation en mode ouvert	491,4 mois (de 156 à 792 mois)	7 M 12 F

Abréviations : M = masculin; F = féminin; s.c. = sous-cutanée

^a Dans toutes les études cliniques, à part l'étude ENB-009-10, des ajustements posologiques étaient permis en considération d'un manque d'efficacité ou d'une question d'innocuité.

Résultats des études

Étude ENB-006-09/ENB-008-10

L'étude ENB-006-09/ENB-008-10 est une étude ouverte en cours, sans randomisation. Treize patients y étaient inscrits. Alors que l'hypophosphatasie s'est déclarée avant l'âge de 6 mois chez cinq patients, elle s'est manifestée après l'âge de 6 mois chez huit patients. Les sujets étaient âgés de 6 à 12 ans lors de l'inclusion à l'étude. De tous les patients inscrits, 12 ont poursuivi leur participation à l'étude. L'étude a employé des témoins historiques provenant du même centre avec des patients ayant reçu l'asfotase alfa et qui étaient assujettis à un protocole de prise en charge clinique similaire.

Amélioration du squelette (minéralisation, structure et croissance)

Signes radiographiques de guérison du rachitisme induit par l'HPP

Pour l'étude ENB-006-09/ENB-008-10, des radiologues ayant reçu une formation à cet effet ont évalué les radiographies des poignets et des genoux avant et après le début de l'étude en ce qui a trait aux signes suivants : élargissement des cartilages de conjugaison, élargissement en cupule des métaphyses, irrégularité de la zone de calcification provisoire, radiotransparence des métaphyses, sclérose diaphyso-métaphysaire, ostéopénie, calcification en pop-corn de la jonction

diaphyso-métaphysaire, déminéralisation des métaphyses distales, bande claire transversale métaphysaire juxta-conjugale et bandes de radiotransparence. L'échelle *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) a servi à l'évaluation des changements par rapport au départ : -3 = aggravation importante, -2 = aggravation modérée, -1 = aggravation minime, 0 = aucun changement, +1 = rétablissement minime, +2 = rétablissement substantiel, +3 = rétablissement complet ou quasi complet. Les patients ayant reçu l'asfotase alfa ont obtenu des cotes de +2 et +3 au cours des 6 premiers mois d'exposition, un résultat qui s'est maintenu durant la poursuite du traitement. Les témoins historiques ne présentaient aucun changement en fonction du temps.

Amélioration de l'histomorphologie osseuse

Biopsie osseuse :

Deux cures de tétracycline de 3 jours (à 14 jours d'intervalle) pour un marquage osseux ont été effectuées avant la biopsie osseuse. Les biopsies osseuses transiliaques ont été obtenues suivant la méthode standard. Le logiciel Osteomeasure (Osteometrics, États-Unis) a servi à l'analyse histologique des biopsies. La nomenclature, les symboles et les unités employés étaient conformes aux recommandations de l'American Society for Bone and Mineral Research.

Pour les 10 patients de la population respectant le protocole (excluant ceux qui ont reçu de la vitamine D par voie orale entre le départ et la semaine 24) et chez lesquels une biopsie osseuse transiliaque a été effectuée avant et après l'administration d'asfotase alfa :

- L'épaisseur ostéoïde moyenne (écart type) mesurait 12,8 (3,5) μm au départ et 9,5 (5,1) μm à la semaine 24.
- Le rapport volume ostéoïde sur volume osseux était de 11,8 (5,9) % au départ et de 8,6 (7,2) % à la semaine 24.

Amélioration de la croissance

La taille, le poids et le périmètre crânien étaient tracés sur des courbes de croissance (séries de courbes illustrant la distribution en rangs centiles) provenant des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) des États-Unis. Ces données de référence étaient tirées d'un échantillon représentatif d'enfants sains et ne s'appliquent pas précisément aux enfants ayant des besoins particuliers en soins de santé : ces données ont été employées faute d'une table de croissance pour les enfants atteints d'hypophosphatasie.

