

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung
Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält 40 mg Asfotase alfa*.

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

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung

Jeder ml Lösung enthält 100 mg Asfotase alfa*.

Jede Durchstechflasche enthält 0,8 ml Lösung und 80 mg Asfotase alfa (100 mg/ml).

* hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugetierzellkultur mit Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie soll von einem in der Behandlung von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

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

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

Nähere Einzelheiten sind der nachfolgenden Dosierungstabelle zu entnehmen.

Körpergewicht (kg)	Bei 3 Injektionen pro Woche			Bei 6 Injektionen pro Woche		
	Zu injizierende Dosis	Zu injizierendes Volumen	Art der für die Injektion verwendeten Durchstechflasche	Zu injizierende Dosis	Zu injizierendes Volumen	Art der für die Injektion verwendeten Durchstechflasche
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Verpasste Dosis

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

Spezielle Patientengruppen

Erwachsene Patienten

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

Ältere Personen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Strensiq darf nur subkutan angewendet werden. Es ist nicht für die intravenöse oder intramuskuläre Anwendung vorgesehen.

Das pro Injektion applizierte maximale Arzneimittelvolumen darf 1 ml nicht überschreiten. Wenn mehr als 1 ml erforderlich ist, können mehrere Injektionen gleichzeitig gegeben werden. Für die Injektion von Strensiq sind sterile Einwegspritzen und Injektionsnadeln zu verwenden. Das Spritzenvolumen soll klein genug sein, damit möglichst die exakte verordnete Dosis aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann.

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

Die Patienten können sich die Injektionen nur dann selbst geben, wenn Sie ordnungsgemäß in die Injektionstechnik eingewiesen worden sind.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere oder lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, wenn die Überempfindlichkeitsreaktion nicht kontrollierbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Es liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anzeichen und Symptomen, die einer Anaphylaxie entsprechen, bei Patienten vor, die mit Asfotase alfa behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Zu diesen Symptomen gehören Atemnot, Erstickungsgefühl, periorbitales Ödem und

Schwindel. Die Reaktionen sind innerhalb von Minuten nach der subkutanen Anwendung von Asfotase alfa aufgetreten und können auch bei Patienten vorkommen, die schon länger als 1 Jahr behandelt werden. Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen waren Erbrechen, Übelkeit, Fieber, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Reizbarkeit, Schüttelfrost, Hauterythem, Hautausschlag, Juckreiz und orale Hypästhesie. Falls es zu solchen Reaktionen kommt, wird empfohlen, die Strensiq-Therapie sofort zu unterbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Es sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen für die Notfallbehandlung zu beachten.

Nach einer schweren Reaktion sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Asfotase alfa im Einzelfall individuell abzuwägen, wobei auch andere Faktoren zu berücksichtigen sind, die zum Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion beitragen können, wie z. B. eine gleichzeitig vorliegende Infektion und/oder eine Antibiotika-Therapie. Wenn entschieden wird, die Behandlung mit dem Arzneimittel wieder aufzunehmen, sollte die erneute Anwendung unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen und es sollte eine angemessene medikamentöse Vorbehandlung in Erwägung gezogen werden. Bei den Patienten sollten auf wiederkehrende Anzeichen und Symptome einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion geachtet werden.

Die Notwendigkeit zur Überwachung der nachfolgenden Arzneimittelgabe und der Bedarf für eine Notfalltherapie bei ambulanter Versorgung liegen im Ermessen des behandelnden Arztes.

Eine schwere oder potenziell lebensbedrohliche Überempfindlichkeit stellt eine Kontraindikation für die Wiederaufnahme der Behandlung dar, wenn die Überempfindlichkeitsreaktion nicht kontrollierbar ist (siehe Abschnitt 4.3).

Reaktionen auf die Injektion

Die Anwendung von Asfotase alfa kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen (wie u. a. zu Erythem, Hautausschlag, Hautverfärbung, Pruritus, Schmerzen, Papula, Knötchen, Atrophie), die definiert sind als jedes damit verbundene unerwünschte Ereignis, das während der Injektion auftritt oder bis zum Ende des Tages, an dem die Injektion gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8). Ein regelmäßiger Wechsel der Injektionsstellen kann dazu beitragen solche Reaktionen zu minimieren. Die Asfotase alfa-Behandlung soll bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen auf die Injektion zeigt, unterbrochen und eine geeignete medizinische Therapie durchgeführt werden.

Lipodystrophie

Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Prüfungen mit Asfotase alfa behandelt wurden, liegen Berichte über lokale Lipodystrophien, einschließlich Lipoatrophie und Lipohypertrophie, an der Injektionsstelle vor, die nach einigen Monaten auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Den Patienten wird geraten, die richtige Injektionstechnik zu beachten und die Injektionsstellen regelmäßig zu wechseln (siehe Abschnitt 4.2).

Kraniosynostose

Aus klinischen Studien mit Asfotase alfa liegen Berichte über das Auftreten einer Kraniosynostose (in Verbindung mit einer intrakraniellen Druckerhöhung), oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Kraniosynostose und Auftreten einer Arnold-Chiari-Malformation als unerwünschte Ereignisse bei Hypophosphatasie-Patienten < 5 Jahren vor. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Strensiq und dem Fortschreiten der Kraniosynostose nachweisen zu können. In der veröffentlichten Fachliteratur ist die Kraniosynostose als eine Manifestation der Hypophosphatasie dokumentiert. Sie trat bei 61,3 % der betroffenen Patienten in einer Studie zum natürlichen Verlauf von unbehandelter Hypophosphatasie bei Patienten mit der infantilen Form der Erkrankung zwischen der Geburt und dem vollendeten 5. Lebensjahr auf. Eine Kraniosynostose kann zu einer intrakraniellen Druckerhöhung führen. Bei Hypophosphatasie-Patienten unter 5 Jahren werden daher eine regelmäßige Überwachung (u. a. mittels Funduskopie auf Anzeichen für ein Papillenödem) und eine prompte Intervention bei einer intrakraniellen Druckerhöhung empfohlen.

Ektope Kalzifizierung

In klinischen Studien mit Asfotase alfa wurden bei Patienten mit Hypophosphatasie Kalzifizierungen der Augen (Bindehaut und Hornhaut) sowie Nephrokalzinosen beobachtet. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Asfotase alfa und einer ektopen Kalzifizierung nachweisen zu können. In der Fachliteratur sind Kalzifizierung des Auges (Bindehaut und Hornhaut) und Nephrokalzinose als Manifestationen der Hypophosphatasie beschrieben. In einer Studie zum natürlichen Verlauf von unbehandelter Hypophosphatasie bei Patienten mit der infantilen Form der Erkrankung trat eine Nephrokalzinose bei 51,6 % der Patienten zwischen der Geburt und dem vollendeten 5. Lebensjahr auf. Für Hypophosphatasie-Patienten werden daher augenärztliche Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen der Nieren vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen empfohlen.

Parathormon- und Kalziumspiegel im Serum

Bei Patienten mit Hypophosphatasie können sich die Parathormon-Spiegel im Serum unter der Behandlung mit Asfotase alfa erhöhen, vor allem in den ersten 12 Wochen der Behandlung. Es wird daher empfohlen, die Parathormon-Spiegel im Serum und die Kalziumspiegel im Serum von Patienten zu überwachen, die mit Asfotase alfa behandelt werden. Gegebenenfalls kann eine zusätzliche Verabreichung von Kalzium und oralem Vitamin D erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.1).

Unverhältnismäßige Gewichtszunahme

Bei Patienten kann es zu einer unverhältnismäßigen Gewichtszunahme kommen. Eine Überwachung der Ernährung wird daher empfohlen.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Asfotase alfa durchgeführt. Auf Grund der Struktur und Pharmakokinetik ist ein Einfluss von Asfotase alfa auf den mit Cytochrom P-450 verbundenen Stoffwechsel unwahrscheinlich.

Asfotase alfa enthält eine katalytische Domäne der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Die Anwendung von Asfotase alfa beeinflusst die Ergebnisse von Routinemessungen der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, wie sie in Kliniklabors durchgeführt werden und führt zu Messwerten der alkalischen Phosphatase-Aktivität im Serum von mehreren tausend Einheiten pro Liter. Die Ergebnisse für die Asfotase-alfa-Aktivität dürfen nicht auf die gleiche Weise interpretiert werden wie die Werte für die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum, da sich diese Enzyme in ihren Merkmalen unterscheiden.

Alkalische Phosphatase (AP) wird in vielen routinemäßigen Labortests als Nachweisreagenz verwendet. Wenn Asfotase alfa in Laborproben enthalten ist, können daraus von der Norm abweichende Werte resultieren.

Der behandelnde Arzt sollte das Testlabor darüber informieren, dass der Patient mit einem Medikament behandelt wird, das die AP-Konzentrationen beeinträchtigen kann. Alternative Tests (d. h. solche, die kein AP-konjugiertes Reportersystem verwenden) können bei Patienten, die mit Strensiq behandelt werden, in Erwägung gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Daten aus der Anwendung von Asfotase alfa bei Schwangeren vor. Nach wiederholter subkutaner Anwendung im therapeutischen Dosisbereich ($> 0,5$ mg/kg) bei trächtigen Mäusen war Asfotase alfa in allen getesteten Dosen in den Feten quantifizierbar, was darauf schließen lässt, dass Asfotase alfa durch die Plazentaschranke hindurch transportiert wird. Die tierexperimentellen Studien sind in Bezug auf Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Asfotase alfa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob Asfotase alfa in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen werden oder ob auf die Behandlung mit Asfotase alfa verzichtet werden bzw. die Behandlung mit Asfotase alfa unterbrochen werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Strensiq hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unterstützende Sicherheitsdaten zeigen die Exposition von 112 Patienten mit perinataler/infantiler ($n=89$), juveniler ($n = 22$) und im Erwachsenenalter aufgetretener HPP ($n = 1$) (Alter bei Studieneintritt von 1 Tag bis 66,5 Jahre), die mit Asfotase alfa behandelt wurden, wobei die Behandlungsdauer von 1 Tag bis 391,9 Wochen [7,5 Jahre] reichte. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (74 %). Es liegen Meldungen über einige wenige Fälle von anaphylaktoiden Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen vor.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Asfotase alfa sind nach Systemorganklassen mit den bevorzugten Begriffen und ihrer Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

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

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Zellulitis an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Verstärkte Hämatomneigung
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktoide Reaktionen Überempfindlichkeit ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokalziämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Orale Hypoästhesie Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Erythem
	Häufig	Hautverfärbung Hauterkrankung (gespannte Haut)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten
	Häufig	Myalgie
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Nephrolithiasis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹ Fieber Reizbarkeit
	Häufig	Schüttelfrost
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Kontusion
	Häufig	Narbe

¹⁻ *Bevorzugte Begriffe, die als Reaktionen an der Injektionsstelle betrachtet werden, sind im nachfolgenden Abschnitt aufgeführt.*

²⁻ *Bevorzugte Begriffe, die als Überempfindlichkeit betrachtet werden, sind im nachfolgenden Abschnitt aufgeführt.*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (wie z. B. Atrophie, Abszess, Erythem, Hautverfärbung, Schmerzen, Pruritus, Hautfleck, Schwellung, Prellung, Bluterguss, Lipodystrophien (Lipoatrophie oder Lipohypertrophie), Verhärtung, Reaktion, Knoten, Hautausschlag, Papula, Hämatom, Entzündung, Urtikaria, Kalzifizierung, Überwärmung, Blutung, Zellulitis, Narbe, Gewebsmasse, Extravasation, Exfoliation und Blasen an der Injektionsstelle) sind die häufigsten Nebenwirkungen, die bei etwa 74 % der Patienten in klinischen Studien beobachtet wurden. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht und selbstbegrenzend und die Mehrheit davon (> 99 %) wurde als nicht schwerwiegend eingestuft. Bei der Mehrheit der Patienten, bei denen im Rahmen der klinischen Studien eine Reaktion an der Injektionsstelle auftrat, erschien diese das erste Mal innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung mit Asfotase alfa. Bei einigen Patienten kam es bis zu einem oder mehreren Jahren nach Beginn der Asfotase alfa-Behandlung weiterhin zu Reaktionen an der Injektionsstelle.

