

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Strensiq 40 mg/ml otopina za injekciju
Strensiq 100 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Strensiq 40 mg/ml otopina za injekciju

Jedan ml otopine sadrži 40 mg asfotaze alfa*.

Jedna bočica sadrži 0,3 ml otopine i 12 mg asfotaze alfa (40 mg/ml).
Jedna bočica sadrži 0,45 ml otopine i 18 mg asfotaze alfa (40 mg/ml).
Jedna bočica sadrži 0,7 ml otopine i 28 mg asfotaze alfa (40 mg/ml).
Jedna bočica sadrži 1,0 ml otopine i 40 mg asfotaze alfa (40 mg/ml).

Strensiq 100 mg/ml otopina za injekciju

Jedan ml otopine sadrži 100 mg asfotaze alfa*.

Jedna bočica sadrži 0,8 ml otopine i 80 mg asfotaze alfa (100 mg/ml).

* Proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA iz kulture stanica jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, blago opalescentna ili opalescentna, bezbojna do blago žuta vodena otopina, s pH 7,4. Moguća je prisutnost nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Strensiq je kao dugoročna enzimska nadomjesna terapija indiciran u bolesnika s hipofosfatazijom nastalom u pedijatrijskoj dobi za liječenje koštanih manifestacija bolesti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik iskusan u liječenju bolesnika s metaboličkim ili koštanim poremećajima.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja asfotaze alfa iznosi 2 mg po kg tjelesne težine primijenjeno supkutano tri puta na tjedan ili režim doziranja od 1 mg po kg tjelesne težine primijenjeno supkutano šest puta na tjedan.

Najviša preporučena doza asfotaze alfa iznosi 6 mg/kg na tjedan (vidjeti dio 5.1).

Detaljnije o doziranju vidjeti u tablici ispod.

Tjelesna težina (kg)	Ako se injicira 3x tjedno			Ako se injicira 6x tjedno		
	Doza koju treba ubrizgati	Volumen koji treba ubrizgati	Vrsta bočice za injekciju	Doza koju treba ubrizgati	Volumen koji treba ubrizgati	Vrsta bočice za injekciju
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)

Propuštena doza

Ako se propusti doza asfotaze alfa, ne smije se injicirati dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Odrasli bolesnici

Farmakokinetika, farmakodinamika i sigurnost asfotaze alfa ispitivani su u bolesnika s hipofosfatazijom u dobi > 18 godina. Prilagodba doze nije potrebna u odraslih bolesnika s početkom hipofosfatazije (HPP) u dječjoj dobi (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost asfotaze alfa u starijih bolesnika nisu ustanovljene i nema posebnog režima doziranja koji bi se mogao preporučiti tim bolesnicima.

Oštećenje bubrežne funkcije

Sigurnost i djelotvornost asfotaze alfa u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nisu procijenjene i nema posebnog režima doziranja koji bi se mogao preporučiti tim bolesnicima.

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost asfotaze alfa u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije nisu procijenjene i nema posebnog režima doziranja koji bi se mogao preporučiti tim bolesnicima.

Način primjene

Strensiq je samo za supkutanu primjenu. Nije namijenjen za primjenu kao intravenska ili intramuskularna injekcija.

Maksimalni volumen lijeka po injekciji ne smije prelaziti 1 ml. Ako je potrebno više od 1 ml, može se istovremeno primijeniti više injekcija.

Strensiq treba primijeniti upotrebom sterilnih štrcaljki i injekcijskih igala za jednokratnu uporabu. Štrcaljke moraju biti dovoljno malog volumena da se propisana doza može izvući iz bočice pouzdanom točnošću.

Mjesta primjene injekcije treba izmjenjivati i pažljivo nadzirati zbog znakova mogućih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici mogu sami sebi davati injekcije samo ako su bili pravilno uvježbani u postupcima primjene. Za uputu o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Teška ili životno ugrožavajuća preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, ako se preosjetljivost ne može držati pod kontrolom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti, uključujući znakove i simptome u skladu s anafilaksijom, zabilježene su u bolesnika liječenih asfotazom alfa (vidjeti dio 4.8). Ti su simptomi uključivali otežano disanje, osjećaj gušenja, periorbitalni edem i omaglicu. Reakcije su se javljale nekoliko minuta nakon supkutane primjene asfotaze alfa, a mogu se pojaviti u bolesnika koji se liječe dulje od 1 godine. Ostale reakcije preosjetljivosti uključivale su povraćanje, mučninu, vrućicu, glavobolju, navale crvenila, iritabilnost, zimicu, eritem kože, osip, pruritus i oralnu hipoesteziju. Ako se ove reakcije dogode, preporučuje se

odmah prekinuti liječenje i započeti odgovarajuće liječenje. Treba se pridržavati postojećih medicinskih standarda za hitno liječenje.

Nakon teške reakcije vodite računa o rizicima i koristima od ponovne primjene asfotaze alfa u svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir i druge čimbenike koji mogu pridonijeti riziku od reakcije preosjetljivosti, kao što je istovremena infekcija i/ili upotreba antibiotika. Ako se odluči ponovno primjenjivati lijek, ponovno uvođenje treba provesti pod medicinskim nadzorom te se može razmotriti primjena odgovarajuće premedikacije. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće ponovne pojave znakova i simptoma teške reakcije preosjetljivosti.

O potrebi nadzora pri sljedećim primjenama lijeka i potrebi hitnog liječenja bolesnika na kućnoj njezi odlučuje nadležni liječnik.

Teška ili potencijalno životno ugrožavajuća preosjetljivost kontraindikacija je za ponovno uvođenje lijeka ako se preosjetljivost ne može držati pod kontrolom (vidjeti dio 4.3).

Reakcije na injekciju

Primjena asfotaze alfa može rezultirati lokalnim reakcijama na mjestu primjene injekcije (uključujući, između ostalih, eritem, osip, promjenu boje kože, pruritus, bol, papulu, nodul, atrofiju) definiranim kao bilo koji povezani štetni događaj koji se pojavi tijekom injiciranja ili do kraja dana kada je injekcija primljena (vidjeti dio 4.8). Izmjena mjesta primjene injekcije može pomoći minimizirati te reakcije.

Primjenu Strensiqa treba prekinuti i započeti odgovarajuću medicinsku terapiju u svakog bolesnika s teškim reakcijama na injekciju.

Lipodistrofija

U bolesnika liječenih asfotazom alfa u kliničkim ispitivanjima, na mjestima primjene injekcije zabilježena je nakon nekoliko mjeseci lokalizirana lipodistrofija, uključujući lipoatrofiju i lipohipertrofiju (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima se savjetuje da se pridržavaju pravilne tehnike primjene injekcija i da izmjenjuju mjesta primjene injekcije (vidjeti dio 4.2).

Kraniosinostoza

U kliničkim ispitivanjima asfotaze alfa, štetni događaji kraniosinostoze (povezane s povećanim intrakranijalnim tlakom), uključujući pogoršanje postojeće kraniosinostoze i pojavu Arnold-Chiarijeve malformacije, zabilježene su u bolesnika s hipofosfatazijom u dobi od < 5 godina. Nema dovoljno podataka da bi se ustanovio uzročno-posljedični odnos između izloženosti Strensiqu i napredovanja kraniosinostoze. Kraniosinostoza kao manifestacija hipofosfatazije potkrijepljena je dokazima u objavljenoj literaturi, i pojavila se u 61,3% bolesnika između rođenja i dobi od 5 godina u ispitivanju prirodnog tijeka bolesti neliječenih bolesnika s infantilnim oblikom hipofosfatazije. Kraniosinostoza može dovesti do povišenog intrakranijalnog tlaka. U bolesnika s hipofosfatazijom mlađih od 5 godina preporučuje se redovito praćenje (uključujući fundoskopiju radi otkrivanja znakova edema papile) i brza intervencija zbog povišenog intrakranijalnog tlaka.

Ektopična kalcifikacija

U kliničkim ispitivanjima asfotaze alfa, u bolesnika s hipofosfatazijom zabilježene su oftalmička kalcifikacija (konjunktive i korneje) i nefrokalcinoza. Nema dovoljno podataka da bi se ustanovio uzročno-posljedični odnos između izloženosti asfotazi alfa i ektopične kalcifikacije. Oftalmička kalcifikacija (konjunktive i korneje) te nefrokalcinoza kao manifestacije hipofosfatazije potkrijepljene su dokazima u objavljenoj literaturi. U ispitivanju prirodnog tijeka bolesti u neliječenih bolesnika s infantilnim oblikom hipofosfatazije, nefrokalcinoza se pojavila u 51,6% bolesnika između rođenja i dobi od 5 godina. U bolesnika s hipofosfatazijom preporučuje se na početku, a zatim redovito provoditi oftalmološki pregled i ultrazvučne pretrage bubrega.