Dans le groupe traité par l'asfotase alfa, 9 patients sur 13 ont affiché une croissance rattrapant le retard statural de façon persistante et apparente par comparaison à 1 patient sur 16 dans le groupe des témoins historiques, comme le révèle leur traversée à un percentile plus élevé dans les tables de croissance des CDC au fil du temps. La progression des stades de Tanner semblait appropriée.

Certains patients ont eu besoin de suppléments oraux de vitamine D pendant l'étude.

Amélioration de la fonction physique et de la mobilité

Strensiq a procuré une amélioration de la mobilité des patients dont la maladie est survenue pendant l'enfance et qui étaient âgés de 5 à 12 ans (étude ENB-006-09/ENB-008-10). Cette

amélioration s'est révélée par une prolongation de la distance parcourue au TM6M et une augmentation du pourcentage de la valeur prévue au TM6M. Les résultats étaient généralement observés à partir de la semaine 12 et se sont maintenus jusqu'à la semaine 192. L'amélioration observée sous asfotase alfa était de 125 mètres à la semaine 24 et de 189 mètres à la semaine 120.

Étude ENB-010-10

L'étude ENB-010-10 est en cours; cette étude ouverte, multicentrique et multinationale porte sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique. Les 28 patients inscrits reçoivent un traitement pour l'étude. L'hypophosphatasie de tous les patients est survenue avant l'âge de 6 mois. L'âge lors de l'inclusion à l'étude allait de 0 à 71 mois.

Le principal critère d'efficacité de cette étude était le changement de la gravité du rachitisme entre le départ et la semaine 24, mesuré par l'échelle RGI-C d'après les radiographies du squelette. Des atténuations de la gravité du rachitisme ont été rapportées chez les patients traités pendant l'étude.

À la semaine 24, selon l'échelle de RGI-C relativement au rachitisme, 21 des 28 patients (75 %) ont obtenu une cote de 1 ou plus, ce qui indique un « rétablissement minime », 13 des 28 patients (46,4 %), une cote de 2 ou plus, ce qui indique un « rétablissement substantiel » et 4 des 28 patients (14,3 % de la série complète d'analyses) ont obtenu une cote de 3, ce qui indique un « rétablissement complet ou quasi complet ».

Douze patients recevaient une ventilation artificielle au départ : 10 patients étaient sous respirateur (intubation, trachéotomie, ventilation en pression positive biphasique [BiPAP] ou ventilation spontanée en pression positive continue [CPAP]) et deux patients avaient seulement besoin d'oxygénothérapie.

Parmi les 16 patients sans ventilation artificielle au départ, quatre en ont eu besoin (BiPAP ou CPAP) au cours de l'étude. Deux d'entre eux ont pu abandonner toute ventilation artificielle, mais deux patients sont décédés.

Parmi les 10 patients qui ont commencé l'étude sous ventilation artificielle, quatre patients ont pu abandonner toute aide ventilatoire après 48 semaines de traitement en moyenne (extrêmes de 24 à 96 semaines), un patient a pu se libérer d'une ventilation mécanique avec intubation après 24 semaines de traitement en continuant de recevoir une oxygénothérapie, un patient a pu arrêter la ventilation mécanique avec intubation après 48 semaines de traitement et a continué sous CPAP, deux patients ont continué de recevoir une ventilation mécanique avec intubation et deux patients sont décédés.

Étude ENB-002-08/ENB-003-08

L'étude ENB-002-08/ENB-003-08 est en cours; l'étude est ouverte, non randomisée et sans groupe témoin. Parmi les 11 patients inscrits, neuf patients participent toujours à l'étude. Chez tous les patients, l'hypophosphatasie est survenue avant l'âge de 6 mois. L'âge lors de l'inclusion à l'étude allait de 0,5 à 35 mois.

L'histoire naturelle de l'hypophosphatasie non traitée chez le nourrisson semble indiquer une forte mortalité en présence d'un besoin de ventilation artificielle.

L'étude ENB-002-08/ENB-03-08 a atteint le principal critère d'efficacité consistant en une atténuation de la gravité du rachitisme d'après les radiographies du squelette évaluées par l'échelle RGI-C à la semaine 24.