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

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen sind Erythem/Rötung, Pyrexie/Fieber, Hautausschlag, Pruritus, Reizbarkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Steifigkeit/Schüttelfrost, orale Hypoästhesie, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Tachykardie, Husten sowie Anzeichen und Symptome, die einer Anaphylaxie entsprechen (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen auch einige Berichte über Fälle von anaphylaktoiden/Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die mit Anzeichen und Symptomen von Atemnot, Erstickungsgefühl, periorbitalem Ödem und Schwindel verbunden waren.

Immunogenität

Die Möglichkeit von Immunogenität ist gegeben. Von den 109 in die klinischen Prüfungen eingeschlossenen Hypophosphatasie-Patienten, für die Antikörper-Daten nach der Eingangsuntersuchung vorliegen, wurden 97/109 (89,0 %) irgendwann nach Beginn der Strensiq-Behandlung positiv auf Antikörper gegen das Arzneimittel getestet. Von diesen 97 Patienten wiederum wiesen 55 (56,7 %) zu irgendeinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn auch neutralisierende Antikörper auf. Die Antikörper-Reaktion (mit oder ohne Auftreten von neutralisierenden Antikörpern) war ihrer Natur nach zeitabhängig. In klinischen Studien wurde ein Einfluss der Entwicklung von Antikörpern auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Daten aus Anwendungsbeobachtungen nach dem Inverkehrbringen deuten jedoch darauf hin, dass die Entwicklung von Antikörpern einen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit haben könnte.

In den klinischen Prüfungen wurde kein Trend unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit dem Antikörperstatus beobachtet. Einige Patienten mit bestätigtem positivem, gegen das Arzneimittel gerichtetem Antikörperstatus zeigten Reaktionen an der Injektionsstelle und/oder eine Überempfindlichkeit. Es bestand aber im den Verlauf der Studien kein einheitlicher Trend bei der Häufigkeit dieser Reaktionen zwischen Patienten, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt Antikörper gegen das Arzneimittel nachgewiesen wurden und Patienten, bei denen über den gesamten Studienverlauf keine Antikörper gegen das Arzneimittel nachgewiesen wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Asfotase alfa vor. Die in klinischen Studien verwendete Höchstdosis von Asfotase alfa beträgt 28 mg/kg/Woche. In klinischen Studien wurde keine dosisabhängige Toxizität oder Änderung des Sicherheitsprofils beobachtet. Daher ließ sich bisher keine bestimmte Dosishöhe als Überdosierung definieren. Zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB13.

Asfotase alfa ist ein humanes, rekombinantes, gewebeunspezifisches, alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein, das in einer gentechnisch veränderten Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Asfotase alfa ist ein lösliches Glykoprotein, das zwei

identische Polypeptidketten mit einer Länge von jeweils 726 Aminosäuren umfasst und aus (i) der katalytischen Domäne der humanen gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase, (ii) der humanen Immunglobulin-G1-Fc-Domäne und (iii) einer Deca-Aspartat-Peptid-Domäne besteht.

Hypophosphatasie

Hypophosphatasie ist eine seltene, schwere und potenziell tödlich verlaufende, genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine oder mehrere Loss-of-function-Mutationen in dem für die gewebeunspezifische alkalische Phosphatase codierenden Gen verursacht wird. Hypophosphatasie ist mit einer Reihe von Knochenmanifestationen assoziiert, einschließlich Rachitis / Osteomalazie, einem veränderten Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel, Wachstums- und Mobilitätsstörungen, Einschränkungen der Atmung, die eine Beatmungshilfe erforderlich machen können, und Vitamin B6-abhängigen Krampfanfällen.

Wirkmechanismus

Asfotase alfa ist ein humanes rekombinantes gewebeunspezifisches alkalisches Phosphatase-Fc-Deca-Aspartat-Fusionsprotein mit enzymatischer Aktivität, das die Skelettmineralisierung bei Patienten mit Hypophosphatasie fördert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Studie ENB-006-09/ENB-008-10 war eine offene, randomisierte Studie. Dreizehn Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Davon schlossen 12 Patienten die Studie ab und 1 brach die Studie ab (früher Studienabbruch wegen einer vorher geplanten elektiven Skoliose-Operation). Bei Abschluss der Studie waren die Patienten im Median über mehr als 76 Monate (6,3 Jahre) behandelt worden (1 bis 79 Monate). Fünf Patienten zeigten vor dem Alter von 6 Monaten Hypophosphatasie-Symptome und 8 Patienten nach dem Alter von 6 Monaten. Das Alter bei Einschluss in die Studie lag zwischen 6 und 12 Jahren und bei Abschluss der Studie zwischen 10 und 18 Jahren. Neun Patienten wurden während der Studie zwischen 13 und 17 Jahre alt.

Die Studie verwendete historische Kontrollen aus dem gleichen Prüfzentrum wie die Patienten, die Asfotase alfa erhalten hatten und in Bezug auf das klinische Management nach einem vergleichbaren Prüfplan behandelt worden waren.

Wirkungen von Asfotase alfa auf das radiologische Erscheinungsbild

Geschulte Radiologen beurteilten vor und nach der Ausgangsuntersuchung angefertigte Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Knie von Patienten im Hinblick auf folgende Zeichen: sichtbare Erweiterung der Epiphysenfuge, metaphysäre Auftreibung, Irregularität der provisorischen Verkalkungszone, metaphysäre Radioluzenzen, metadiaphysäre Sklerose, Osteopenie, metadiaphysäre Popcorn-artige Verkalkungen, Demineralisierung der distalen Metaphyse, quer verlaufendes subphyseales strahlentransparentes Band und „Zungen“ von Radioluzenz. Die röntgenologischen Veränderungen gegenüber der Ausgangsuntersuchung (Baseline) wurden anhand der Ratingskala „*Radiographic Global Impression of Change*“ (radiographischer globaler Eindruck der Veränderung) wie folgt bewertet: -3=starke Verschlechterung, -2=mittelstarke Verschlechterung, -1=minimale Verschlechterung, 0=keine Veränderung, +1=minimale Rückbildung, +2=deutliche Rückbildung, +3=fast komplette oder komplette Rückbildung. Die Mehrheit der Patienten, die Asfotase alfa erhielten, zeigten eine Änderung der Scores auf +2 oder +3 im Verlauf der ersten 6 Monate der Behandlung, die bei fortgesetzter Behandlung erhalten blieb. Die historischen Kontrollen zeigten keine Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

Knochenbiopsie

Vor der Entnahme einer Knochenbiopsie wurde Tetrazyklin zur Knochenmarkierung in zwei 3-tägigen Behandlungszyklen (im Abstand von jeweils 14 Tagen) gegeben. Die Knochenbiopsien wurden nach einem Standardverfahren transiliakal am Beckenkamm entnommen. Zur histologischen Analyse der Biopsien wurde die Osteomeasure Software (Osteometrics, USA) verwendet. Bei der Wahl der

Nomenklatur, Symbole und Einheiten wurden die Empfehlungen der American Society for Bone and Mineral Research (Amerikanische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel) zugrunde gelegt. Bei 10 Patienten des Per-Protocol-Kollektivs (ohne die Patienten, die zwischen der Ausgangsuntersuchung und Woche 24 orale Vitamin-D-Gaben erhalten hatten), die sich vor und nach der Behandlung mit Asfotase alfa der Entnahme einer transiliakalen Knochenbiopsie vom Beckenkamm unterzogen, ergaben sich folgende Befunde:

- Die mittlere (SD) Osteoiddicke betrug 12,8 (3,5) μm bei der Ausgangsuntersuchung und 9,5 (5,1) μm in Woche 24.
- Das mittlere (SD) Osteoidvolumen / Knochenvolumen betrug 11,8 (5,9) % bei der Ausgangsuntersuchung und 8,6 (7,2) % in Woche 24
- Die mittlere (SD) Verzögerungszeit der Mineralisierung betrug 93 (70) Tage bei der Ausgangsuntersuchung und 119 (225) Tage in Woche 24.

Wachstum

Die Entwicklung von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang wurde auf Wachstumsdiagrammen festgehalten (als Serie von Perzentilen-Kurven zur Illustration der Verteilung), die von den „Centers for Disease Control and Prevention“ (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention) in den USA herausgegeben werden. Diese Vergleichsdaten basieren auf einer repräsentativen Stichprobe von gesunden Kindern und sind daher nicht spezifisch für Kinder mit besonderen Behandlungsanforderungen. Sie wurden gewählt, weil keine spezifischen Wachstumsdiagramme für Kinder mit Hypophosphatasie verfügbar sind.

Von den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden, zeigten 11/13 Patienten ein anhaltendes sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße, das sich am Aufstieg in eine höhere Perzentile auf den CDC-Wachstumsdiagrammen im zeitlichen Verlauf ablesen lässt. 1/13 Patienten zeigten kein diesbezügliches sichtbares Aufholwachstum und für 1 Patienten lagen nicht genügend Daten für eine Beurteilung vor. Die Entwicklung durch die Tanner-Pubertätsstadien schien angemessen.