Paratireoidni hormon i kalcij u serumu

U bolesnika s hipofosfatazijom koji su liječeni asfotazom alfa, razine paratireoidnog hormona u serumu mogu se povećati posebice tijekom prvih 12 tjedana liječenja. Preporučuje se praćenje razina paratireoidnog hormona i kalcija u serumu u bolesnika liječenih asfotazom alfa. Mogu biti potrebni nadomjesci kalcija i peroralni nadomjesci vitamina D. Vidjeti dio 5.1.

Nesrazmjerno povećanje tjelesne težine

U bolesnika se može pojaviti nesrazmjerno povećanje tjelesne težine. Preporučuje se nadzirati prehranu.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija za asfotazu alfa. S obzirom na svoju strukturu i farmakokinetiku, nije vjerojatno da bi asfotaza alfa utjecala na metabolizam povezan s citokromom P-450.

Asfotaza alfa sadrži katalitičku domenu tkivno nespecifične alkalne fosfataze. Primjena asfotaze alfa interferirat će s rutinskim mjerenjem serumske razine alkalne fosfataze kakvo se provodi u bolničkim laboratorijima, što će rezultirati izmjerenom serumskom razinom aktivnosti alkalne fosfataze od nekoliko tisuća po litri. Zbog razlika u karakteristikama enzima, rezultati aktivnosti asfotaze alfa ne smiju se tumačiti istom mjerom kao serumske razine aktivnosti alkalne fosfataze.

Alkalna fosfataza (ALP) služi kao reagens za detekciju u mnogim rutinskim laboratorijskim testovima. Ako je u kliničkim laboratorijskim uzorcima prisutna asfotaza alfa, u dobivenim se vrijednostima mogu pojaviti odstupanja.

Nadležni liječnik mora obavijestiti laboratorij koji provodi testove o tome da se bolesnik liječi lijekom koji utječe na razine alkalne fosfataze. U bolesnika liječenih Strensiqom može se razmotriti primjena drugih testova (tj. onih u kojima se ne koristi konjugat alkalne fosfataze za dobivanje rezultata).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni asfotaze alfa u trudnica.

Nakon ponavljane supkutane primjene skotnim ženama miša u terapijskom rasponu doza (> 0,5 mg/kg), razine asfotaze alfa bilo je moguće kvantificirati u fetusima za sve testirane doze, što upućuje na prijenos asfotaze alfa kroz posteljicu. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti asfotazu alfa tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju asfotaze alfa u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja asfotazom alfa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Provedena su neklinička ispitivanja plodnosti i nisu dala nikakav dokaz o učinku na plodnost i embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Strensiq ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Suportivni podaci o sigurnosti odražavaju izloženost u 112 bolesnika s hipofosfatazijom perinatalnog/infantilnog (n = 89), juvenilnog nastupa (n = 22) i nastupa u odrasloj dobi (n = 1) (dob pri uključivanju iznosila je 1 dan do 66,5 godina) liječenih asfotazom alfa, uz trajanje liječenja u rasponu od 1 dana do 391,9 tjedana [7,5 godina]. Najčešće opažene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (74%). Prijavljeno je nekoliko slučajeva anafilaktoidne reakcije / reakcije preosjetljivosti.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene za asfotazu alfa navedene su sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava, preporučenim pojmovima i učestalosti nuspojava, te su svrstane pod vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s hipofosfatazijom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	celulitis na mjestu primjene injekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	povećana sklonost prema stvaranju modrica
Poremećaji imunološkog sustava	često	anafilaktoidne reakcije preosjetljivost ²
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipokalcijemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
Krvožilni poremećaji	često	navale vrućine
Poremećaji probavnog sustava	često	oralna hipoestezija mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	eritem
	često	promjena boje kože poremećaj kože (rastegnuta koža)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bol u udovima
	često	mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	nefrolitijaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu primjene injekcije ¹ pireksija razdražljivost
	često	zimica
Ozljede, trovanja i proceduralne	vrlo često	kontuzija

komplikacije	često	ožiljak
--------------	-------	---------

¹ *Preporučeni pojmovi koji se smatraju reakcijama na mjestu primjene injekcije prikazani su u dijelu ispod.*

² *Preporučeni pojmovi koji se smatraju preosjetljivošću prikazani su u dijelu ispod.*

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući atrofiju, apsces, eritem, promjenu boje kože, bol, pruritus, makulu, oticanje, kontuziju, nastanak modrice, lipodistrofiju (lipoatrofiju ili lipohipertrofiju), induraciju, reakciju, nodul, osip, papulu, hematoma, upalu, urtikariju, kalcifikaciju, toplinu, krvarenje, celulitis, ožiljak, tvorbu, ekstravazaciju, ekfolijaciju i vezikule na mjestu primjene injekcije) najčešće su nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima u otprilike 74% bolesnika. Većina tih reakcija bile su blage i samoograničavajuće i većinom su (> 99%) bile zabilježene kao nuspojave koje nisu ozbiljne. U većine bolesnika u kliničkim ispitivanjima u kojih su zabilježene reakcije na mjestu primjene injekcije te su se reakcije prvi put pojavile unutar prvih 12 tjedana terapije asfotazom alfa, a u nekih su se bolesnika one nastavile pojavljivati do 1 ili više godina od početka primjene asfotaze alfa. Jedan bolesnik prekinuo je sudjelovanje u kliničkom ispitivanju zbog reakcije preosjetljivosti na mjestu primjene injekcije.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti uključuju eritem/crvenilo, pireksiju/vrućicu, osip, pruritus, iritabilnost, mučninu, povraćanje, bol, rigor/zimicu, oralnu hipoesteziju, glavobolju, navale crvenila, tahikardiju, kašalj te znakove i simptome u skladu s anafilaksijom (vidjeti dio 4.4). Prijavljeno je i nekoliko slučajeva anafilaktoidne reakcije / reakcije preosjetljivosti, koje su bile povezane sa znakovima i simptomima otežanog disanja, osjećaja gušenja, periorbitalnog edema i omaglice.

Imunogenost

Postoji mogućnost imunogenosti. Od 109 bolesnika s hipofosfatazijom uključenih u klinička ispitivanja, a za koje su postojali podaci o protutijelima poslije početka ispitivanja, njih 97/109 (89,0%) imalo je pozitivne rezultate testa na protutijela protiv lijeka u nekoj vremenskoj točki nakon početka liječenja Strensiqom. Od tih 97 bolesnika, u njih 55 (56,7%) pokazala se u nekoj vremenskoj točki poslije početka ispitivanja i prisutnost neutralizirajućih protutijela. Odgovor protutijela (s prisutnim neutralizirajućim protutijelima ili bez njih) mijenjao se se vremenom. U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da razvoj protutijela utječe na kliničku djelotvornost ili sigurnost (vidjeti dio 5.2). Međutim, podaci zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da razvoj protutijela može utjecati na kliničku djelotvornost.

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene tendencije prema razvoju nuspojava na temelju prisutnosti ili odsutnosti protutijela. Neki bolesnici za koje je potvrđeno da su pozitivni na protutijela protiv lijeka imali su reakcije na mjestu primjene injekcije i/ili preosjetljivost, međutim, između bolesnika koji su bili uvijek pozitivni na protutijela protiv lijeka i onih koji su bili uvijek negativni, nije ustanovljen dosljedan trend u učestalosti tih reakcija tijekom vremena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem asfotazom alfa je ograničeno. Najviša doza asfotaze alfa primijenjena u kliničkim ispitivanjima iznosi 28 mg/kg na tjedan. U kliničkim ispitivanjima nije opažena toksičnost

povezana s dozom ili promjena sigurnosnog profila. Stoga razina koja bi se smatrala predoziranjem nije utvrđena. Za zbrinjavanje nuspojava vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi, ATK oznaka: A16AB13

Asfotaza alfa je ljudski rekombinantni fuzijski protein sačinjen od tkivno nespecifične alkalne fosfataze-Fc-deka-aspartata, koji je eksprimiran u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka dobivenoj genetičkim inženjerstvom. Asfotaza alfa je topivi glikoprotein koji se sastoji od dva jednaka polipeptidna lanca, svaki duljine od 726 aminokiselina izrađenih iz (i) katalitičke domene ljudske tkivno nespecifične alkalne fosfataze, (ii) domene ljudskog imunoglobulina G1 Fc i (iii) domene deka-aspartat peptida.

Hipofosfatazija

Hipofosfatazija je rijetki, teški i potencijalno smrtonosni genetski poremećaj prouzročen mutacijom/mutacijama povezanim s gubitkom funkcije u genu za kodiranje tkivno nespecifične alkalne fosfataze. Hipofosfatazija je povezana s višestrukim koštanim manifestacijama uključujući rahitis / osteomalaciju, promijenjeni metabolizam kalcija i fosfata, zaostali rast i narušenu pokretljivost, te s ugroženim disanjem što može zahtijevati mehaničku ventilaciju i napadajima koji su osjetljivi na vitamin B6.