Étude ENB-009-10

L'étude ENB-009-10, ouverte et non randomisée, est en cours. Parmi les 19 patients inscrits, 18 continuent de participer à l'étude. L'hypophosphatasie est survenue à un âge inférieur à 6 mois pour quatre patients, entre 6 mois et 18 ans pour 12 patients et après l'âge de 18 ans pour deux patients. La durée médiane du traitement par Strensiq était d'environ 174 semaines (minimum de 96,0 semaines; maximum de 192,0 semaines). L'âge de survenue de la maladie était inconnu chez un patient. L'âge lors de l'inclusion à l'étude allait de 13 à 66 ans.

Le nombre de patients âgés de 13 à 18 ans était limité; de ce fait, l'interprétation des résultats obtenus dans ce groupe d'âge commande la prudence.

Une baisse des taux de PPI tendant vers les valeurs de référence normales a été observée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

TOXICOLOGIE

Données sur l'innocuité préclinique

Lors des études non cliniques sur l'innocuité chez le rat, aucun effet indésirable n'a été remarqué à aucun système particulier, quelle que soit la dose.

Lors de l'administration intraveineuse, les réactions aiguës à l'injection dépendant de la dose et du temps sont survenues chez le rat à des doses de 1 à 180 mg/kg. Elles étaient transitoires et spontanément résolutes.

Lors de l'administration sous-cutanée, les calcifications ectopiques et les réactions au point d'injection observées chez le singe étaient partiellement ou complètement réversibles pendant que l'asfotase alfa était administrée quotidiennement pendant 26 semaines à des doses pouvant atteindre 10 mg/kg.

Les données précliniques n'évoquent aucun danger particulier pour les humains d'après les études conventionnelles sur l'innocuité pharmacologique, la toxicité des doses répétées ou la toxicité relative à la reproduction et au développement.

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer un éventuel pouvoir génotoxique et carcinogène de l'asfotase alfa.

Le programme général de toxicologie pour l'asfotase alfa comprenait des études sur la dose maximale tolérée (DMT) non visées par les BPL, des études toxicologiques déterminantes (BPL) de diverses durées ainsi qu'une étude conforme aux BPL comparant le pouvoir irritant localisé potentiel de l'asfotase alfa. Une des études sur la DMT portait sur la toxicité d'une dose unique

chez des singes, tandis que l'autre examinait la toxicité de doses répétées chez des rats. Des études toxicologiques déterminantes ont été menées chez le rat et le singe en employant la voie d'administration i.v. Par la suite, des études de 6 mois sur l'administration prolongée ont été menées chez le singe (voie s.c.) et le rat (voie i.v.). Des études sur la reproduction et le développement ont été menées sur des rats et des lapins afin de déterminer des effets éventuels sur la fertilité, de même que pour des observations prénatales, périnatales et concernant l'embryon et le fœtus. Des études portant uniquement sur l'innocuité pharmacologique ont été menées afin d'évaluer les effets éventuels de l'asfotase alfa sur le système nerveux central et la fonction respiratoire chez le rat. Une étude sur l'innocuité pharmacologique cardiovasculaire a été menée dans le cadre d'une étude sur la toxicité de doses répétées durant 6 mois chez des primates. L'asfotase alfa était généralement bien tolérée. La seule observation régulière consistait en une réaction transitoire à l'injection observée chez les rats dans la plupart des études après une injection i.v. Les réactions aiguës n'étaient pas complètement réprimées par des antihistaminiques ou un stéroïde. Aucune participation du complément n'a été relevée dans le développement de la réaction à l'injection. Aucun signe clinique caractéristique de la réaction après la dose observée chez les rats des études sur la toxicité i.v. n'a été observé chez les singes ni les lapins, quelle que soit la voie d'administration, ni chez les rats recevant des injections s.c. De ce fait, il est peu probable que les observations en question soient cliniquement pertinentes. Une réponse immunitaire à l'asfotase alfa était apparente lors de quelques études toxicologiques chez le rat et le singe. Aucun effet indésirable associé à des anticorps anti-médicaments n'a été relevé lors des études sur la toxicologie générale ou celles sur la toxicologie reproductive. Par ailleurs, la présence de tels anticorps lors des études toxicologiques n'était pas considérée comme étant pertinente, étant donné que l'asfotase alfa est dérivée de protéines humaines. Aucune autre observation faite lors des études sur la toxicologie n'aurait porté à proscrire l'usage clinique de l'asfotase alfa.