Im Beobachtungszeitraum für die historischen Kontrollen zeigte 1/16 Patienten ein sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße, 12/16 Patienten zeigten kein diesbezügliches Aufholwachstum und bei 3/16 Patienten erlaubten die Daten keine Schlussfolgerungen. Manche Patienten benötigten während der Studie eine zusätzliche Verabreichung von oralem Vitamin D (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Studie ENB-002-08/ENB-003-08

Studie ENB-002-08/ENB-003-08 war eine offene, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie. In die ursprüngliche Studie wurden 11 Patienten aufgenommen, von denen 10 in die Erweiterungsstudie eintraten und 9 die Erweiterungsstudie abschlossen. Bei Abschluss der Studie waren die Patienten im Median über mehr als 79 Monate (6,6 Jahre) behandelt worden (1 bis > 84 Monate). Die Manifestation der Hypophosphatasie lag bei allen Patienten vor dem Alter von 6 Monaten. Das Alter bei Behandlungsbeginn im Rahmen der Studie lag zwischen 0,5 und 35 Monaten.

7/11 Patienten des kompletten Analysekollektivs erzielten „*Radiographic Global Impression of Change*“-Scores von +2 in Woche 24 verglichen mit den zu Studienbeginn (Baseline) angefertigten Röntgenaufnahmen. Die Besserung des Schweregrades der Rachitis (gemessen mittels RGI-C-Skala) blieb im Rahmen der Anschlussbehandlung über mindestens 72 Monate bestehen (u.a. bei 4 Patienten mindestens 84 Monate).

5/11 Patienten zeigten ein sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße. Bei der letzten Beurteilung (n = 10, 9 davon wurden mindestens 72 Monate lang behandelt) betrugen die medianen Verbesserungen des Z-Scores gegenüber dem Ausgangswert 1,93 für das Längen-/Größenwachstum und 2,43 für das Körpergewicht. Die Größenzunahme zeigte sichtbare Fluktuationen, die eventuell den größeren Schweregrad der Krankheit und die höhere Morbiditätsrate bei diesen jüngeren Patienten widerspiegeln.

Studie ENB-010-10

Studie ENB-010-10 war eine kontrollierte, offene Studie an 69 Patienten im Alter von 1 Tag bis 72 Monaten mit perinataler/infantiler HPP. Das Durchschnittsalter bei Symptombeginn lag bei 1,49 Monaten. Die Patienten erhielten STRENSIQ in den ersten 4 Wochen in einer Dosierung von 6 mg/kg pro Woche. Alle Patienten begannen die Studie mit einer Dosis Asfotase alfa von 6 mg/kg pro Woche. Die Dosis wurde bei 11 Patienten während der Studie erhöht. Von diesen 11 Patienten erhielten 9 die Dosiserhöhung speziell zur Verbesserung des klinischen Ansprechens. 38 Patienten wurden über mindestens 2 Jahre (24 Monate) und 6 Patienten über mindestens 5 Jahre (60 Monate) behandelt.

In Woche 48 erreichten 50/69 Patienten (72,5 %) aller behandelten Patienten („full analysis set“) auf der Ratingskala „*Radiographic Global Impression of Change*“ Scores von ≥ 2 und wurden als Responder betrachtet. Die Besserungen des medianen RGI-C-Scores blieben über die Behandlung hinweg, die zwischen 0,9 und 302,3 Wochen andauerte, erhalten, auch wenn nach Woche 96 Daten von weniger Patienten vorhanden sind (insgesamt 29 Patienten wurden nach Woche 96 und ≤ 8 Patienten nach Woche 192 nachbeobachtet).

Die Entwicklung von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang wurde auf Wachstumsdiagrammen festgehalten (als Serie von Perzentilen-Kurven zur Illustration der Verteilung), die von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA herausgegeben werden. Insgesamt 24/69 (35 %) der Patienten zeigten ein sichtbares Aufholwachstum mit Zunahme der Körpergröße und 32/69 (46 %) der Patienten zeigten eine sichtbare Gewichtszunahme. Dies zeigte sich am Aufstieg auf höhere Perzentilen in den CDC-Wachstumsdiagrammen im zeitlichen Verlauf. 40/69 Patienten bzw. 32/69 Patienten zeigten kein sichtbares Aufholwachstum für Größenwachstum bzw. Körpergewicht. Von 4 Patienten lagen keine ausreichenden Daten für eine Beurteilung vor und bei 1 Patienten konnte dies nicht mit Sicherheit bestimmt werden.

Studie ENB-009-10

Studie ENB-009-10 war eine offene, randomisierte Studie. Die Patienten wurden im primären Behandlungszeitraum randomisiert einer Behandlungsgruppe zugewiesen. Aufgenommen wurden 19 Patienten, 14 schlossen die Studie ab und 5 brachen die Studie vorzeitig ab. Bei Abschluss der Studie waren die Patienten im Median über mehr als 60 Monate behandelt worden (24 bis 68 Monate). Der Ausbruch der Hypophosphatasie lag bei 4 Patienten vor dem Alter von 6 Monaten, bei 14 Patienten zwischen 6 Monaten und 17 Jahren und bei einem Patienten bei über 18 Jahren. Bei Einschluss in die Studie lag der Altersbereich der Patienten zwischen 13 und 66 Jahren und bei Abschluss der Studie zwischen 17 und 72 Jahren.

Die an dieser Studie teilnehmenden jugendlichen (und erwachsenen) Patienten zeigten keine sichtbare Größenzunahme.

Bei den Patienten wurde eine transiliakale Knochenbiopsie am Beckenkamm vorgenommen, der sie sich entweder als Teilnehmer der Kontrollgruppe oder vor und nach der Behandlung mit Asfotase alfa unterziehen mussten. Es ergaben sich folgende Befunde:

- Kontrollgruppe mit Standardbehandlung (5 auswertbare Patienten): die mittlere (SD) Zeitverzögerung der Mineralisierung betrug 226 (248) Tage bei Studienbeginn (Baseline) und 304 (211) Tage in Woche 24.
- Behandlungsgruppe mit 0,3 mg/kg/Tag Asfotase alfa (4 auswertbare Patienten): die mittlere (SD) Zeitverzögerung der Mineralisierung betrug 1.236 (1.468) Tage bei Studienbeginn und 328 (200) Tage in Woche 48.
- Behandlungsgruppe mit 0,5 mg/kg/Tag Asfotase alfa (5 auswertbare Patienten): die mittlere (SD) Zeitverzögerung der Mineralisierung betrug 257 (146) Tage bei Studienbeginn und 130 (142) Tage in Woche 48.

Nach etwa 48 Wochen wurden alle Patienten auf die empfohlene Dosis von 1,0 mg/kg/Tag eingestellt.

Atemunterstützung

In Studie ENB-002-08/ENB-003-08 (11 Patienten) und ENB-010-10 (69 Patienten), die beide offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien an Patienten im Alter von 0,1 bis 312 Wochen bei

Studienbeginn waren, beendeten 69 Patienten die Studien und 11 brachen sie ab. Die Patienten wurden über eine mediane Dauer von 27,6 Monaten (1 Tag bis 90 Monate) behandelt. 29 von 80 Patienten benötigten zu Studienbeginn eine Atemunterstützung:

- 16 Patienten benötigten eine invasive Atemunterstützung (Intubation oder Tracheostomie) bei Studienbeginn (ein Patient hatte eine kurze Phase mit nicht invasiver Beatmung zu Studienbeginn vor dem Transfer).
 - 7 Patienten wurden von der invasiven Beatmung entwöhnt (Zeitraum mit Beatmung zwischen 12 und 168 Wochen), 4 Patienten davon benötigten keinerlei Atemunterstützung mehr und 3 Patienten benötigten stattdessen eine nicht-invasive Atemunterstützung. Fünf dieser 7 Patienten erreichten einen radiologischen RGI-C Score ≥ 2 .
 - 5 Patienten benötigten weiterhin eine invasive Atemunterstützung, 4 davon erreichten einen RGI-C Score < 2 .
 - 3 Patienten verstarben während sie Atemunterstützung bekamen.
 - 1 Patient zog seine Einwilligung zurück.
- 13 Patienten benötigten zu Studienbeginn eine nicht-invasive Atemunterstützung.
 - 10 Patienten konnten von der Atemunterstützung entwöhnt werden (Zeit mit Atemunterstützung 3 bis 216 Wochen). 9 dieser 10 Patienten erreichten einen RGI-C-Score ≥ 2 , nur 1 Patient hatte einen RGI-C < 2 .
 - 2 Patienten benötigten eine invasive Atemunterstützung und bei 1 Patient musste seine nicht-invasive Atemunterstützung fortgesetzt werden. Alle 3 Patienten verstarben; sie erreichten einen RGI-C-Score < 2 .

Der natürliche Verlauf der unbehandelten infantilen Form der Hypophosphatasie lässt auf eine hohe Mortalität schließen, wenn eine Atemunterstützung erforderlich ist.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Asfotase alfa wurde in einer 1-monatigen multizentrischen, offenen Dosisfindungsstudie zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie untersucht. Kohorte 1 (n = 3) der Studie erhielt 3 mg/kg Asfotase alfa intravenös während der ersten Woche, gefolgt von 3 Dosen zu je 1 mg/kg subkutan in jeweils wöchentlichem Abstand von Woche 2 bis 4. Kohorte 2 (n = 3) erhielt 3 mg/kg Asfotase alfa intravenös während der ersten Woche, gefolgt von 3 Dosen zu je 2 mg/kg s.c. in jeweils wöchentlichem Abstand von Woche 2 bis 4. Nach der intravenösen Infusion von 3 mg/kg über 1,08 Stunden lag die mediane Zeit (T_{max}) zwischen 1,25 und 1,50 Stunden und die mittlere (SD) C_{max} lag zwischen 42.694 (8.443) und 46.890 (6.635) E/l bei den untersuchten Kohorten. Die absolute Bioverfügbarkeit nach der ersten und dritten subkutanen Anwendung lag zwischen 45,8 und 98,4 % und die mediane T_{max} zwischen 24,2 bis 48,1 Stunden. Nach der wöchentlichen subkutanen Anwendung von 1 mg/kg bei Kohorte 1 betrug die mittlere (SD) AUC für das Dosierungsintervall (AUC_τ) 66.034 (19.241) und 40.444 (N = 1) U*h/l nach Gabe der ersten bzw. der dritten Dosis. Nach der wöchentlichen subkutanen Gabe von 2 mg/kg bei Kohorte 2 betrug die mittlere (SD) AUC_τ 138.595 (6.958) und 136.109 (41.875) U*h/l nach der ersten bzw. dritten Dosis.