Mehanizam djelovanja

Asfotaza alfa, humani rekombinantni fuzijski protein sačinjen od tkivno nespecifične alkalne fosfataze-Fc-deka-aspartata s enzimskom aktivnosti, potiče mineralizaciju kostura u bolesnika s hipofosfatazijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje ENB-006-09/ENB-008-10

Ispitivanje ENB-006-09/ENB-008-10 bilo je randomizirano ispitivanje otvorenog tipa. Od 13 uključenih bolesnika ispitivanje je završilo 12 bolesnika, dok je 1 bolesnik prekinuo sudjelovanje (prijevremeni prekid ispitivanja radi prethodno planiranog elektivnog kirurškog zahvata zbog skolioze). Medijan trajanja liječenja bolesnika iznosio je na kraju ispitivanja više od 76 mjeseci (6,3 godine) (raspon od 1 do 79 mjeseci). U 5 bolesnika simptomi hipofosfatazije pokazali su se prije dobi od 6 mjeseci, a u 8 bolesnika nakon dobi od 6 mjeseci. U trenutku uključivanja u ispitivanje ispitanici su imali između 6 i 12 godina, na kraju ispitivanja imali su između 10 i 18 godina, a 9 bolesnika navršilo je tijekom ispitivanja između 13 i 17 godina.

U ispitivanju su kao kontrola poslužili bolesnici čiji su podaci prikupljeni ranije u istim ispitivačkim centrima u kojima su bolesnici u ovom ispitivanju primali asfotazu alfa, i koji su bili podvrgnuti sličnom protokolu kliničkog liječenja (povijesne kontrole).

Učinci asfotaze alfa na izgled rendgenske snimke

Specijalizirani radiolozi pregledali su rendgenske snimke zapešća i koljena prije i poslije početka ispitivanja kako bi ustanovili postoje li sljedeći znakovi: očito epifizno proširenje, proširenje metafize, nepravilnost privremeno postojeće zone kalcifikacije, radiolucentne metafize, metadijafizealna skleroza, osteopenija, grubo zrnata (engl. *popcorn*) kalcifikacija u metadijafizi, demineralizacija distalne metafize, transverzalni subfizealni pojas prosvjetljenja i jezičci radiolucencije. Promjene na rendgenskoj snimci u odnosu na početno stanje ocijenjene su prema ljestvici za procjenu općeg radiografskog dojma promjene (engl. *Radiographic Global Impression of Change*, RGI-C) na sljedeći

način: -3 = teško pogoršanje, -2 = umjereno pogoršanje, -1 = minimalno pogoršanje, 0 = bez promjene, +1 = minimalno poboljšanje, +2 = znatno poboljšanje, +3 = gotovo potpuno ili potpuno poboljšanje. Većina bolesnika koji su primali asfotazu alfa postigli su pomak u rezultatima do +2 i +3 u prvih 6 mjeseci izloženosti i to se održalo tijekom trajanja liječenja. U kontrolnih bolesnika čiji su podaci prikupljeni u prošlosti, nije se pokazalo da je s vremenom došlo do promjene.

Biopsija kostiju

Prije provedbe biopsije kostiju, tetraciklin za obilježavanje kostiju primijenjen je u dva 3-dnevna ciklusa (odvojena razmakom od 14 dana). Biopsije u području grebena bočne kosti učinjene su standardnim postupkom. Histološka analiza biopsije provedena je softverom Osteomeasure (Osteometrics, SAD). Nomenklatura, simboli i jedinice slijedili su preporuke Američkog udruženja za istraživanje kostiju i minerala (engl. *American Society for Bone and Mineral Research*). U 10 bolesnika iz skupine liječene prema protokolu (isključeni su oni bolesnici koji su primili peroralno vitamin D između početka ispitivanja i 24. tjedna), koji su podvrgnuti biopsiji u području grebena bočne kosti prije i poslije primjene asfotaze alfa:

- prosječna (SD) debljina koštanog tkiva bila je 12,8 (3,5) μm na početku i 9,5 (5,1) μm u 24. tjednu
- prosječni (SD) volumen koštanog tkiva / volumen kosti bio je 11,8 (5,9)% na početku i 8,6 (7,2)% u 24. tjednu
- prosječno (SD) vrijeme do mineralizacije iznosilo je 93 (70) dana na početku i 119 (225) dana u 24. tjednu.

Rast

Visina, težina i opseg glave bile su ucrtane u grafikone rasta (nizovi krivulja s percentilima koje prikazuju distribuciju) pribavljene iz američkih centara za kontrolu i sprječavanje bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*). Referentni podaci dobiveni su na reprezentativnom uzorku zdrave djece i nisu specifični za djecu s posebnim zdravstvenim potrebama: ti su podaci upotrijebljeni u nedostatku dijagrama rasta za djecu s hipofosfatazijom.

U bolesnika koji su primali asfotazu alfa: 11/13 bolesnika pokazalo je ustrajni očiti zamah rasta prikazan na dijagramima rasta CDC-a kao kretanje prema višim percentilima tijekom vremena. Za 1/13 bolesnika nije se pokazao očiti zamah rasta, a za 1 bolesnika nije bilo dovoljno podataka da se omogući prosudba. Razvoj se, prema Tannerovim stupnjevima, činio odgovarajućim.

U razdoblju praćenja kontrolnih bolesnika čiji su podaci bili prikupljeni u prošlosti: 1/16 bolesnika pokazala je očiti zamah rasta, 12/16 bolesnika nije pokazalo očiti zamah rasta, a podaci za 3/16 bolesnika nisu omogućili zaključak.

Za vrijeme ispitivanja nekim je bolesnicima bilo potrebno peroralno nadomještanje vitamina D (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ispitivanje ENB-002-08/ENB-003-08

Ispitivanje ENB-002-08/ENB-003-08 bilo je nerandomizirano, nekontrolirano ispitivanje otvorenog tipa. U inicijalno ispitivanje je bilo uključeno 11 bolesnika, od toga je 10 ispitanika nastavilo sudjelovati u produžetku ispitivanja, a 9 ih je i završilo produžetak ispitivanja. Na završetku ispitivanja, medijan liječenja (u trajanju od 1 do > 84 mjeseca) bolesnika iznosio je više od 79 mjeseci (6,6 godina). Početak hipofosfatazije zabilježen je u svih bolesnika prije dobi od 6 mjeseci. U trenutku kad je započeto liječenje, dob ispitanika bila je između 0,5 i 35 mjeseci.

U cijeloj skupini za analizu, 7/11 bolesnika postiglo je rezultat na ljestvici za procjenu općeg radiografskog dojma promjene (RGI-C) od +2 u 24. tjednu u usporedbi s rendgenskim snimkama na početku. Prema rezultatima RGI-C-a dobivenim u daljnjem praćenju liječenja, poboljšanja težine rahitisa održala su se najmanje 72 mjeseca (uključujući najmanje 84 mjeseca u 4 bolesnika). Očiti zamah u rastu pokazalo je 5/11 ispitanika. Na posljednjoj procjeni (n = 10 bolesnika, od kojih je 9 bilo liječeno najmanje 72 mjeseca), medijan poboljšanja Z-vrijednosti u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 1,93 za duljinu/visinu i 2,43 za težinu. Fluktuacija u povećanju visine bila je očita i može odražavati teži oblik bolesti i veću stopu morbiditeta u tih mlađih bolesnika.

Ispitivanje ENB-010-10

Ispitivanje ENB-010-10 bilo je kontrolirano ispitivanje otvorenog tipa provedeno u 69 bolesnika u dobi od 1 dana do 72 mjeseca s hipofosfatazijom perinatalnog/infantilnog oblika. Srednja vrijednost dobi pri pojavi znakova/simptoma bila je 1,49 mjeseci. Tijekom prva 4 tjedna liječenja bolesnici su primali Strensiq u dozi od 6 mg/kg tjedno. Svi bolesnici započeli su ispitivanje s dozom asfotaze alfa od 6 mg/kg tjedno. Tijekom ispitivanja doza asfotaze alfa povećana je u 11 bolesnika. Od tih 11 bolesnika, u 9 bolesnika doze su povećane uglavnom radi poboljšanja kliničkog odgovora. Trideset i osam bolesnika bilo je liječeno najmanje 2 godine (24 mjeseca), a 6 bolesnika liječeno je najmanje 5 godina (60 mjeseci).

U 48. tjednu, 50/69 (72,5%) bolesnika iz cijele skupine za analizu postiglo je prema općem radiografskom dojmu promjene rezultate ≥ 2 i smatrali su se bolesnicima s odgovorom. Poboljšani medijan rezultata RGI-C-a održao se tijekom liječenja koje je trajalo od 0,9 do 302,3 tjedna, čak i ako je nakon 96. tjedna praćen manji broj bolesnika (ukupno 29 bolesnika praćeno je nakon 96. tjedna, a ≤ 8 bolesnika nakon 192. tjedna).

Podaci za visinu, težinu i opseg glave bili su ucrtani u grafikone rasta (nizovi percentilnih krivulja koje prikazuju distribuciju) dostupne od američkih centara za kontrolu i sprječavanje bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*). Na temelju pomaka prema višim vrijednostima percentila tijekom vremena na grafikonima CDC-a, ukupno 24/69 (35%) bolesnika pokazalo je očiti zamah u dobivanju na visini, a 32/69 (46%) bolesnika pokazalo je očiti zamah u dobivanju na težini. Među bolesnicima, njih 40/69 i 32/69 nije pokazalo očiti zamah u dobivanju na visini odnosno povećanju težine. Za 4 bolesnika nije bilo moguće procijeniti jer nije bilo dovoljno podataka, a za 1 se bolesnika nije moglo pouzdano odrediti.