Comme Strensiq est dérivé de protéines humaines, et compte tenu de son indication thérapeutique dans une petite population de patients touchée par une mortalité importante, aucune étude sur les effets mutagènes ou carcinogènes potentiels de Strensiq n'a été menée.

RÉFÉRENCES

1. Kasugai S, Fujisawa R, *et al.* Selective drug delivery system to bone: small peptide (Asp) 6 conjugation. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(5): 936-43.
2. Nishioka T, Tomatsu S, *et al.* Enhancement of drug delivery to bone: characterization of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase tagged with an acidic oligopeptide. *Mol Genet Metab.* 2006; 88(3): 244-55.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT AFIN D'UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

STRENSIQ^{MD} (*asfotase alfa*) est indiqué à titre de traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie (HPP) survenue pendant l'enfance.

Ce médicament a été approuvé avec *conditions*. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit fonctionne comme il le devrait. Pour obtenir plus d'information, parlez à votre professionnel de la santé.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut recevoir un AC-C de Santé Canada. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité ainsi qu'être de haute qualité et raisonnablement sûr. Il doit aussi répondre à un besoin médical important qui n'est pas comblé au Canada ou être beaucoup plus sûr que d'autres traitements existants.

Le fabricant doit accepter par écrit : d'indiquer clairement sur l'étiquette que le produit a reçu un AC-C; de soumettre son produit à d'autres essais pour s'assurer qu'il fonctionne comme il le devrait; d'assurer une surveillance après la vente et d'en communiquer les résultats à Santé Canada.

Pr **STRENSIQ**^{MD}

Solution injectable d'asfotase alfa à 40 mg/ml et 100 mg/ml

Lisez attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre **Strensiq**. Il s'agit d'un résumé, donc on n'y retrouve pas tout ce qui est connu du médicament. Consultez un professionnel de la santé sur votre état médical et son traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Strensiq**.

À quoi sert **Strensiq**?

Strensiq (asfotase alfa) est indiqué à titre de traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie (HPP) survenue pendant l'enfance.

Le traitement par Strensiq (asfotase alfa) doit être instauré par un médecin possédant de l'expérience dans la prise en charge de patients atteints de troubles du métabolisme osseux.

Comment **Strensiq** agit-il?

Strensiq remplace l'enzyme défectueuse et prévient ou corrige le défaut de minéralisation du squelette.

Ingrédients de **Strensiq**

Ingrédient médicamenteux : asfotase alfa

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique monohydraté, eau pour injection.

Présentation de **Strensiq**

Strensiq est une solution pour injection sous-cutanée.

Strensiq est fourni dans une fiole de 2 ml (verre de type I) munie d'un bouchon (caoutchouc butylique) et d'un sceau (aluminium) avec un capuchon (polypropylène).

Emballages*	Volume à plein (total) [ml]	Concentration (mg/ml)	Teneur (mg/fiole)
12 fioles par boîte	0,3 (0,43)	40	12
	0,45 (0,58)	40	18
	0,7 (0,83)	40	28
ou 1 fiole par boîte	1,0 (1,13)	40	40
	0,8 (0,93)	100	80

**Tous les emballages ne sont pas nécessairement sur le marché.*

Circonstances où il ne faut pas utiliser **Strensiq**

Allergie à l'asfotase alfa ou à tout autre ingrédient du médicament (énumérés dans la liste des ingrédients).