Die pharmakokinetischen Daten von allen klinischen Prüfungen mit Asfotase alfa wurden nach populationspharmakokinetischen Methoden analysiert. Die anhand der populationspharmakokinetischen Analyse charakterisierten pharmakokinetischen Parameter repräsentieren die Gesamtpopulation der Hypophosphatasie-Patienten mit einem Altersbereich von 1 Tag bis 66 Jahren, subkutanen Dosen von bis zu 28 mg/kg/Woche und unterschiedlichen Kohorten je nach Krankheitsausbruch. Zu Studienbeginn waren 25 % (15 von 60) des gesamten Patientenkollektivs Erwachsene (> 18 Jahre). Die absolute Bioverfügbarkeit und Resorptionsrate nach

subkutaner Gabe wurden auf 0,602 (95 % KI: 0,567; 0,638) oder 60,2 % bzw. 0,572 (95 % KI: 0,338; 0,967)/Tag oder 57,2 % geschätzt. Die Schätzungen des zentralen und peripheren Verteilungsvolumens für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (mit 95 % KI) betragen 5,66 (2,76; 11,6) l bzw. 44,8 (33,2; 60,5) l. Die Schätzungen für die zentrale und periphere Clearance für einen Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (mit 95 % KI) betragen 15,8 (13,2; 18,9) l/Tag bzw. 51,9 (44,0; 61,2) l/Tag. Extrinsische Faktoren mit einem Einfluss auf die pharmakokinetische Exposition von Asfotase alfa waren die für die Formulierung spezifische Aktivität und der Gesamtgehalt an Sialinsäure. Die durchschnittliche (\pm SD) Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Anwendung betrug $2,28 \pm 0,58$ Tage.

Bei erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP stimmte die Pharmakokinetik von Asfotase alfa in Dosen von 0,5, 2 und 3 mg/kg bei dreimal wöchentlicher Gabe mit der bei Kindern und Jugendlichen mit pädiatrischer HPP überein. Dies bestätigte die zugelassene Dosis von 6 mg/kg pro Woche für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit pädiatrischem Beginn der HPP.

Linearität/Nicht-Linearität

Ausgehend von den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse kam man zu dem Schluss, dass Asfotase alfa in subkutan applizierten Dosen von bis zu 28 mg/kg/Woche eine lineare Pharmakokinetik zeigt. Das Modell zeigte auf, dass das Körpergewicht einen Einfluss auf die Clearance von Asfotase alfa und die Parameter für das Verteilungsvolumen hat. Man rechnet mit einer Zunahme der pharmakokinetischen Exposition bei zunehmendem Körpergewicht. Der Einfluss der Immunogenität auf die Pharmakokinetik von Asfotase alfa schwankte im zeitlichen Verlauf, wofür die natürliche Zeitabhängigkeit der Immunogenität verantwortlich ist. Nach Schätzungen soll sie die pharmakokinetische Exposition insgesamt um weniger als 20 % senken.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien an Ratten wurden bei keiner Dosis und bei keiner Anwendungsart Schadwirkungen, die spezielle Körpersysteme betrafen, festgestellt,

Bei Ratten wurden nach intravenöser Anwendung von Dosen zwischen 1 und 180 mg/kg dosis- und zeitabhängige akute Injektionsreaktionen festgestellt, die transient und selbstbegrenzend waren.

Bei Affen wurden ektope Kalzifizierungen und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet, wenn Asfotase alfa subkutan in Tagesdosen von bis zu 10 mg/kg über 26 Wochen gegeben wurde. Diese Wirkungen blieben auf die Injektionsstellen beschränkt und waren teilweise oder vollständig reversibel.

Es gab keinen Hinweis auf ektope Kalzifizierungen in anderen untersuchten Geweben.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings wurden bei trächtigen Kaninchen, die mit intravenösen Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag Asfotase alfa behandelt wurden, bei bis zu 75 % der Tiere Antikörper gegen das Arzneimittel gefunden, wodurch der Nachweis einer Reproduktionstoxizität beeinträchtigt worden sein könnte.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential von Asfotase alfa durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für bis zu 3 Stunden bei einer Temperatur zwischen 23 °C und 27 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Butylgummi-Stopfen, Aluminiumsiegel und *Flip-off*-Schnappdeckel aus Polypropylen.

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung

Die Durchstechflaschen haben folgendes Füllvolumen: 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml und 1,0 ml

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung

Die Durchstechflaschen haben folgendes Füllvolumen: 0,8 ml.

Packungsgrößen zu 1 oder 12 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt und darf nur einmal durchstoichen werden. Nicht verwendete Lösung in der Durchstechflasche ist zu entsorgen.

Strensiq soll mit sterilen Einwegspritzen und Injektionsnadeln appliziert werden. Das Spritzenvolumen soll klein genug sein, damit möglichst die exakte verordnete Dosis aus der Durchstechflasche aufgezogen werden kann. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung

EU/1/15/1015/001
EU/1/15/1015/002
EU/1/15/1015/005
EU/1/15/1015/006
EU/1/15/1015/007
EU/1/15/1015/008
EU/1/15/1015/009
EU/1/15/1015/010

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG „UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza Biologics
101 International Drive
Pease International Tradeport
03801 Portsmouth
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park, Blanchardstown
Dublin 15
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Zulassungsinhaber (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Strensiq in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für

das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und etwaige andere Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm dient dazu, Patienten und Betreuungspersonen eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik zu geben, um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle und mit Injektionen verbundenen Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeit, hinzuweisen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Strensiq in Verkehr gebracht wird, alle Patienten / Eltern oder Betreuungspersonen, bei denen mit der Anwendung von Strensiq zu rechnen ist, Zugang zu folgendem Informationsmaterial haben:

- Anleitung zur Selbstinjektion für Patienten
- Anleitung zur Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten

Das Schulungsmaterial für Patienten und Betreuungspersonen sollen folgende wichtige Hinweise enthalten:

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des potenziellen Risikos für Medikationsfehler und Reaktionen an der Injektionsstelle in Zusammenhang mit der Anwendung von Strensiq
- Bei mit Strensiq behandelten Patienten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet und es wurden Anzeichen und Symptome beschrieben
- Eine Anleitung für die Ermittlung der richtigen anzuwendenden Dosis
- Eine Anleitung, wie die Injektionsstelle auszuwählen ist und wie die Injektion ausgeführt und dokumentiert wird
- Eine ausführliche Beschreibung wie Strensiq unter Beachtung einer aseptischen Vorgehensweise zu injizieren ist
- Hinweise zum Kühlkettenmanagement für Strensiq während der Lagerung und auf Reisen
- Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG „UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll ein longitudinales, prospektives, langfristiges Beobachtungsregister für Patienten mit HPP einrichten, um Informationen über die Epidemiologie der Erkrankung, einschließlich klinischer Behandlungsergebnisse und Lebensqualität, zu sammeln und Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der mit Strensiq behandelten Patienten auszuwerten.	Jährlich mit jährlicher Neubewertung

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 40 mg/ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung
Asfotase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche zu 0,3[0,45; 0,7; 1] ml
12 Durchstechflaschen zu 0,3[0,45; 0,7; 1] ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendete Lösungsreste sind zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

STRENSIQ 40 mg/ml
12 mg/0,3 ml
18 mg/0,45 ml
28 mg/0,7 ml
40 mg/1 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE 40 mg/ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Strensiq 40 mg/ml Injektion
Strensiq 40 mg/ml Injektion
Strensiq 40 mg/ml Injektion
Strensiq 40 mg/ml Injektion
Asfotase alfa
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

12 mg/0,3 ml
18 mg/0,45 ml
28 mg/0,7 ml
40 mg/1 ml

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 100 mg/ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung
Asfotase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung enthält 100 mg Asfotase alfa.
Eine Durchstechflasche enthält 80 mg Asfotase alfa (80 mg/0,8 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O,
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche zu 0,8 ml

12 Durchstechflaschen zu 0,8 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendete Lösungsreste sind zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1015/003

EU/1/15/1015/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

STRENSIQ 100 mg/ml

80 mg/0,8 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC {Nummer}

SN {Nummer}

NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE 100 mg/ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Strensiq 100 mg/ml Injektion
Asfotase alfa
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

80 mg/0,8 ml

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Strensiq 40 mg/ml Injektionslösung (12 mg/0,3 ml 18 mg/0,45 ml 28 mg/0,7 ml 40 mg/1 ml) Asfotase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Strensiq und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Strensiq beachten?
3. Wie ist Strensiq anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Strensiq aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Strensiq und wofür wird es angewendet?

Was ist Strensiq?

Strensiq ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Erbkrankheit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindesalter. Es enthält den Wirkstoff Asfotase alfa.

Was ist Hypophosphatasie?

Patienten mit Hypophosphatasie haben zu niedrige Konzentrationen eines Enzyms, das als alkalische Phosphatase bezeichnet wird. Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen Körperfunktionen und ist u.a. für die richtige Aushärtung von Knochen und Zähnen verantwortlich. Die Betroffenen leiden an Knochenwachstumsstörungen und haben Probleme mit der Knochenfestigkeit, die zu Knochenbrüchen, Knochenschmerzen und Gehschwierigkeiten führen können. Sie haben außerdem Probleme mit der Atmung und ein Risiko für Krampfanfälle (epileptische Anfälle).

Wofür wird Strensiq angewendet?

Der wirksame Bestandteil in Strensiq kann das bei Hypophosphatasie fehlende Enzym (die alkalische Phosphatase) ersetzen. Es wird als Langzeit-Enzymersatztherapie angewendet, um die Symptome zu lindern.

Welchen Nutzen hat Strensiq in klinischen Studien gezeigt?

Strensiq hat für Patienten einen Nutzen gezeigt, wie z. B. eine Verbesserung der Skelettminalisierung und des Wachstums.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Strensiq beachten?

Strensiq darf nicht angewendet werden,

wenn Sie stark allergisch gegen Asfotase alfa (siehe den nachfolgenden Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Strensiq anwenden.