Ispitivanje ENB-009-10

Ispitivanje ENB-009-10 bilo je randomizirano ispitivanje otvorenog tipa. U terapijsku skupinu primarnog perioda liječenja bolesnici su raspoređeni nasumično. Uključeno je 19 bolesnika, 14 ih je završilo ispitivanje, a 5 je bolesnika prekinulo sudjelovanje. Na završetku ispitivanja medijan trajanja liječenja bolesnika iznosio je više od 60 mjeseci (raspon od 24 do 68 mjeseci). Početak hipofosfatazije zabilježen je u 4 bolesnika prije dobi od 6 mjeseci, u 14 bolesnika u dobi između 6 mjeseci i 17 godina te u 1 bolesnika u dobi iznad 18 godina. Dob na uključenju u ispitivanje bila je od 13 do 66 godina, a na završetku ispitivanja između 17 i 72 godine.

Adolescentni (i odrasli) bolesnici u ovom ispitivanju nisu pokazali očito povećanje visine.

Bolesnici su podvrgnuti biopsiji u području grebena bočne kosti ili kao ispitanici u kontrolnoj skupini ili prije, te poslije izlaganja asfotazi alfa:

- kontrolna skupina, standardna skrb (5 procjenjivih bolesnika): prosječno (SD) vrijeme do mineralizacije bilo je 226 (248) dana na početku i 304 (211) dana u 24. tjednu
- skupina koja je primala 0,3 mg/kg asfotaze alfa na dan (4 procjenjiva bolesnika): prosječno (SD) vrijeme do mineralizacije bilo je 1236 (1468) dana na početku i 328 (200) dana u 48. tjednu
- skupina koja je primala 0,5 mg/kg asfotaze alfa na dan (5 procjenjivih bolesnika): prosječno (SD) vrijeme do mineralizacije bilo je 257 (146) dana na početku i 130 (142) dana u 48. tjednu.

Nakon približno 48 tjedana svim je bolesnicima doza prilagođena na preporučenu dozu od 1,0 mg/kg na dan.

Ventilacijska potpora

Ispitivanja ENB-002-08/ENB-003-08 (11 bolesnika) i ENB-010/10 (69 bolesnika) bila su nerandomizirana, nekontrolirana ispitivanja otvorenog tipa, provedena na bolesnicima u dobi od 0,1 do 312 tjedana na početku. Ispitivanja je završilo 69 bolesnika, a prekinulo 11 bolesnika. Medijan trajanja liječenja iznosio je 27,6 mjeseci (raspon od 1 dana do 90 mjeseci), a ventilacijska potpora bila je na početku potrebna kod 29 od 80 bolesnika:

- 16 bolesnika trebalo je invazivnu ventilacijsku potporu (intubaciju ili traheostomiju) na početku ispitivanja (jedan od njih imao je na početku, prije prijelaza na invazivnu ventilaciju, kratko razdoblje neinvazivne ventilacije)

- u 7 bolesnika invazivna ventilacijska potpora bila je ukinuta (vrijeme na ventilacijskoj potpori iznosilo je od 12 do 168 tjedana), 4 bolesnika nije imalo nikakvu ventilacijsku potporu, a 3 bolesnika bila su na neinvazivnoj ventilacijskoj potpori. Pet od 7 bolesnika postiglo je $RGI-C \geq 2$.
- 5 bolesnika nastavilo je s invazivnom ventilacijskom potporom, s tim da su 4 bolesnika imala rezultat $RGI-C < 2$
- 3 su bolesnika umrla dok su bili na ventilacijskoj potpori
- 1 bolesnik je povukao pristanak
- 13 bolesnika trebalo je neinvazivnu ventilacijsku potporu na početku
 - u 10 bolesnika bila je ukinuta svaka ventilacijska potpora (vrijeme provedeno na ventilacijskoj potpori od 3 do 216 tjedana); 9 od 10 bolesnika postiglo je rezultat $RGI-C \geq 2$, a samo 1 bolesnik imao je $RGI-C < 2$
 - 2 bolesnika trebala su potporu invazivnom ventilacijom, 1 bolesnik nastavio je s potporom neinvazivnom ventilacijom, a sva su 3 bolesnika umrla pri rezultatu $RGI-C < 2$.

Prirodna povijest neliječenih bolesnika s infantilnim oblikom hipofosfatazije upućuje na veliku smrtnost ako je potrebna ventilacija.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati nove informacije o lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika asfotaze alfa procijenjena je u 1-mjesečnom, multicentričnom ispitivanju otvorenog tipa s povećanjem doze u odraslih osoba s hipofosfatazijom. Kohorta 1 ($n = 3$) u ispitivanju primila je u prvom tjednu intravenski asfotazu alfa u dozi od 3 mg/kg, a zatim supkutano 3 doze od 1 mg/kg u tjednim intervalima od 2. do 4. tjedna. Kohorta 2 ($n = 3$) primila je u prvom tjednu intravenski asfotazu alfa u dozi od 3 mg/kg, a zatim supkutano 3 doze od 2 mg/kg u tjednim intervalima od 2. do 4. tjedna. Nakon intravenske infuzije 3 mg/kg tijekom 1,08 sati, medijan vremena (T_{max}) kretao se između 1,25 do 1,50 sati, a prosjek (SD) vrijednosti C_{max} između 42694 (8443) i 46890 (6635) U/L u ispitivanim kohortama. Apsolutna bioraspoloživost nakon prve i treće supkutane primjene kretala se u rasponu od 45,8 do 98,4%, s medijanom vremena T_{max} između 24,2 i 48,1 sati. Nakon supkutane primjene od 1 mg/kg na tjedan, prosjek (SD) AUC-a kroz interval doziranja (AUC_{τ}) bio je u kohorti 1 66034 (19241) nakon prve doze i 40444 ($N = 1$) U*h/L nakon treće doze. Nakon supkutane primjene od 2 mg/kg na tjedan u kohorti 2, prosjek (SD) AUC_{τ} -a bio je 138595 (6958) nakon prve doze i 136109 (41875) nakon treće doze.

Farmakokinetički podaci iz kliničkih ispitivanja asfotaze alfa analizirani su primjenom metoda analize populacijske farmakokinetike. Farmakokinetičke varijable opisane analizom populacijske farmakokinetike predstavljaju sveukupnu populaciju bolesnika s hipofosfatazijom s rasponom dobi od 1 dana do 66 godina, supkutano primijenjenim dozama do 28 mg/kg na tjedan i rasponom oblika bolesti po skupinama. Od sveukupne populacije bolesnika 25% (15 bolesnika od 60) bili su odrasli (u dobi od > 18 godina) na početku. Nakon supkutane primjene, procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosila je 0,602 (95% CI: 0,567; 0,638) ili 60,2%, a brzina apsorpcije 0,572 (95% CI: 0,338; 0,967) na dan ili 57,2%. Procjene za centralni i periferni volumen distribucije u bolesnika tjelesne težine od 70 kg (i 95% CI) bile su 5,66 l (2,76; 11,6), odnosno 44,8 l (33,2; 60,5). Procjene za centralni i periferni klirens u bolesnika tjelesne težine od 70 kg (i 95% CI) bile su 15,8 l (13,2; 18,9) na dan, odnosno 51,9 l (44,0; 61,2) na dan. Ekstrinzični čimbenici koji su utjecali na farmakokinetičke izloženosti asfotazi alfa bili su specifična aktivnost formulacije i ukupni sadržaj sijalične kiseline. Prosječni \pm SD poluvijek eliminacije nakon supkutane primjene iznosio je $2,28 \pm 0,58$ dana. U odraslih bolesnika s hipofosfatazijom koja je nastupila u dječjoj dobi, farmakokinetika asfotaze alfa primijenjene tri puta tjedno u dozama od 0,5, 2 i 3 mg/kg bila je u skladu s onom opaženom u pedijatrijskih bolesnika s hipofosfatazijom dječjeg oblika, što je potkrijepilo odobrenu dozu od 6 mg/kg tjedno za liječenje odraslih bolesnika s hipofosfatazijom koja je nastupila u dječjoj dobi.

Linearnost/nelinearnost

Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike zaključeno je da asfotaza alfa pokazuje linearnu farmakokinetiku do supkutanih doza od 28 mg/kg na tjedan. Model je pokazao da tjelesna težina utječe na parametre klirensa i volumena distribucije asfotaze alfa. Očekuje se da će se farmakokinetičke izloženosti povećavati s težinom. Utjecaj imunogenosti na farmakokinetiku asfotaze alfa varirao je tijekom vremena zbog promjenjive prirode imunogenosti ovisno o vremenu, i u cjelini je procijenjeno da smanjuje farmakokinetičke izloženosti za manje od 20%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim testovima sigurnosti na štakorima, nisu opažene nuspojave specifične za neki organski sustav pri bilo kojoj dozi ili putu primjene.