Afin d'aider à éviter les effets secondaires et à assurer une utilisation appropriée, parlez à un professionnel de la santé avant de prendre Strensiq. Indiquez si vous avez des problèmes de santé ou autre, notamment :

- si vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- si vous allaitez;
- si vous avez des antécédents d'allergie à l'un des ingrédients de la préparation;
- si vous avez une maladie du rein;
- si vous avez une maladie du foie.

Hypersensibilité

Parlez à votre médecin, à votre pharmacien ou au personnel infirmier si vous éprouvez une réaction d'hypersensibilité au traitement par Strensiq.

Réactions allergiques

Des patients recevant l'asfotase alfa ont eu des réactions allergiques, y compris des réactions qui risquaient d'être mortelles et nécessitaient un traitement médical, appelées anaphylaxie. Les symptômes d'anaphylaxie en question étaient les suivants : difficulté à respirer, sensation d'étranglement, nausées, enflure autour des yeux et étourdissements. Les réactions sont survenues dans les minutes suivant l'injection d'asfotase alfa et sont possibles chez des patients qui prennent l'asfotase alfa depuis plus d'un an. Si vous éprouvez de tels symptômes, arrêtez le traitement par Strensiq et consultez immédiatement un médecin.

Enfants et adolescents

Aucune précaution particulière n'est nécessaire pour administrer Strensiq à des enfants ou des adolescents.

Administration d'autres médicaments avec Strensiq

Indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) ou encore si vous en avez pris récemment ou avez l'intention d'en prendre.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir, ou encore si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicule et utilisation de machines

Les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'ont pas été évalués.

Teneur en sodium de Strensiq

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par fiole, donc est pratiquement « exempt de sodium ».

Autres mises en garde à connaître

Parlez à votre médecin, à votre pharmacien ou à un membre du personnel infirmier avant de prendre Strensiq.

Si vous recevez un traitement par Strensiq, vous risquez une réaction au point d'injection pendant l'injection du médicament ou au cours des heures qui suivront l'injection.

Pour des injections régulières, vous devez changer l'endroit où l'injection est administrée à chaque fois, afin d'aider à atténuer la douleur et l'irritation.

Les meilleurs endroits pour une injection sont les régions où se trouve une quantité appréciable de graisse sous la peau. Veuillez discuter avec un professionnel de la santé des endroits qui vous conviennent le mieux. Veuillez lire la rubrique **Comment s'injecter Strensiq**.

Les injections régulières de Strensiq risquent d'entraîner une réaction appelée lipodystrophie. Au point d'injection, il s'agit soit d'une bosse ou d'un épaissement de tissu ou d'un creux dans la peau. La rotation des points d'injection réduit le risque de développer une telle réaction.

Lors d'études cliniques sur Strensiq, certains effets secondaires aux yeux ont été signalés, probablement associés avec l'hypophosphatasie. Si vous remarquez un problème de vue, parlez-en à votre médecin.

Les patients atteints d'hypophosphatasie sont à risque de développer des dépôts de calcium ailleurs que dans les os, comme les tissus des yeux et des reins. Votre médecin pourra surveiller la présence de dépôts de calcium à ces endroits périodiquement au cours du traitement par Strensiq.

Une soudure prématurée des os du crâne avant l'âge de 5 ans a été observée lors d'études sur des nourrissons atteints d'hypophosphatasie, recevant Strensiq ou non. Indiquez à votre médecin si vous remarquez un changement dans la forme de la tête de votre nourrisson.

Les patients pourraient présenter un gain de poids disproportionné. Une supervision alimentaire est recommandée.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les remèdes de médecine douce.

Si vous avez besoin de passer des tests de laboratoire (des prises de sang), dites à votre médecin que vous recevez Strensiq. Strensiq risque de fausser les résultats de certains tests, les rendant trop élevés ou trop bas. Donc, il faudrait changer le type de test si vous recevez Strensiq.