- Patienten, die Asfotase alfa erhielten, hatten allergische Reaktionen, einschließlich lebensbedrohliche allergische Reaktionen, die eine medikamentöse Behandlung erforderten, ähnlich wie eine Anaphylaxie (Überreaktion des Immunsystems). Patienten, die anaphylaxieartige Symptome zeigten, litten an Atemnot, Erstickengefühl, Übelkeit, Schwellungen der Augenpartie und Schwindel. Diese Reaktionen traten innerhalb von Minuten nach der Einnahme von Asfotase alfa auf und können auch bei Patienten vorkommen, die Asfotase alfa schon länger als ein Jahr einnehmen. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie Strensiq ab und ziehen Sie sofort einen Arzt zu Rate. Sollte eine anaphylaktische Reaktion oder ein Ereignis mit ähnlichen Symptomen bei Ihnen auftreten, wird Ihr Arzt die weiteren Schritte mit Ihnen besprechen und auch die Möglichkeit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Strensiq unter ärztlicher Aufsicht. Befolgen Sie stets die Anweisungen Ihres Arztes.
- Während der Behandlung kann es im Blut zur Entwicklung von Eiweißkörpern gegen Strensiq kommen, sogenannten Antikörpern gegen das Arzneimittel. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn die Wirksamkeit von Strensiq bei Ihnen nachlässt.
- Es liegen Berichte über das Auftreten von Fettpolstern oder fehlendem Fettgewebe unter der Hautoberfläche (örtliche Lipodystrophie) an Injektionsstellen nach mehrmonatiger Anwendung von Strensiq vor. Lesen Sie Abschnitt 3 aufmerksam durch, insbesondere die Empfehlungen für die Injektion. Es ist wichtig, die Injektionsstellen in den nachfolgend genannten Körperbereichen regelmäßig zu wechseln, um das Risiko für eine Lipodystrophie zu reduzieren: Bauch, Oberschenkel oder Deltamuskel (Muskel über dem Schultergelenk).
- Aus klinischen Studien wurde über einige die Augen betreffende Nebenwirkungen (z. B. Kalziumablagerungen im Auge [Bindehaut- und Hornhautverkalkung]) berichtet, die bei Patienten auftraten, die Strensiq anwendeten, aber auch bei Patienten, die nicht damit behandelt wurden. Diese Nebenwirkungen stehen wahrscheinlich mit der Hypophosphatasie in Zusammenhang. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sehstörungen auftreten.
- Aus klinischen Studien liegen mit und ohne Anwendung von Strensiq an Kleinkindern mit Hypophosphatasie Berichte über ein verfrühtes Zusammenwachsen der Schädelknochen (Kraniosynostose) bei Kindern unter 5 Jahren vor. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie bei Ihrem Kleinkind eine Veränderung der Schädelform feststellen.
- Wenn Sie mit Strensiq behandelt werden, kann während der Injektion des Arzneimittels oder in den Stunden nach der Injektion eine Reaktion an der Injektionsstelle auftreten (Schmerzen, Knötchen, Hautausschlag, Hautverfärbung). Wenn Sie eine schwere Reaktion an der Injektionsstelle bekommen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Aus Studien liegen auch Berichte über einen Anstieg der Parathormonspiegel und über erniedrigte Kalziumspiegel vor. Ihr Arzt kann Sie daher bei Bedarf auffordern, Ergänzungspräparate mit Kalzium und Vitamin D einzunehmen.
- Während der Behandlung mit Strensiq kann es zu einer Gewichtszunahme kommen. Ihr Arzt wird Ihnen gegebenenfalls Ratschläge zur Ernährung geben.

Anwendung von Strensiq zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenn bei Ihnen Labortests (z. B. Blutuntersuchungen) durchgeführt werden, teilen Sie Ihrem Arzt mit, dass Sie mit Strensiq behandelt werden. Strensiq kann dazu führen, dass bei manchen Tests zu hohe oder zu niedrige Ergebnisse ausgegeben werden. Daher muss möglicherweise eine andere Art von Test verwendet werden, wenn Sie mit Strensiq behandelt werden.

Schwangerschaft

Strensiq sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Bei Frauen, die schwanger werden können, sollte während der Behandlung die Anwendung einer wirksamen Methode der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Strensiq in die Muttermilch übergeht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen dann bei der Entscheidung helfen, ob Sie das Stillen beenden oder ob Sie die Anwendung von Strensiq abbrechen sollen, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Baby als auch der Nutzen von Strensiq für die Mutter berücksichtigt wird.

Falls Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass dieses Arzneimittel einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Wichtige Informationen über einige der sonstigen Bestandteile von Strensiq

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

3. Wie ist Strensiq anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Anwendung von Strensiq wird Ihnen von einem Arzt erklärt, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen hat. Nachdem Sie vom Arzt oder medizinischem Fachpersonal in die Anwendung des Arzneimittels eingewiesen worden sind, können Sie sich Strensiq zu Hause selbst injizieren.

Dosis

- Die Dosis, die Sie erhalten, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht.
- Die richtige Dosis wird von Ihrem Arzt berechnet und beträgt insgesamt 6 mg Asfotase alfa pro kg Körpergewicht jede Woche, die Ihnen entweder als Injektion mit 1 mg/kg Asfotase alfa 6 mal pro Woche gegeben werden oder mit 2 mg/kg Asfotase alfa 3 mal pro Woche, je nach Empfehlung Ihres Arztes. Jede Dosis wird Ihnen als Injektion unter die Haut (subkutan) gespritzt (nähere Einzelheiten über das in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht zu injizierende Volumen und die Art der zu verwendenden Durchstechflaschen sind der nachfolgenden Dosierungstabelle zu entnehmen).
- Die Dosen müssen regelmäßig von Ihrem Arzt angepasst werden, wenn sich das Körpergewicht ändert.
- Das Höchstvolumen pro Injektion darf 1 ml nicht überschreiten. Falls mehr als 1 ml benötigt wird, müssen Sie diese Menge auf mehrere Injektionen aufteilen, die Sie sich sofort nacheinander spritzen.

Bei 3 Injektionen pro Woche

Körpergewicht (kg)	Zu injizierendes Volumen	Farbkennzeichnung der zu verwendenden Durchstechflasche
3	0,15 ml	Dunkelblau
4	0,20 ml	Dunkelblau
5	0,25 ml	Dunkelblau
6	0,30 ml	Dunkelblau
7	0,35 ml	Orange
8	0,40 ml	Orange
9	0,45 ml	Orange
10	0,50 ml	Hellblau
11	0,55 ml	Hellblau
12	0,60 ml	Hellblau
13	0,65 ml	Hellblau
14	0,70 ml	Hellblau
15	0,75 ml	Rosa
16	0,80 ml	Rosa
17	0,85 ml	Rosa
18	0,90 ml	Rosa
19	0,95 ml	Rosa
20	1 ml	Rosa
25	0,50 ml	Grün
30	0,60 ml	Grün
35	0,70 ml	Grün
40	0,80 ml	Grün

Bei 6 Injektionen pro Woche

Körpergewicht (kg)	Zu injizierendes Volumen	Farbkennzeichnung der zu verwendenden Durchstechflasche
6	0,15 ml	Dunkelblau
7	0,18 ml	Dunkelblau
8	0,20 ml	Dunkelblau
9	0,23 ml	Dunkelblau
10	0,25 ml	Dunkelblau
11	0,28 ml	Dunkelblau
12	0,30 ml	Dunkelblau
13	0,33 ml	Orange
14	0,35 ml	Orange
15	0,38 ml	Orange
16	0,40 ml	Orange
17	0,43 ml	Orange
18	0,45 ml	Orange
19	0,48 ml	Hellblau
20	0,50 ml	Hellblau
25	0,63 ml	Hellblau
30	0,75 ml	Rosa
35	0,88 ml	Rosa
40	1 ml	Rosa
50	0,50 ml	Grün
60	0,60 ml	Grün
70	0,70 ml	Grün
80	0,80 ml	Grün
90	0,90 ml	Grün (x2)
100	1 ml	Grün (x2)

Hinweise für die Injektion

- Es ist möglich, dass an der Injektionsstelle eine Hautreaktion auftritt. Lesen Sie bitte Abschnitt 4, aufmerksam durch, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, damit Sie wissen, welche Nebenwirkungen auftreten können.
- Wenn Sie sich regelmäßig Injektionen geben, müssen Sie die Injektionsstelle immer wieder wechseln und verschiedene Körperstellen wählen, um mögliche Schmerzen und Reizungen zu reduzieren.
- Am besten für die Injektion geeignet sind Stellen, an denen sich eine ausreichende Menge Fettgewebe unter der Haut befindet (z. B. an Oberschenkel, Oberarm (Deltamuskel), Bauch und Gesäß). Fragen Sie bitte bei Ihrem Arzt oder beim medizinischen Fachpersonal nach, welche Körperstellen bei Ihnen am besten geeignet sind.

Bevor Sie Strensiq injizieren, lesen Sie bitte die folgenden Anweisungen aufmerksam durch:

- Jede Durchstechflasche ist nur zum **einmaligen Gebrauch** vorgesehen und darf nur einmal durchstochen werden. Die Strensiq Lösung muss klar, leicht opaleszierend oder opaleszierend, farblos bis leicht gelblich sein und kann einige kleine transparente oder weiße Partikel enthalten. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt ist oder Bröckchen oder große

Partikel enthält. Verwenden Sie in diesem Fall eine neue Durchstechflasche. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

- Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, werden Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie das Arzneimittel vorbereiten und injizieren müssen. Sie dürfen sich dieses Arzneimittel nur dann selbst spritzen, wenn Sie Anweisungen zur Selbstinjektion erhalten und die dazu notwendige Vorgehensweise verstanden haben.

Wie wird Strensiq injiziert?

Schritt 1: Vorbereitung der Strensiq-Dosis

1. Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Wasser und Seife.
2. Nehmen Sie die ungeöffnete(n) Strensiq-Durchstechflasche(n) 15 bis 30 Minuten vor dem Injizieren aus dem Kühlschrank, damit die Flüssigkeit Raumtemperatur erreicht. Erwärmen Sie Strensiq nicht auf andere Weise (z. B. nicht in der Mikrowelle oder in heißem Wasser). Nachdem die Durchstechflasche(n) aus dem Kühlschrank entnommen wurde(n), muss Strensiq innerhalb von maximal 3 Stunden verwendet werden (Siehe Abschnitt 5. Wie ist Strensiq aufzubewahren).
3. Entfernen Sie den schützenden Schnappdeckel von der/den Durchstechflasche(n) mit Strensiq. Ziehen Sie den Plastikschutz der zu verwendenden Spritze ab.
4. Verwenden Sie stets eine neue Spritze, die sich in einer Schutzhülse aus Kunststoff befindet.
5. Setzen Sie eine Nadel mit größerem Durchmesser (z. B. 25G) auf die leere Spritze, drücken Sie die Nadel mit aufgesetztem schützendem Schnappdeckel nach unten und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn auf die Spritze auf, bis sie fest sitzt.
6. Entfernen Sie den Kunststoff-Schnappdeckel, der die Spritzennadel bedeckt. Achten Sie darauf, dass Sie sich mit der Nadel nicht verletzen.
7. Ziehen Sie den Kolben zurück, um die Ihrer Dosis entsprechende Menge Luft in die Spritze zu ziehen.

Schritt 2: Aufziehen der Strensiq-Lösung aus der Durchstechflasche



1. Halten Sie die Spritze und die Durchstechflasche fest und führen Sie die Nadel durch die sterile Gummidichtung und in die Durchstechflasche ein.
2. Drücken Sie den Kolben vollständig hinein, um die Luft in die Durchstechflasche zu injizieren.