Akutne reakcije na injekciju ovisne o dozi i vremenu, koje su bile prolazne i samoograničavajuće, opažene su u štakora kod intravenski primijenjenih doza od 1 do 180 mg/kg.

Ektopične kalcifikacije i reakcije na mjestu primjene injekcije opažene su u majmuna kada im je asfotaza alfa bila primjenjivana supkutano u dozama do 10 mg/kg na dan tijekom 26 tjedana. Ti su učinci bili ograničeni na mjesta injiciranja i bili su djelomično ili potpuno reverzibilni. Ni u jednom drugom pregledanom tkivu nisu opaženi dokazi za ektopičnu kalcifikaciju.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili reproduktivne i razvojne toksičnosti. Međutim, u skotnih ženki kunića kojima je asfotaza alfa primijenjena intravenski u dozama do 50 mg/kg na dan, protutijela protiv lijeka otkrivena su u do 75% životinja što je moglo utjecati na otkrivanje reproduktivne toksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kako bi se procijenile genotoksičnost i kancerogenost asfotaze alfa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
dibazični natrijev fosfat, heptahidrat
monobazični natrijev fosfat, hidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je u trajanju do 3 sata na temperaturi između 23°C i 27°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I s čepom (butilna guma) i nepropusnim zatvaračem (aluminij) s kapicom na podizanje (polipropilen).

Strensiq 40 mg/ml otopina za injekciju

Volumeni punjenja bočica su 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml i 1,0 ml.

Strensiq 100 mg/ml otopina za injekciju

Volumen punjenja bočica je 0,8 ml.

Veličine pakiranja od 1 ili 12 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaka bočica je samo za jednokratnu upotrebu i smije se probosti samo jedanput. Svu neiskorištenu otopinu u bočici treba baciti.

Strensiq treba primijeniti upotrebom sterilnih štrcaljki i injekcijskih igala za jednokratnu uporabu. Štrcaljke moraju biti dovoljno malog volumena da se propisana doza može izvući iz bočice pouzdanom točnošću. Potrebno je primijeniti aseptičnu tehniku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Strensiq 40 mg/ml otopina za injekciju

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 otopina za injekciju

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28/08/2015

Datum obnove odobrenja: 28/04/2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza Biologics
101 International Drive
Pease International Tradeport
03801 Portsmouth
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).
- ### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije puštanja Strensiqa u promet, nositelj odobrenja svake države članice mora se usuglasiti s nacionalnim regulatornim tijelom oko sadržaja i oblika edukacijskog programa, uključujući načine priopćavanja, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijskim programom namjerava se bolesnike i one koji o njima skrbe uputiti u pravilne tehnike primjene lijeka, kako bi se spriječile pogreške u primjeni lijeka i reakcije povezane s mjestom primjene injekcije i primjenom same injekcije, uključujući preosjetljivost. Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Strensiq stavljen na tržište, svi bolesnici/roditelji ili oni koji skrbe o bolesnicima, a za koje se očekuje da će davati Strensiq, dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Upute za samoprimjenu injekcija za bolesnike
- Upute za davanje injekcija za roditelje ili skrbnike male djece.

Edukacijski materijali za bolesnike i one koji skrbe o bolesnicima sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- upozorenja i mjere opreza zbog mogućeg rizika od pogrešne primjene i reakcija na mjestu primjene injekcije povezane s primjenom Strensiqa
- u bolesnika liječenih Strensiqom opažene su reakcije preosjetljivosti, uključujući opis znakova i simptoma
- upute o pravilnoj dozi koju treba primijeniti
- upute kako izabrati mjesto primjene te kako davati i bilježiti primijenjene injekcije
- detaljan opis o tome kako injektirati Strensiq aseptičnim tehnikama
- informacije o održavanju hladnog lanca za Strensiq tijekom pohrane i prijevoza
- informacije o prijavljivanju nuspojava

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja će uspostaviti opservacijski, longitudinalni, prospektivni, dugoročni registar bolesnika s HPP-om kako bi se prikupljali podaci o epidemiologiji bolesti, uključujući kliničke ishode i kvalitetu života, te procjenjivali podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika liječenih Strensiqom.	Godišnja izvješća unutar godišnjih procjena

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 40 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA

Strensiq 40 mg/ml otopina za injekciju
asfotaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 40 mg asfotaze alfa.
Jedna bočica sadrži 12 mg asfotaze alfa (12 mg/0,3 ml).
Jedna bočica sadrži 18 mg asfotaze alfa (18 mg/0,45 ml).
Jedna bočica sadrži 28 mg asfotaze alfa (28 mg/0,7 ml).
Jedna bočica sadrži 40 mg asfotaze alfa (40 mg/1 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Popis pomoćnih tvari: natrijev klorid, dibazični natrijev fosfat, heptahidrat, monobazični natrijev fosfat, hidrat, voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica od 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml
12 bočica od 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}

SN {broj}

NN {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI 40 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Strensiq 40 mg/ml injekcija
Strensiq 40 mg/ml injekcija
Strensiq 40 mg/ml injekcija
Strensiq 40 mg/ml injekcija
asfotaza alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

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

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA 100 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA

Strensiq 100 mg/ml otopina za injekciju
asfotaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 100 mg asfotaze alfa.
Jedna bočica sadrži 80 mg asfotaze alfa (80 mg/0,8 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Popis pomoćnih tvari: natrijev klorid, dibazični natrijev fosfat, heptahidrat, monobazični natrijev fosfat, hidrat, voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica od 0,8 ml
12 bočica od 0,8 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

STRENSIQ 100 mg/ml
80 mg/0,8 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI 100 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Strensiq 100 mg/ml injekcija
asfotaza alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

80 mg/0,8 ml

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Strensiq 40 mg/ml otopina za injekciju
(12 mg/0,3 ml 18 mg/0,45 ml 28 mg/0,7 ml 40 mg/1 ml)
asfotaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Strensiq i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Strensiq
3. Kako primjenjivati Strensiq
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Strensiq
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Strensiq i za što se koristi

Što je Strensiq

Strensiq je lijek koji se primjenjuje za liječenje nasljedne bolesti hipofosfatazije koja je počela u djetinjstvu. Sadrži djelatnu tvar asfotazu alfa.

Što je hipofosfatazija

Bolesnici s hipofosfatazijom imaju niske razine enzima pod nazivom alkalna fosfataza koja je važna za različite tjelesne funkcije, uključujući postizanje pravilne čvrstoće kostiju i zubi. Bolesnici imaju teškoće s rastom i čvrstoćom kostiju što može dovesti do lomova kostiju, bola u kostima i otežanog hodanja, a također i do otežanog disanja i rizika od pojave napadaja.

Za što se Strensiq koristi

Djelatna tvar u Strensiqu može zamijeniti enzim (alkalna fosfataza) koji nedostaje u hipofosfataziji. Primjenjuje se za dugoročno enzimsko nadomjesno liječenje, kako bi se spriječili ili liječili simptomi.

Koje su se koristi Strensiqa pokazale u kliničkim ispitivanjima

Strensiq se u bolesnika pokazao korisnim za mineralizaciju kostura i rast.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Strensiq

Nemojte primjenjivati Strensiq

- ako ste jako alergični na asfotazu alfa (pogledajte dio 'Upozorenja i mjere opreza' u nastavku) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku prije nego što primijenite Strensiq.

- Bolesnici koji primaju asfotazu alfa imali su alergijske reakcije uključujući po život opasne alergijske reakcije slične anafilaksiji, koje su zahtijevale medicinsko liječenje. Bolesnici u kojih su se pojavili simptomi nalik anafilaksiji imali su otežano disanje, osjećaj gušenja, mučninu, oticanje oko očiju i omaglicu. Reakcije su se događale unutar nekoliko minuta nakon primjene asfotaze alfa, a mogu se pojaviti i u bolesnika koji se liječe asfotazom alfa dulje od jedne godine. Pojavi li Vam se neki od tih simptoma, prekinite primjenu Strensiqa i odmah potražite liječničku pomoć.

U slučaju nastupa anafilaktične reakcije ili događaja sa sličnim simptomima, s liječnikom ćete razmotriti sljedeće korake u liječenju te mogućnost da ponovno počnete primjenjivati Strensiq pod medicinskim nadzorom. Uvijek se pridržavajte uputa koje Vam je dao liječnik.