Comment prendre Strensiq

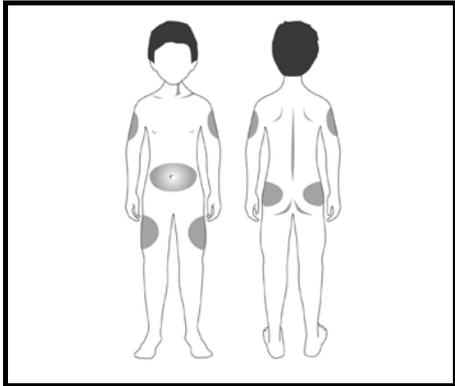
Si vous vous injectez vous-même le médicament, votre médecin, votre pharmacien ou un membre du personnel infirmier vous montrera comment préparer et administrer l'injection. Ne vous injectez pas le médicament à moins d'avoir reçu une formation et d'avoir bien compris les directives.

Comment s'injecter Strensiq

Lavez-vous les mains soigneusement à l'eau et au savon.

Enlevez le capuchon protecteur de la fiole de Strensiq.

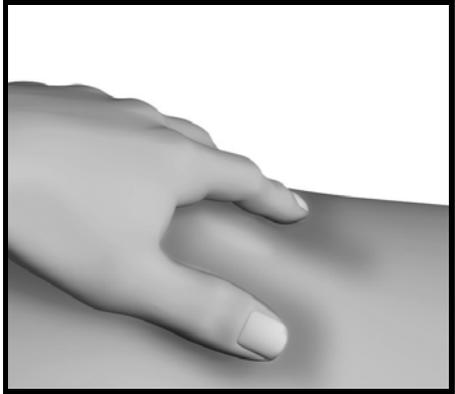
Prélevez la dose exacte de Strensiq dans la seringue.



La rotation des points d'injection de Strensiq est importante pour réduire le risque de certaines réactions comme la lipohypertrophie (bosse ou épaissement du tissu) ou l'atrophie au point d'injection (creux dans la peau). Ne faites pas d'injection là où il y a des rougeurs, de l'inflammation ou de l'enflure.

Déterminez le point d'injection, puis nettoyez la peau à l'aide d'une solution à 60-70 % d'alcool (alcool isopropylique ou éthanol) imprégnant une boule de coton ou un tampon à usage unique.

REMARQUE : Ne faites pas d'injection aux endroits où vous remarquez des bosses, des boules dures ou de la douleur; parlez à votre médecin de toutes les anomalies que vous trouvez.



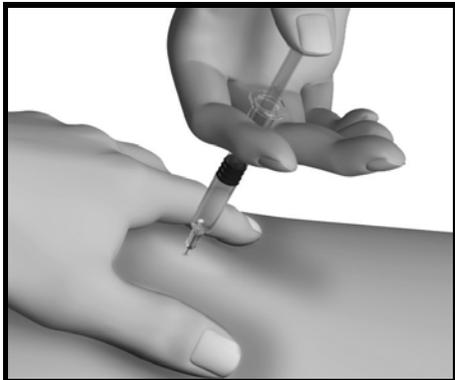
Pincez délicatement la peau du point d'injection désigné entre le pouce et l'index.



Injectez la dose prescrite par voie sous-cutanée, au point désigné.

En tenant la seringue comme un crayon ou un dard, insérez l'aiguille dans la peau soulevée à un angle de 45 ° à 90 ° par rapport à la surface de la peau.

S'il n'y a pas beaucoup de graisse sous-cutanée ou que la peau est mince, un angle de 45 ° serait préférable.



Toujours en pinçant la peau, appuyez sur le piston de la seringue afin d'injecter le médicament, en comptant lentement jusqu'à 10.

Retirez l'aiguille, lâchez la peau et posez délicatement une boule de coton ou un morceau de gaze sur le point d'injection durant quelques secondes.

Ainsi, vous aidez à refermer le tissu percé et prévenez les fuites.

Ne frottez pas le point d'injection après l'injection.

Mettez un pansement sur le point d'injection et jetez l'aiguille de façon sécuritaire.

Si vous prenez trop de Strensiq

Si vous soupçonnez avoir administré accidentellement une dose plus élevée de Strensiq que celle prescrite, veuillez consulter votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Strensiq

Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée, mais veuillez consulter votre médecin.