3. Drehen Sie die Durchstechflasche und die Spritze um. Ziehen Sie mit der Nadel in der Lösung am Kolben, um die richtige Dosis in die Spritze aufzuziehen



4. Überprüfen Sie, dass die richtige Menge Lösung aufgezogen wurde, und überprüfen Sie die Spritze auf Luftblasen, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen. Falls Blasen in der Spritze auftreten, halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und klopfen Sie vorsichtig gegen die Seite der Spritze, bis die Blasen nach oben steigen.
5. Sobald alle Blasen oben in der Spritze sind, drücken Sie leicht auf den Kolben, um die Blasen aus der Spritze und zurück in die Durchstechflasche zu drücken.
6. Überprüfen Sie nach dem Entfernen der Blasen nochmals die Medikamentendosis in der Spritze, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Menge entnommen haben. Möglicherweise müssen Sie mehrere Durchstechflaschen verwenden, um die erforderliche Menge in die Spritze aufzuziehen und die richtige Dosis zu erreichen.

Schritt 3: Aufsetzen der Nadel auf die Spritze zur Injektion

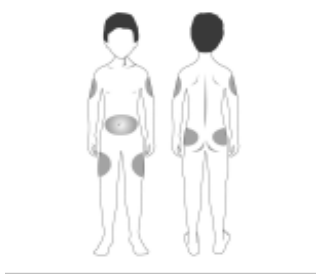
1. Entfernen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche. Setzen Sie den Schnappdeckel mit einer Hand wieder auf die Nadel. Dazu legen Sie den Schnappdeckel auf eine flache Unterlage und schieben die Nadel hinein, richten die Nadel auf und drücken den Schnappdeckel mit einer Hand fest, sodass sie einrastet.
2. Entfernen Sie vorsichtig die Nadel mit dem größeren Durchmesser, indem Sie sie nach unten drücken und gegen den Uhrzeigersinn drehen. Entsorgen Sie die Nadel mit dem schützenden Schnappdeckel in Ihrem speziellen durchstichsicheren Behälter.
3. Setzen Sie eine Nadel mit einem kleineren Durchmesser (z. B. 27G oder 29G) auf die gefüllte Spritze, drücken Sie diese mit aufgesetztem schützendem Schnappdeckel nach unten und drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn auf die Spritze, bis sie fest sitzt. Ziehen Sie den Schnappdeckel gerade von der Nadel ab.
4. Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und klopfen Sie mit dem Finger auf den Kolben der Spritze, um Luftblasen zu entfernen.

Überprüfen Sie, dass das in der Spritze enthaltene Volumen richtig ist, indem Sie die Spritze in Augenschein nehmen.

Das Injektionsvolumen pro Injektion darf 1 ml nicht überschreiten. Sollte das Volumen größer sein, muss es mit mehreren Injektionen an verschiedenen Stellen appliziert werden.

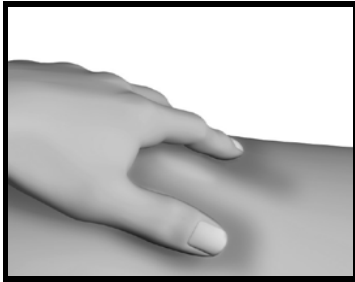
Sie sind jetzt bereit, die richtige Dosis injizieren.

Schritt 4: Injizieren von Strensiq

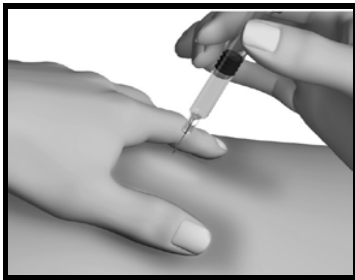


1. Wählen Sie eine Injektionsstelle (Oberschenkel, Bauch, Oberarme (Deltamuskel), Gesäß). Die für die Injektion am besten geeigneten Körperstellen sind in der Abbildung grau gekennzeichnet. Ihr Arzt wird Sie bezüglich geeigneter Injektionsstellen beraten.

HINWEIS: Verwenden Sie keine Körperstellen, an denen Sie Knubbel, feste Knoten oder Schmerzen spüren. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über alles, was Sie feststellen.

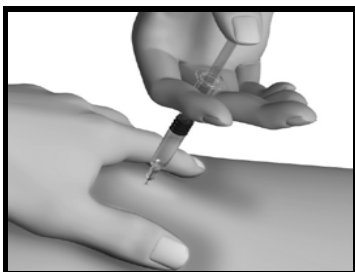


2. Drücken Sie die Haut an der gewählten Injektionsstelle mit Daumen und Zeigefinger leicht zu einer Hautfalte zusammen.



3. Nehmen Sie die Spritze wie einen Bleistift oder einen Dart-Pfeil in die Hand und führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45° bis 90° zur Hautoberfläche in die abgehobene Hautfalte ein.

Bei Patienten mit wenig Unterhautfettgewebe oder einer dünnen Haut kann ein Winkel von 45° besser geeignet sein.



4. Halten Sie die Haut zusammengedrückt und drücken Sie den Kolben der Spritze nach unten, um das Arzneimittel langsam und gleichmäßig vollständig zu injizieren.

5. Ziehen Sie die Nadel wieder heraus und lassen Sie die zusammengedrückte Hautfalte los. Drücken Sie einige Sekunden lang einen Wattebausch oder einen Gazetupfer vorsichtig auf die Injektionsstelle, damit sich das durchstochene Gewebe schließen kann und das

Austreten von Flüssigkeit verhindert wird.
Reiben Sie die Injektionsstelle nach der Injektion nicht.

Wenn Sie eine zweite Injektion für Ihre verschriebene Dosis benötigen, nehmen Sie eine weitere Strensiq-Durchstechflasche und wiederholen Sie die Schritte 1 bis 4.

Schritt 5: Entsorgung von Verbrauchsmaterial

Bitte entsorgen Sie Ihre benutzten Spritzen, Durchstechflaschen und Nadeln in einem speziellen durchstichsicheren Behältnis. Ihr Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal kann Ihnen sagen, wo Sie sich ein solches durchstichsicheres Behältnis besorgen können.

Wenn Sie eine größere Menge von Strensiq angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, dass Sie versehentlich eine höhere Dosis Strensiq erhalten haben, als die Ihnen verordnete Dosis, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie die Anwendung von Strensiq vergessen haben

Injizieren Sie nicht die doppelte Menge, um eine vergessene Dosis nachzuholen, und fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Weitere Informationen erhalten Sie über: asfotasealfa-patienteninformation.de



Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, worum es sich bei den unten genannten Nebenwirkungen handelt, bitten Sie Ihren Arzt, sie Ihnen zu erklären.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, die Asfotase alfa erhalten, sind allergische Reaktionen, einschließlich lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen, die eine medikamentöse Behandlung erforderten, ähnlich wie bei einer Anaphylaxie. Diese Nebenwirkung ist häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Patienten, bei denen diese schwerwiegenden allergischen Reaktionen auftraten, hatten Atemnot, Erstickungsgefühl, Übelkeit, Schwellungen der Augenpartie und Schwindel. Die Reaktionen traten innerhalb von Minuten nach der Anwendung von Asfotase alfa auf und können auch bei Patienten vorkommen, die Asfotase alfa schon länger als ein Jahr anwenden. **Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie Strensiq ab und ziehen Sie sofort einen Arzt zu Rate.**

Darüber hinaus können andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) auftreten, die sich als Rötung (Erythem), Fieber (Pyrexie), Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus), Reizbarkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Schüttelfrost (Rigor), Taubheit des Mundes (orale Hypoästhesie), Kopfschmerzen, Erröten, Herzrasen (Tachykardie), und Husten häufig auftreten. **Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie Strensiq ab und ziehen Sie sofort einen Arzt zu Rate.**

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Reaktionen an der Injektionsstelle während der Injektion des Arzneimittels oder in den Stunden nach der Injektion (solche Reaktionen sind z. B. Hautrötung, Hautverfärbung, Juckreiz, Schmerzen, Fettpolster oder Abnahme des Fettgewebes unter der Hautoberfläche, verminderte Hautpigmentierung (Hypopigmentierung) und/oder Schwellung)

Fieber (Pyrexie)

Reizbarkeit

Hautrötung (Erythem)

Schmerzen an Händen und Füßen (Schmerzen in den Gliedmaßen)

Bluterguss (Prellung)

Kopfschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gespannte Haut, Hautverfärbung

Übelkeit

Taubheit des Mundes (orale Hypoästhesie)

Muskelschmerzen (Myalgie)

Narbe

Erhöhte Anfälligkeit für blaue Flecken

Hitzewallung

Hautinfektion an der Injektionsstelle (Zellulitis an der Injektionsstelle)

Verminderte Kalziummenge im Blut (Hypokalziämie)

Nierensteine (Nephrolithiasis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Strensiq aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Anbruch der Durchstechflasche soll das Arzneimittel sofort (spätestens innerhalb von 3 Stunden bei Raumtemperatur zwischen 23 °C und 27 °C.) verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was Strensiq enthält**

Der Wirkstoff ist Asfotase alfa. Jeder ml Lösung enthält 40 mg Asfotase alfa.

Jede Durchstechflasche mit 0,3 ml Lösung (40 mg/ml) enthält 12 mg Asfotase alfa.

Jede Durchstechflasche mit 0,45 ml Lösung (40 mg/ml) enthält 18 mg Asfotase alfa.

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

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Strensiq aussieht und Inhalt der Packung

Strensiq wird als klare, leicht opaleszierende oder opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche wässrige Injektionslösung in Durchstechflaschen mit 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml und 1 ml Lösung angeboten. Einige kleine transparente oder weiße Partikel können vorhanden sein.

Packungsgrößen zu 1 oder 12 Durchstechflaschen.

In Ihrem Land werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park, Blanchardstown
Dublin 15
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Strensiq 100 mg/ml Injektionslösung (80 mg/0,8 ml) Asfotase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Strensiq und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Strensiq beachten?
3. Wie ist Strensiq anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Strensiq aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Strensiq und wofür wird es angewendet?

Was ist Strensiq?

Strensiq ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Erbkrankheit Hypophosphatasie mit Beginn im Kindesalter. Es enthält den Wirkstoff Asfotase alfa.

Was ist Hypophosphatasie?

Patienten mit Hypophosphatasie haben zu niedrige Konzentrationen eines Enzyms, das als alkalische Phosphatase bezeichnet wird. Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen Körperfunktionen und ist u.a. für die richtige Aushärtung von Knochen und Zähnen verantwortlich. Die Betroffenen leiden an Knochenwachstumsstörungen und haben Probleme mit der Knochenfestigkeit, die zu Knochenbrüchen, Knochenschmerzen und Gehschwierigkeiten führen können. Sie haben außerdem Probleme mit der Atmung und ein Risiko für Krampfanfälle (epileptische Anfälle).

Wofür wird Strensiq angewendet?

Der wirksame Bestandteil in Strensiq kann das bei Hypophosphatasie fehlende Enzym (die alkalische Phosphatase) ersetzen. Es wird als Langzeit-Enzymersatztherapie angewendet, um die Symptome zu lindern.

Welchen Nutzen hat Strensiq in klinischen Studien gezeigt?