- Tijekom liječenja u krvi se mogu razviti proteini protiv Strensiqa, koji se nazivaju i protutijela protiv lijeka. Ako primijetite da je Strensiq postao manje djelotvoran, obratite se liječniku.
- U bolesnika koji su se liječili Strensiqom, nakon nekoliko mjeseci primjene zabilježene su na mjestima davanja injekcije potkožne nakupine masnog tkiva ili gubitak potkožnog masnog tkiva (lokalizirana lipodistrofija). Pažljivo pročitajte preporuke o davanju injekcija u dijelu 3. Kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije, važno je izmjenjivati mjesta primjene injekcije između nekoliko predloženih: područje trbuha, bedra ili područje gornjeg dijela nadlaktice (deltoidno područje).
- U ispitivanjima su zabilježene neke nuspojave povezane s očima (npr. nakupljanje kalcija u oku [kalcifikacija spojnice i rožnice]), vjerojatno povezane s hipofosfatazijom, i u bolesnika koji su primali Strensiq i u onih koji ga nisu primali. U slučaju teškoća s vidom, obratite se liječniku.
- U kliničkim ispitivanjima dojenčadi s hipofosfatazijom, zabilježeno je rano srastanje kostiju glave (kraniosinostoza) u djece mlađe od 5 godina, uz primjenu i bez primjene Strensiqa. Obratite se liječniku ako opazite bilo kakvu promjenu u obliku glave svoga dojenčeta.
- Ako se liječite Strensiqom, možda ćete tijekom ubrizgavanja lijeka ili u satima nakon injekcije opaziti reakciju na mjestu davanja injekcije (bol, pojava čvorića, osipa, promjena boje kože). Ako Vam se pojavi bilo kakva teška reakcija na mjestu primjene injekcije, odmah obavijestite liječnika.
- U ispitivanjima su zabilježeni porast koncentracije paratireoidnog hormona i niske razine kalcija. Uslijed toga, liječnik Vam može reći da uzimate nadomjeske kalcija i vitamina D koji se uzima na usta, ako je potrebno.
- Za vrijeme liječenja Strensiqom može doći do povećanja tjelesne težine. Ako bude potrebno, liječnik će Vam dati preporuke za prehranu.

Drugi lijekovi i Strensiq

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako morate napraviti laboratorijske pretrage (davanje uzoraka krvi), kažite liječniku da se liječite lijekom Strensiq. Strensiq može prouzročiti da neki testovi pogrešno pokažu više ili niže rezultate. Stoga, ako se liječite Strensiqom, pretrage može biti potrebno provoditi drugom vrstom testa.

Trudnoća

Strensiq se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Žene koje mogu zatrudnjati moraju razmotriti primjenu učinkovite metode sprječavanja trudnoće.

Dojenje

Nije poznato može li Strensiq prijeći u majčino mlijeko. Obratite se liječniku ako dojite ili planirate dojiti. Liječnik će Vam tada pomoći pri odluci trebate li prekinuti dojenje ili prekinuti s primjenom Strensiqa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist Strensiqa za majku.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da ovaj lijek utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

Važna informacija o nekim sastojcima Strensiq

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Strensiq

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako su Vam rekli liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Kako se Strensiq primjenjuje objasnit će Vam liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s metaboličkim bolestima ili bolestima povezanim s kostima. Nakon što Vas uvjezba liječnik ili specijalizirana medicinska sestra, Strensiq možete primjenjivati sami sebi kod kuće.

Doza

- Doza koju primate temelji se na Vašoj tjelesnoj težini.
- Pravilnu dozu izračunat će liječnik, a sastoji se od ukupno 6 mg asfotaze alfa po kilogramu tjelesne težine koje ćete primiti svaki tjedan ili kao injekciju od 1 mg/kg asfotaze alfa 6 puta na tjedan ili kao 2 mg/kg asfotaze alfa 3 puta na tjedan ovisno o preporuci Vašeg liječnika. Svaka doza daje se injekcijom pod kožu (supkutano) (pogledajte u tablici dalje u tekstu detaljne informacije o volumenu koji treba ubrizgati te o vrsti bočica koje morate primijeniti s obzirom na svoju tjelesnu težinu).
- Liječnik će morati redovito prilagođavati doze ovisno o promjenama Vaše tjelesne težine.
- Maksimalni volumen po injekciji ne smije prelaziti 1 ml. Ako Vam je potrebno više od 1 ml, morate primiti više injekcija neposredno jednu poslije druge.

Ako se injicira 3 puta na tjedan

Tjelesna težina (kg)	Volumen koji treba ubrizgati	Boja oznake na bočici koju treba upotrijebiti
3	0,15 ml	tamno plava
4	0,20 ml	tamno plava
5	0,25 ml	tamno plava
6	0,30 ml	tamno plava
7	0,35 ml	narančasta
8	0,40 ml	narančasta
9	0,45 ml	narančasta
10	0,50 ml	svijetlo plava
11	0,55 ml	svijetlo plava
12	0,60 ml	svijetlo plava
13	0,65 ml	svijetlo plava
14	0,70 ml	svijetlo plava
15	0,75 ml	ružičasta
16	0,80 ml	ružičasta
17	0,85 ml	ružičasta
18	0,90 ml	ružičasta
19	0,95 ml	ružičasta
20	1 ml	ružičasta
25	0,50 ml	zelena
30	0,60 ml	zelena
35	0,70 ml	zelena
40	0,80 ml	zelena

Ako se injicira 6 puta na tjedan

Tjelesna težina (kg)	Volumen koji treba ubrizgati	Boja oznake na bočici koju treba upotrijebiti
6	0,15 ml	tamno plava
7	0,18 ml	tamno plava
8	0,20 ml	tamno plava
9	0,23 ml	tamno plava
10	0,25 ml	tamno plava
11	0,28 ml	tamno plava
12	0,30 ml	tamno plava
13	0,33 ml	narančasta
14	0,35 ml	narančasta
15	0,38 ml	narančasta
16	0,40 ml	narančasta
17	0,43 ml	narančasta
18	0,45 ml	narančasta
19	0,48 ml	svijetlo plava
20	0,50 ml	svijetlo plava
25	0,63 ml	svijetlo plava
30	0,75 ml	ružičasta
35	0,88 ml	ružičasta
40	1 ml	ružičasta
50	0,50 ml	zelena
60	0,60 ml	zelena
70	0,70 ml	zelena
80	0,80 ml	zelena
90	0,90 ml	zelena (x2)
100	1 ml	zelena (x2)

Preporuke za davanje injekcije

- Možda će Vam se pojaviti reakcija na mjestu primjene injekcije. Prije nego što primijenite ovaj lijek, pažljivo pročitajte dio 4 kako biste saznali koje se nuspojave mogu pojaviti.
- Kada se injekcije primjenjuju redovito, injekcije treba davati na različita mjesta na tijelu kako bi se smanjila mogućnost pojave bola i nadraženosti.
- Za primjenu injekcije najpogodnija su područja s dosta masnog tkiva ispod kože (bedra, ruke (deltoidni mišić), trbuh i stražnjica). Molimo da se o najboljim mjestima za primjenu injekcije posavjetujete s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Prije ubrizgavanja Strensiqa, molimo da pažljivo pročitate sljedeće upute

- Svaka bočica je za jednokratnu upotrebu i smije se probosti samo jedanput. Tekućina Strensiqa mora biti bistra, blago opalescentna ili opalescentna, bezbojna do blago žuta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica. Strensiq nemojte upotrijebiti ako je tekućina promijenila boju ili sadrži nakupine ili velike čestice; u tom slučaju uzmite novu bočicu. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

- Ako ćete samoprimjenjivati ovaj lijek, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako ga pripremiti i ubrizgati. Nemojte sami ubrizgavati ovaj lijek, osim ako ste za to bili uvježbani i znate postupak.

Kako ubrizgati Strensiq:

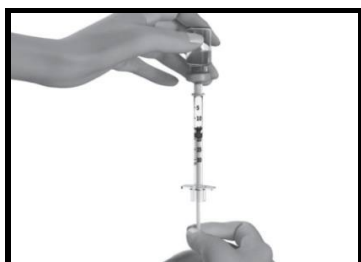
1. korak: priprema doze Strensiqa

1. Temeljito operite ruke vodom i sapunom.
2. Izvadite neotvorenu bočicu (ili bočice) Strensiqa iz hladnjaka 15 do 30 minuta prije primjene kako bi tekućina dosegla sobnu temperaturu. Nemojte Strensiq zagrijavati na neki drugi način (primjerice, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi). Nakon vađenja bočice (ili bočica) iz hladnjaka, Strensiq se mora upotrijebiti unutar najviše 3 sata.
3. Uklonite zaštitnu kapicu s bočice (ili bočica) Strensiqa. Uklonite zaštitni plastični omot sa štrcaljke koju ćete upotrijebiti.
4. Uvijek upotrijebite novu štrcaljku koja se nalazi u zaštitnom plastičnom omotu.
5. Na praznu štrcaljku stavite iglu većeg promjera (npr. 25G) sa zaštitnom kapicom, pritisnite iglu na štrcaljku i pričvrstite je zakretanjem u smjeru kazaljki na satu.
6. Uklonite plastičnu kapicu koja pokriva iglu na štrcaljki. Budite pažljivi da se ne ozlijedite iglom.
7. Povucite klip prema natrag da biste u štrcaljku uvukli zrak u količini koja odgovara Vašoj dozi.

2. korak: uvlačenje otopine Strensiqa iz bočice



1. Držeći štrcaljku i bočicu, umetnite iglu kroz sterilan gumeni čep u bočicu.
2. Potisnite klip do kraja kako biste istisnuli zrak u bočicu.