Posologie habituelle

Le schéma posologique habituel de Strensiq est de 2 mg/kg de poids corporel administré par voie sous-cutanée trois fois par semaine ou de 1 mg/kg de poids corporel administré six fois par semaine. Le volume maximal de l'injection sous-cutanée est de 1 ml par injection.

Surdosage

On ignore les conséquences d'un surdosage en Strensiq.

Si vous croyez avoir pris trop de Strensiq, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée ou arrêt du traitement

En cas de dose oubliée, revenez au calendrier régulier dès que possible. Le moment des doses subséquentes doit être déterminé par le médecin traitant en fonction du schéma posologique de Strensiq.

Si vous oubliez une dose, informez-en votre médecin. La dose oubliée doit être administrée dès que possible pour maintenir des concentrations adéquates de Strensiq dans le sang.

Strensiq est recommandé pour le traitement de l'HPP à long terme. L'arrêt du traitement risque d'entraîner le retour de vos symptômes, notamment des taux élevés de calcium dans le sang. N'arrêtez pas le traitement à moins que vous ou votre médecin ayez décidé que vous courez un risque important si vous continuez de recevoir Strensiq.

Quels sont les effets secondaires possibles de Strensiq?

Ces effets secondaires ne sont pas tous ceux que vous risquez d'avoir en prenant Strensiq. Si vous éprouvez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ci-après, communiquez avec un professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez-en à un professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Réactions au point d'injection	√		
COURANT			
Frissons Fièvre Irritabilité	√		
Bosse sous la peau Changement de couleur de la peau Rougeur de la peau ou des muqueuses	√		
Nausées	√		
Douleur aux muscles	√		
Ecchymose et tendance accrue aux ecchymoses		√	
Bouffées de chaleur	√		
Cellulite au point d'injection	√		
Maux de tête	√		
Hypersensibilité		√	

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas énuméré ci-dessus ou qui devient tellement intense qu'il vous gêne dans vos activités quotidiennes, parlez-en à un professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez aider à améliorer l'emploi sécuritaire des produits de santé au pays en signalant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Votre déclaration pourrait aider à identifier de nouveaux effets secondaires qui changeraient les renseignements concernant la sécurité du produit.

3 façons de les déclarer :

- En ligne, au site [MedEffet](#);
- Par téléphone, au 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration d'effet secondaire du consommateur et en l'envoyant par les moyens suivants :

- Par télécopieur, au 1-866-678-6789 (sans frais), ou
- Par la poste, à l'adresse :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

L'étiquette préaffranchie et le formulaire de déclaration d'effet secondaire du consommateur sont accessibles au site [MedEffet](#).

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Jusqu'au moment de leur utilisation, les fioles de Strensiq doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et dans leur boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Non réfrigéré, le produit médicinal doit demeurer à la température ambiante et administré dans l'heure qui suit.

NE PAS CONGELER NI SECOUER.

Ne pas utiliser après la date d'expiration inscrite sur la boîte.

Pour de plus amples renseignements sur Strensiq

- Parlez à un professionnel de la santé.
- La monographie complète préparée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant ce feuillet de renseignements sur le médicament à l'intention des patients se trouve au site [Web de Santé Canada](#) et au site Web du fabricant <http://alxn.com/> ou s'obtient en composant le 1-844-MAP-PAM2 (1-844-627-7262).
- Alexion Pharma GmbH a mis sur pied un registre de l'HPP en vue de continuer de surveiller et d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de Strensiq^{MD}. Votre participation est la bienvenue, et gardez à l'esprit qu'une telle participation impliquerait un suivi à long terme. Pour des renseignements sur le registre de l'HPP, veuillez composer le

1-844-MAP-PAM2 (1-844-627-7262). Vous pouvez uniquement vous inscrire au registre par l'entremise de votre médecin.

Ce feuillet a été rédigé par Alexion Pharma GmbH.

Date de révision : Le 06 juillet 2017