Strensiq hat für Patienten einen Nutzen gezeigt, wie z. B. eine Verbesserung der Skelettminalisierung und des Wachstums.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Strensiq beachten?

Strensiq darf nicht angewendet werden,

wenn Sie stark allergisch gegen Asfotase alfa (siehe den nachfolgenden Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Strensiq anwenden.

- Patienten, die Asfotase alfa erhielten, hatten allergische Reaktionen, einschließlich lebensbedrohliche allergische Reaktionen, die eine medikamentöse Behandlung erforderten, ähnlich wie eine Anaphylaxie (Überreaktion des Immunsystems). Patienten, die anaphylaxieartige Symptome zeigten, litten an Atemnot, Erstickengefühl, Übelkeit, Schwellungen der Augenpartie und Schwindel. Diese Reaktionen traten innerhalb von Minuten nach der Einnahme von Asfotase alfa auf und können auch bei Patienten vorkommen, die Asfotase alfa schon länger als ein Jahr einnehmen. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie Strensiq ab und ziehen Sie sofort einen Arzt zu Rate. Sollte eine anaphylaktische Reaktion oder ein Ereignis mit ähnlichen Symptomen bei Ihnen auftreten, wird Ihr Arzt die weiteren Schritte mit Ihnen besprechen und auch die Möglichkeit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Strensiq unter ärztlicher Aufsicht. Befolgen Sie stets die Anweisungen Ihres Arztes.
- Während der Behandlung kann es im Blut zur Entwicklung von Eiweißkörpern gegen Strensiq kommen, sogenannten Antikörpern gegen das Arzneimittel. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn die Wirksamkeit von Strensiq bei Ihnen nachlässt.
- Es liegen Berichte über das Auftreten von Fettpolstern oder fehlendem Fettgewebe unter der Hautoberfläche (örtliche Lipodystrophie) an Injektionsstellen nach mehrmonatiger Anwendung von Strensiq vor. Lesen Sie Abschnitt 3 aufmerksam durch, insbesondere die Empfehlungen für die Injektion. Es ist wichtig, die Injektionsstellen in den nachfolgend genannten Körperbereichen regelmäßig zu wechseln, um das Risiko für eine Lipodystrophie zu reduzieren: Bauch, Oberschenkel oder Deltamuskel (Muskel über dem Schultergelenk).
- Aus klinischen Studien wurde über einige die Augen betreffende Nebenwirkungen (z. B. Kalziumablagerungen im Auge [Bindehaut- und Hornhautverkalkung]) berichtet, die bei Patienten auftraten, die Strensiq anwendeten, aber auch bei Patienten, die nicht damit behandelt wurden. Diese Nebenwirkungen stehen wahrscheinlich mit der Hypophosphatasie in Zusammenhang. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sehstörungen auftreten.
- Aus klinischen Studien liegen mit und ohne Anwendung von Strensiq an Kleinkindern mit Hypophosphatasie Berichte über ein verfrühtes Zusammenwachsen der Schädelknochen (Kraniosynostose) bei Kindern unter 5 Jahren vor. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie bei Ihrem Kleinkind eine Veränderung der Schädelform feststellen.
- Wenn Sie mit Strensiq behandelt werden, kann während der Injektion des Arzneimittels oder in den Stunden nach der Injektion eine Reaktion an der Injektionsstelle auftreten (Schmerzen, Knötchen, Hautausschlag, Hautverfärbung). Wenn Sie eine schwere Reaktion an der Injektionsstelle bekommen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Aus Studien liegen auch Berichte über einen Anstieg der Parathormonspiegel und über erniedrigte Kalziumspiegel vor. Ihr Arzt kann Sie daher bei Bedarf auffordern, Ergänzungspräparate mit Kalzium und Vitamin D einzunehmen.
- Während der Behandlung mit Strensiq kann es zu einer Gewichtszunahme kommen. Ihr Arzt wird Ihnen gegebenenfalls Ratschläge zur Ernährung geben.

Anwendung von Strensiq zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenn bei Ihnen Labortests (z. B. Blutuntersuchungen) durchgeführt werden, teilen Sie Ihrem Arzt mit, dass Sie mit Strensiq behandelt werden. Strensiq kann dazu führen, dass bei manchen Tests zu

hohe oder zu niedrige Ergebnisse ausgegeben werden. Daher muss möglicherweise eine andere Art von Test verwendet werden, wenn Sie mit Strensiq behandelt werden.

Schwangerschaft

Strensiq sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei Frauen, die schwanger werden können, sollte während der Behandlung die Anwendung einer wirksamen Methode der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Strensiq in die Muttermilch übergeht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen dann bei der Entscheidung helfen, ob Sie das Stillen beenden oder ob Sie die Anwendung von Strensiq abbrechen sollen, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Baby als auch der Nutzen von Strensiq für die Mutter berücksichtigt wird.

Falls Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass dieses Arzneimittel einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Wichtige Informationen über einige der sonstigen Bestandteile von Strensiq

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

3. Wie ist Strensiq anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Anwendung von Strensiq wird Ihnen von einem Arzt erklärt, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen hat. Nachdem Sie vom Arzt oder medizinischem Fachpersonal in die Anwendung des Arzneimittels eingewiesen worden sind, können Sie sich Strensiq zu Hause selbst injizieren.

Dosis

- Die Dosis, die Sie erhalten, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht.
- Die richtige Dosis wird von Ihrem Arzt berechnet und beträgt insgesamt 6 mg Asfotase alfa pro kg Körpergewicht jede Woche, die Ihnen entweder als Injektion mit 1 mg/kg Asfotase alfa 6 mal pro Woche gegeben werden oder mit 2 mg/kg Asfotase alfa 3 mal pro Woche, je nach Empfehlung Ihres Arztes. Jede Dosis wird Ihnen als Injektion unter die Haut (subkutan) gespritzt (nähere Einzelheiten über das in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht zu injizierende Volumen und die Art der zu verwendenden Durchstechflaschen sind der nachfolgenden Dosierungstabelle zu entnehmen).
- Die Dosen müssen regelmäßig von Ihrem Arzt angepasst werden, wenn sich das Körpergewicht ändert.
- Das Höchstvolumen pro Injektion darf 1 ml nicht überschreiten. Falls mehr als 1 ml benötigt wird, müssen Sie diese Menge auf mehrere Injektionen aufteilen, die Sie sich sofort nacheinander spritzen.

Bei 3 Injektionen pro Woche

Körpergewicht (kg)	Zu injizierendes Volumen	Farbkennzeichnung der zu verwendenden Durchstechflasche
3	0,15 ml	Dunkelblau
4	0,20 ml	Dunkelblau
5	0,25 ml	Dunkelblau
6	0,30 ml	Dunkelblau
7	0,35 ml	Orange
8	0,40 ml	Orange
9	0,45 ml	Orange
10	0,50 ml	Hellblau
11	0,55 ml	Hellblau
12	0,60 ml	Hellblau
13	0,65 ml	Hellblau
14	0,70 ml	Hellblau
15	0,75 ml	Rosa
16	0,80 ml	Rosa
17	0,85 ml	Rosa
18	0,90 ml	Rosa
19	0,95 ml	Rosa
20	1 ml	Rosa
25	0,50 ml	Grün
30	0,60 ml	Grün
35	0,70 ml	Grün
40	0,80 ml	Grün

Bei 6 Injektionen pro Woche

Körpergewicht (kg)	Zu injizierendes Volumen	Farbkennzeichnung der zu verwendenden Durchstechflasche
6	0,15 ml	Dunkelblau
7	0,18 ml	Dunkelblau
8	0,20 ml	Dunkelblau
9	0,23 ml	Dunkelblau
10	0,25 ml	Dunkelblau
11	0,28 ml	Dunkelblau
12	0,30 ml	Dunkelblau
13	0,33 ml	Orange
14	0,35 ml	Orange
15	0,38 ml	Orange
16	0,40 ml	Orange
17	0,43 ml	Orange
18	0,45 ml	Orange
19	0,48 ml	Hellblau
20	0,50 ml	Hellblau
25	0,63 ml	Hellblau
30	0,75 ml	Rosa
35	0,88 ml	Rosa
40	1 ml	Rosa
50	0,50 ml	Grün
60	0,60 ml	Grün
70	0,70 ml	Grün
80	0,80 ml	Grün
90	0,90 ml	Grün (x2)
100	1 ml	Grün (x2)

Hinweise für die Injektion

- Es ist möglich, dass an der Injektionsstelle eine Hautreaktion auftritt. Lesen Sie bitte Abschnitt 4, aufmerksam durch, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, damit Sie wissen, welche Nebenwirkungen auftreten können.
- Wenn Sie sich regelmäßig Injektionen geben, müssen Sie die Injektionsstelle immer wieder wechseln und verschiedene Körperstellen wählen, um mögliche Schmerzen und Reizungen zu reduzieren.
- Am besten für die Injektion geeignet sind Stellen, an denen sich eine ausreichende Menge Fettgewebe unter der Haut befindet (z. B. an Oberschenkel Oberarm (Deltamuskel), Bauch und Gesäß). Fragen Sie bitte bei Ihrem Arzt oder beim medizinischen Fachpersonal nach, welche Körperstellen bei Ihnen am besten geeignet sind.

Bevor Sie Strensiq injizieren, lesen Sie bitte die folgenden Anweisungen aufmerksam durch:

- Jede Durchstechflasche ist nur zum **einmaligen Gebrauch** vorgesehen und darf nur einmal durchstochen werden. Die Strensiq Lösung muss klar, leicht opaleszierend oder opaleszierend, farblos bis leicht gelblich sein und kann einige kleine transparente oder weiße Partikel enthalten. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt ist oder Bröckchen oder große

Partikel enthält. Verwenden Sie in diesem Fall eine neue Durchstechflasche. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

- Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, werden Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie das Arzneimittel vorbereiten und injizieren müssen. Sie dürfen sich dieses Arzneimittel nur dann selbst spritzen, wenn Sie Anweisungen zur Selbstinjektion erhalten und die dazu notwendige Vorgehensweise verstanden haben.

Wie wird Strensiq injiziert?