3. Okrenite bočicu i štrcaljku tako da bočica bude gore. Dok se igla nalazi u otopini, povucite klip i u štrcaljku izvucite točnu dozu.



4. Prije nego što izvučete iglu iz bočice provjerite je li izvučen odgovarajući volumen i provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. U slučaju da u štrcaljki opazite mjehuriće, držeći štrcaljku tako da je igla usmjerena prema gore lagano lupkajte prstom postrance po štrcaljki sve dok se mjehurići ne dignu do vrha.

5. Kada su svi mjehurići pri vrhu štrcaljke, istisnuli iz štrcaljke natrag u bočicu, lagano potiskujte klip kako biste ih
6. Kada su mjehurići uklonjeni, ponovno provjerite dozu lijeka u štrcaljki kako biste se uvjerali da ste izvukli točnu količinu. Da biste uvukli svu količinu koja je potrebna za pravilnu dozu, možda će Vam biti potrebno nekoliko bočica.

3. korak: stavljanje igle za ubrizgavanje na štrcaljku

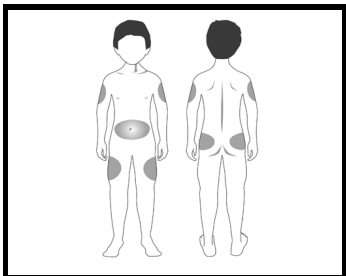
1. Izvucite iglu iz bočice. Jednom rukom vratite na iglu zaštitnu kapicu tako što ćete kapicu položiti na ravnu površinu, uvući iglu u kapicu, podići je i pritiskom pričvrstiti kapicu na iglu služeći se samo jednom rukom.
2. Pažljivo uklonite iglu većeg promjera sa štrcaljke tako što ćete je potisnuti prema dolje i zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Iglu sa zaštitnom kapicom bacite u spremnik za oštre predmete.
3. Na napunjenu štrcaljku stavite iglu manjeg promjera (npr. 27 ili 29G) sa zaštitnom kapicom, pritisnite je na štrcaljku i pričvrstite zakretanjem u smjeru kazaljke na satu. Povucite kapicu i uklonite je s igle.
4. Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, lupkajte prstom po tijelu štrcaljke kako biste uklonili mjehuriće zraka.

Vizualno provjerite sadrži li štrcaljka točnu količinu.

Količina jedne injekcije ne smije prelaziti 1 ml. Ako je potrebna veća količina, potrebno je primijeniti nekoliko injekcija na različita mjesta na tijelu.

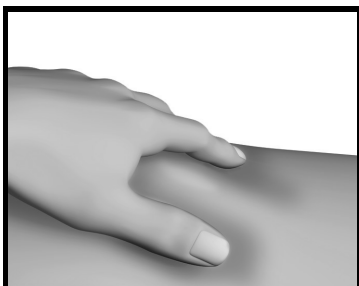
Sada ste spremni primijeniti točnu dozu.

4. korak: ubrizgavanje Strensiq

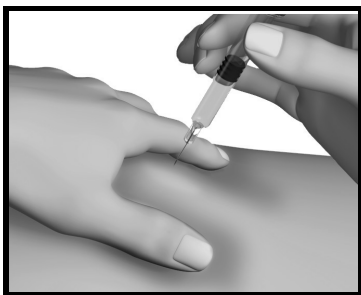


1. Izaberite mjesto za primjenu injekcije (bedra, trbuh, ruke (deltoidni mišić), stražnjicu). Mjesta najpogodnija za davanje injekcije označena su na slici sivom bojom. Liječnik će Vam savjetovati koja su moguća mjesta primjene injekcije.

NAPOMENA: Nemojte davati injekciju u dijelove na kojima osjećate kvрге, čvrste čvorove ili bol; obavijestite svog liječnika o svemu što opazite.

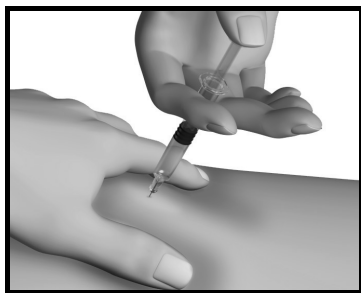


2. Palcem i kažiprstom nježno uhvatite kožu na mjestu izabranom za davanje injekcije.



3. Držeći štrcaljku poput olovke ili strelice, uvedite iglu u podignutu kožu tako da u odnosu na površinu kože zatvara kut između 45° i 90°.

U bolesnika koji imaju malo potkožnog masnog tkiva ili tanku kožu, može biti pogodniji kut od 45°.



4. Nastavite držati kožu i polako i ravnomjerno potiskujte klip štrcaljke da biste ubrizgali sav lijek.
5. Izvadite iglu, opustite kožni nabor i blagim pritiskom držite komad vate ili gaze na mjestu uboda nekoliko sekunda.

To će pomoći u zatvaranju uboda i spriječiti curenje. Nakon davanja injekcije nemojte trljati mjesto primjene injekcije.

Ako Vam je za propisanu dozu potrebna još jedna injekcija, uzmite drugu bočicu Strensiqa i ponovite postupak od 1. do 4. koraka.

5. korak: zbrinjavanje pribora

Molimo da upotrijebljene štrcaljke, bočice i iglu odložite u poseban spremnik za oštre predmete. Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra reći će Vam kako da nabavite takav spremnik.

Ako primijenite više lijeka Strensiq nego što ste trebali

Ako sumnjate da ste nehotice primijenili Strensiq u dozi većoj od propisane, molimo da se obratite liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili primijeniti Strensiq

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu i obratite se liječniku za savjet.

Za dodatne informacije, molimo pogledajte:



U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako niste sigurni na što se odnose niže navedene nuspojave, zamolite liječnika da Vam ih objasni.

Najozbiljnije nuspojave opažene u bolesnika koji su primali asfotazu alfa bile su alergijske reakcije uključujući životno opasne alergijske reakcije koje je potrebno medicinski liječiti, slične anafilaksiji.

Te su nuspojave česte [mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba]. Bolesnici koji su razvili te ozbiljne alergijske reakcije otežano su disali, imali su osjećaj gušenja, osjećali su mučninu, pojavilo im se oticanje oko očiju i omaglica. Reakcije su se razvile unutar nekoliko minuta nakon primjene asfotaze alfa i mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju asfotazu alfa dulje od jedne godine. **Ako Vam se pojavi bilo koji od ovih simptoma, prestanite primjenjivati Strensiq i odmah potražite liječničku pomoć.**

Osim toga, često se mogu razviti i druge alergijske reakcije (preosjetljivost) u obliku crvenila (eritem), vrućice (pireksija), osipa, svrbeža (pruritus), razdražljivosti, mučnine, povraćanja, bola, zimice (rigor), utrnulosti ustiju (oralna hipoestezija), glavobolje, navale crvenila u lice (navale vrućine), brzih otkucaja srca (tahikardija) i kašlja. **Ako Vam se pojavi bilo koji od ovih simptoma, prestanite primjenjivati Strensiq i odmah potražite liječničku pomoć.**

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- reakcije na mjestu primjene injekcije tijekom ubrizgavanja lijeka ili unutar nekoliko sati nakon injekcije (koje mogu dovesti do crvenila, promjene boje kože, svrbeža, bola, pojave potkožnih nakupina masnog tkiva ili gubitka potkožnog masnog tkiva, gubitak boje kože (hipopigmentacija) i/ili oticanja)
- vrućica (pireksija)
- razdražljivost
- crvenilo kože (eritem)
- bol u šakama i stopalima (bol u udovima)
- modrica (kontuzija)
- glavobolja

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- rastegnuta koža, promjena boje kože
- mučnina
- utrnulost ustiju (oralna hipoestezija)
- bolni mišići (mijalgija)
- ožiljak
- povećana sklonost prema stvaranju modrica
- navale vrućine
- infekcija kože na mjestu primjene injekcije (celulitis na mjestu primjene)
- snižene razine kalcija u krvi (hipokalcijemija)
- bubrežni kamenci (nefrolitijaza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Strensiq

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti/EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja bočice, lijek se mora primijeniti odmah (najviše unutar 3 sata na sobnoj temperaturi između 23°C i 27°C).

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Strensiq sadrži

Djelatna tvar je asfotaza alfa. Jedan ml otopine sadrži 40 mg asfotaze alfa.

Jedna bočica od 0,3 ml otopine (40 mg/ml) sadrži 12 mg asfotaze alfa.

Jedna bočica od 0,45 ml otopine (40 mg/ml) sadrži 18 mg asfotaze alfa.

Jedna bočica od 0,7 ml otopine (40 mg/ml) sadrži 28 mg asfotaze alfa.

Jedna bočica od 1 ml otopine (40 mg/ml) sadrži 40 mg asfotaze alfa.

Drugi sastojci su: natrijev klorid; monobazični natrijev fosfat, hidrat; dibazični natrijev fosfat, heptahidrat i voda za injekcije.