Schritt 1: Vorbereitung der Strensiq-Dosis

1. Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Wasser und Seife.
2. Nehmen Sie die ungeöffnete(n) Strensiq-Durchstechflasche(n) 15 bis 30 Minuten vor dem Injizieren aus dem Kühlschrank, damit die Flüssigkeit Raumtemperatur erreicht. Erwärmen Sie Strensiq nicht auf andere Weise (z. B. nicht in der Mikrowelle oder in heißem Wasser). Nachdem die Durchstechflasche(n) aus dem Kühlschrank entnommen wurden, muss Strensiq innerhalb von maximal 3 Stunden verwendet werden (Siehe Abschnitt 5. Wie ist Strensiq aufzubewahren).
3. Entfernen Sie den schützenden Schnappdeckel von der (den) Durchstechflasche(n) mit Strensiq. Ziehen Sie den Plastikschilder der zu verwendenden Spritze ab.
4. Verwenden Sie stets eine neue Spritze, die sich in einer Schutzhülse aus Kunststoff befindet.
5. Setzen Sie eine Nadel mit größerem Durchmesser (z. B. 25G) auf die leere Spritze, drücken Sie die Nadel mit aufgesetzten schützenden Schnappdeckel nach unten und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn auf die Spritze auf, bis sie fest sitzt.
6. Entfernen Sie den Kunststoff-Schnappdeckel, die die Spritzenadel bedeckt. Achten Sie darauf, dass Sie sich mit der Nadel nicht verletzen.
7. Ziehen Sie den Kolben zurück, um die Ihrer Dosis entsprechende Menge Luft in die Spritze zu ziehen.

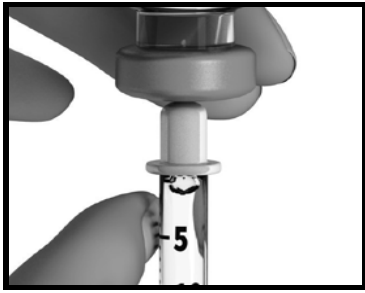
Schritt 2: Aufziehen der Strensiq-Lösung aus der Durchstechflasche



1. Halten Sie die Spritze und die Durchstechflasche fest und führen Sie die Nadel durch die sterile Gummidichtung und in die Durchstechflasche ein.
2. Drücken Sie den Kolben vollständig hinein, um die Luft in die Durchstechflasche zu injizieren.



3. Drehen Sie die Durchstechflasche und die Spritze um. Ziehen Sie mit der Nadel in der Lösung am Kolben, um die richtige Dosis in die Spritze aufzuziehen



4. Überprüfen Sie, dass die richtige Menge Lösung aufgezogen wurde, und
 6. Überprüfen Sie nach dem Entfernen der Blasen nochmals die Medikamentendosis in der Spritze, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Menge entnommen haben. Möglicherweise müssen Sie mehrere Durchstechflaschen verwenden, um die erforderliche Menge in die Spritze aufzuziehen und die richtige Dosis zu erreichen.
5. Sobald alle Blasen oben in der Spritze sind, drücken Sie leicht auf den Kolben, um die Blasen aus der Spritze und zurück in die Durchstechflasche zu drücken.

Schritt 3: Aufsetzen der Nadel auf die Spritze zur Injektion

1. Entfernen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche. Setzen Sie den Schnappdeckel mit einer Hand wieder auf die Nadel. Dazu legen Sie den Schnappdeckel auf eine flache Unterlage und schieben die Nadel in den Schnappdeckel hinein, richten die Nadel auf und drücken diesen mit einer Hand fest, sodass sie einrastet.
2. Entfernen Sie vorsichtig die Nadel mit dem größeren Durchmesser, indem Sie sie nach unten drücken und gegen den Uhrzeigersinn drehen. Entsorgen Sie die Nadel mit dem schützenden Schnappdeckel in Ihrem speziellen durchstichsicheren Behälter.
3. Setzen Sie eine Nadel mit einem kleineren Durchmesser (z. B. 27G oder 29G) auf die gefüllte Spritze, drücken Sie diese mit aufgesetztem schützendem Schnappdeckel nach unten und drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn auf die Spritze, bis sie fest sitzt. Ziehen Sie den Schnappdeckel gerade von der Nadel ab.
4. Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und klopfen Sie mit dem Finger auf den Kolben der Spritze, um Luftblasen zu entfernen.

Überprüfen Sie, dass das in der Spritze enthaltene Volumen richtig ist, indem Sie die Spritze in Augenschein nehmen.

Das Injektionsvolumen pro Injektion darf 1 ml nicht überschreiten. Sollte das Volumen größer sein, muss es mit mehreren Injektionen an verschiedenen Stellen appliziert werden.

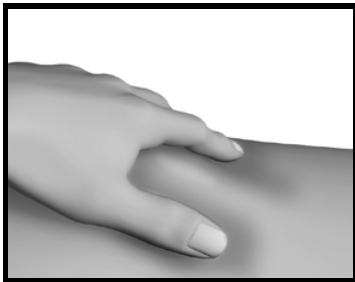
Sie sind jetzt bereit, die richtige Dosis injizieren.

Schritt 4: Injizieren von Strensiq

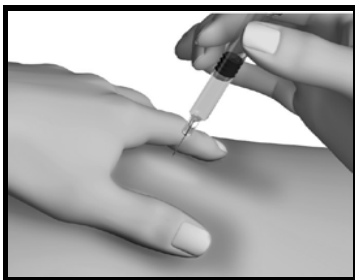


1. Wählen Sie eine Injektionsstelle (Oberschenkel, Bauch, Oberarme (Deltamuskel), Gesäß). Die für die Injektion am besten geeigneten Körperstellen sind in der Abbildung grau gekennzeichnet. Ihr Arzt wird Sie bezüglich geeigneter Injektionsstellen beraten.

HINWEIS: Verwenden Sie keine Körperstellen, an denen Sie Knubbel, feste Knoten oder Schmerzen spüren. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über alles, was Sie feststellen.

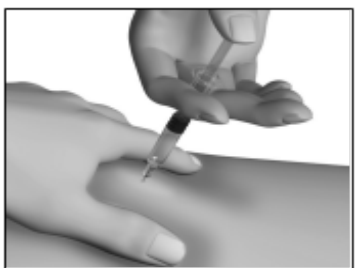


2. Drücken Sie die Haut an der gewählten Injektionsstelle mit Daumen und Zeigefinger leicht zu einer Hautfalte zusammen.



3. Nehmen Sie die Spritze wie einen Bleistift oder einen Dart-Pfeil in die Hand und führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45° bis 90° zur Hautoberfläche in die abgehobene Hautfalte ein.

Bei Patienten mit wenig Unterhautfettgewebe oder einer dünnen Haut kann ein Winkel von 45° besser geeignet sein.



4. Halten Sie die Haut zusammengedrückt und drücken Sie den Kolben der Spritze nach unten, um das Arzneimittel langsam und gleichmäßig vollständig zu injizieren.
5. Ziehen Sie die Nadel wieder heraus und lassen Sie die zusammengedrückte Hautfalte los. Drücken Sie einige Sekunden lang einen Wattebausch oder einen Gazetupfer vorsichtig auf die Injektionsstelle, damit sich das durchstochene Gewebe schließen kann und das Austreten von Flüssigkeit verhindert wird.

Reiben sie die Injektionsstelle nach der Injektion nicht.

Wenn Sie eine zweite Injektion für Ihre verschriebene Dosis benötigen, nehmen Sie eine weitere Strensiq-Durchstechflasche und wiederholen Sie die Schritte 1 bis 4.

Schritt 5: Entsorgung von Verbrauchsmaterial

Bitte entsorgen Sie Ihre benutzten Spritzen, Durchstechflaschen und Nadeln in einem speziellen durchstichsicheren Behältnis. Ihr Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal kann Ihnen sagen, wo Sie sich ein solches durchstichsicheres Behältnis besorgen können.

Wenn Sie eine größere Menge von Strensiq angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, dass Sie versehentlich eine höhere Dosis Strensiq erhalten haben, als die Ihnen verordnete Dosis, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie die Anwendung von Strensiq vergessen haben

Injizieren Sie nicht die doppelte Menge, um eine vergessene Dosis nachzuholen, und fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Weitere Informationen erhalten Sie über: asfotasealfa-patienteninformation.de



Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, worum es sich bei den unten genannten Nebenwirkungen handelt, bitten Sie Ihren Arzt, sie Ihnen zu erklären.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, die Asfotase alfa erhalten, sind allergische Reaktionen, einschließlich lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen, die eine medikamentöse Behandlung erforderten, ähnlich wie bei einer Anaphylaxie. Diese Nebenwirkung ist häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Patienten, bei denen diese schwerwiegenden allergischen Reaktionen auftraten, hatten Atemnot, Erstickungsgefühl, Übelkeit, Schwellungen der Augenpartie und Schwindel. Die Reaktionen traten innerhalb von Minuten nach der Anwendung von Asfotase alfa auf und können auch bei Patienten vorkommen, die Asfotase alfa schon länger als ein Jahr anwenden. **Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie Strensiq ab und ziehen Sie sofort einen Arzt zu Rate.**

Darüber hinaus können andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) auftreten, die sich als Rötung (Erythem), Fieber (Pyrexie), Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus), Reizbarkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Schüttelfrost (Rigor), Taubheit des Mundes (orale Hypoästhesie), Kopfschmerzen, Erröten, Herzrasen (Tachykardie), und Husten häufig auftreten. **Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie Strensiq ab und ziehen Sie sofort einen Arzt zu Rate.**

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Reaktionen an der Injektionsstelle während der Injektion des Arzneimittels oder in den Stunden nach der Injektion (solche Reaktionen sind z. B. Hautrötung, Hautverfärbung, Juckreiz, Schmerzen,

Fettpolster oder Abnahme des Fettgewebes unter der Hautoberfläche, verminderte Hautpigmentierung (Hypopigmentierung) und/oder Schwellung)
Fieber (Pyrexie)
Reizbarkeit
Hautrötung (Erythem)
Schmerzen an Händen und Füßen (Schmerzen in den Gliedmaßen)
Bluterguss (Prellung)
Kopfschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gespannte Haut, Hautverfärbung
Übelkeit
Taubheit des Mundes (orale Hypoästhesie)
Muskelschmerzen (Myalgie)
Narbe
Erhöhte Anfälligkeit für blaue Flecken
Hitzewallung
Hautinfektion an der Injektionsstelle (Zellulitis an der Injektionsstelle)
Verminderte Kalziummenge im Blut (Hypokalziämie)
Nierensteine (Nephrolithiasis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Strensiq aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Anbruch der Durchstechflasche soll das Arzneimittel sofort (spätestens innerhalb von 3 Stunden bei Raumtemperatur zwischen 23 °C und 27 °C) verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Strensiq enthält

Der Wirkstoff ist Asfotase alfa. Jeder ml Lösung enthält 100 mg Asfotase alfa.

Eine Durchstechflasche mit 0,8 ml Lösung (100 mg/ml) enthält 80 mg Asfotase alfa.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Strensiq aussieht und Inhalt der Packung

Strensiq wird als klare, leicht opaleszierende oder opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche wässrige Injektionslösung in Durchstechflaschen mit 0,8 ml Lösung angeboten. Einige kleine transparente oder weiße Partikel können vorhanden sein.

Packungsgrößen zu 1 oder 12 Durchstechflaschen.

In Ihrem Land werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park, Blanchardstown
Dublin 15
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.