Kako Strensiq izgleda i sadržaj pakiranja

Strensiq je bistra, blago opalescentna ili opalescentna, bezbojna do blago žuta vodena otopina za injekciju, a isporučuje se u bočicama koje sadrže 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml i 1 ml otopine. Može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica.

Veličine pakiranja su od 1 ili 12 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francuska

Proizvođač

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park, Blanchardstown

Dublin 15

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.

To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Strensiq 100 mg/ml otopina za injekciju (80 mg/0,8 ml) asfotaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Strensiq i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Strensiq
3. Kako primjenjivati Strensiq
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Strensiq
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Strensiq i za što se koristi

Što je Strensiq

Strensiq je lijek koji se primjenjuje za liječenje nasljedne bolesti hipofosfatazije koja je počela u djetinjstvu. Sadrži djelatnu tvar asfotazu alfa.

Što je hipofosfatazija

Bolesnici s hipofosfatazijom imaju niske razine enzima pod nazivom alkalna fosfataza koja je važna za različite tjelesne funkcije, uključujući postizanje pravilne čvrstoće kostiju i zubi. Bolesnici imaju teškoće s rastom i čvrstoćom kostiju što može dovesti do lomova kostiju, bola u kostima i otežanog hodanja, a također i do otežanog disanja i rizika od pojave napadaja.

Za što se Strensiq koristi

Djelatna tvar u Strensiqu može zamijeniti enzim (alkalna fosfataza) koji nedostaje u hipofosfataziji. Primjenjuje se za dugoročno enzimsko nadomjesno liječenje, kako bi se spriječili ili liječili simptomi.

Koje su se koristi Strensiqa pokazale u kliničkim ispitivanjima

Strensiq se u bolesnika pokazao korisnim za mineralizaciju kostura i rast.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Strensiq

Nemojte primjenjivati Strensiq

- ako ste jako alergični na asfotazu alfa (pogledajte dio 'Upozorenja i mjere opreza' u nastavku) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku prije nego što primijenite Strensiq.

- Bolesnici koji primaju asfotazu alfa imali su alergijske reakcije uključujući po život opasne alergijske reakcije slične anafilaksiji, koje su zahtijevale medicinsko liječenje. Bolesnici u kojih su se pojavili simptomi nalik anafilaksiji imali su otežano disanje, osjećaj gušenja, mučninu, oticanje oko očiju i omaglicu. Reakcije su se događale unutar nekoliko minuta nakon primjene asfotaze alfa, a mogu se pojaviti i u bolesnika koji se liječe asfotazom alfa dulje od jedne godine. Pojavi li Vam se neki od tih simptoma, prekinite primjenu Strensiqa i odmah potražite liječničku pomoć.
U slučaju nastupa anafilaktične reakcije ili događaja sa sličnim simptomima, s liječnikom ćete razmotriti sljedeće korake u liječenju te mogućnost da ponovno počnete primjenjivati Strensiq pod medicinskim nadzorom. Uvijek se pridržavajte uputa koje Vam je dao liječnik.
- Tijekom liječenja u krvi se mogu razviti proteini protiv Strensiqa, koji se nazivaju i protutijela protiv lijeka. Ako primijetite da je Strensiq postao manje djelotvoran, obratite se liječniku.
- U bolesnika koji su se liječili Strensiqom, nakon nekoliko mjeseci primjene zabilježena su na mjestima davanja injekcije potkožne nakupine masnog tkiva ili gubitak potkožnog masnog tkiva (lokalizirana lipodistrofija). Pažljivo pročitajte preporuke o davanju injekcija u dijelu 3. Kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije, važno je izmjenjivati mjesta primjene injekcije između nekoliko predloženih: područje trbuha, bedra ili područje gornjeg dijela nadlaktice (deltoidno područje).
- U ispitivanjima su zabilježene neke nuspojave povezane s očima (npr. nakupljanje kalcija u oku [kalcifikacija spojnice i rožnice]), vjerojatno povezane s hipofosfatazijom, i u bolesnika koji su primali Strensiq i u onih koji ga nisu primali. U slučaju teškoća s vidom, obratite se liječniku.
- U kliničkim ispitivanjima dojenčadi s hipofosfatazijom, zabilježeno je rano srastanje kostiju glave (kraniosinostoza) u djece mlađe od 5 godina, uz primjenu i bez primjene Strensiqa. Obratite se liječniku ako opazite bilo kakvu promjenu u obliku glave svoga dojenčeta.
- Ako se liječite Strensiqom, možda ćete tijekom ubrizgavanja lijeka ili u satima nakon injekcije opaziti reakciju na mjestu davanja injekcije (bol, pojava čvorića, osipa, promjena boje kože). Ako Vam se pojavi bilo kakva teška reakcija na mjestu primjene injekcije, odmah obavijestite liječnika.
- U ispitivanjima su zabilježeni porast koncentracije paratireoidnog hormona i niske razine kalcija. Uslijed toga, liječnik Vam može reći da uzimate nadomjeske kalcija i vitamina D koji se uzima na usta, ako je potrebno.
- Za vrijeme liječenja Strensiqom može doći do povećanja tjelesne težine. Ako bude potrebno, liječnik će Vam dati preporuke za prehranu.

Drugi lijekovi i Strensiq

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako morate napraviti laboratorijske pretrage (davanje uzoraka krvi), kažite liječniku da se liječite lijekom Strensiq. Strensiq može prouzročiti da neki testovi pogrešno pokažu više ili niže rezultate. Stoga, ako se liječite Strensiqom, pretrage može biti potrebno provoditi drugom vrstom testa.

Trudnoća

Strensiq se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Žene koje mogu zatrudnjati moraju razmotriti primjenu učinkovite metode sprječavanja trudnoće.

Dojenje

Nije poznato može li Strensiq prijeći u majčino mlijeko. Obratite se liječniku ako dojite ili planirate dojit. Liječnik će Vam tada pomoći pri odluci trebate li prekinuti dojenje ili prekinuti s primjenom Strensiqa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist Strensiqa za majku.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da ovaj lijek utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

Važna informacija o nekim sastojcima Strensiq

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Strensiq

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako su Vam rekli liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Kako se Strensiq primjenjuje objasnit će Vam liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s metaboličkim bolestima ili bolestima povezanim s kostima. Nakon što Vas uvjezba liječnik ili specijalizirana medicinska sestra, Strensiq možete primjenjivati sami sebi kod kuće.

Doza

- Doza koju primate temelji se na Vašoj tjelesnoj težini.
- Pravilnu dozu izračunat će liječnik, a sastoji se od ukupno 6 mg asfotaze alfa po kilogramu tjelesne težine koje ćete primiti svaki tjedan ili kao injekciju od 1 mg/kg asfotaze alfa 6 puta na tjedan ili kao 2 mg/kg asfotaze alfa 3 puta na tjedan ovisno o preporuci Vašeg liječnika. Svaka doza daje se injekcijom pod kožu (supkutano) (pogledajte u tablici dalje u tekstu detaljne informacije o volumenu koji treba ubrizgati te o vrsti bočica koje morate primijeniti s obzirom na svoju tjelesnu težinu).
- Liječnik će morati redovito prilagođavati doze ovisno o promjenama Vaše tjelesne težine.
- Maksimalni volumen po injekciji ne smije prelaziti 1 ml. Ako Vam je potrebno više od 1 ml, morate primiti više injekcija neposredno jednu poslije druge.

Ako se injicira 3 puta na tjedan

Tjelesna težina (kg)	Volumen koji treba ubrizgati	Boja oznake na bočici koju treba upotrijebiti
3	0,15 ml	tamno plava
4	0,20 ml	tamno plava
5	0,25 ml	tamno plava
6	0,30 ml	tamno plava
7	0,35 ml	narančasta
8	0,40 ml	narančasta
9	0,45 ml	narančasta
10	0,50 ml	svijetlo plava
11	0,55 ml	svijetlo plava
12	0,60 ml	svijetlo plava
13	0,65 ml	svijetlo plava
14	0,70 ml	svijetlo plava
15	0,75 ml	ružičasta
16	0,80 ml	ružičasta
17	0,85 ml	ružičasta
18	0,90 ml	ružičasta
19	0,95 ml	ružičasta
20	1 ml	ružičasta
25	0,50 ml	zelena
30	0,60 ml	zelena
35	0,70 ml	zelena
40	0,80 ml	zelena

Ako se injicira 6 puta na tjedan

Tjelesna težina (kg)	Volumen koji treba ubrizgati	Boja oznake na bočici koju treba upotrijebiti
6	0,15 ml	tamno plava
7	0,18 ml	tamno plava
8	0,20 ml	tamno plava
9	0,23 ml	tamno plava
10	0,25 ml	tamno plava
11	0,28 ml	tamno plava
12	0,30 ml	tamno plava
13	0,33 ml	narančasta
14	0,35 ml	narančasta
15	0,38 ml	narančasta
16	0,40 ml	narančasta
17	0,43 ml	narančasta
18	0,45 ml	narančasta
19	0,48 ml	svijetlo plava
20	0,50 ml	svijetlo plava
25	0,63 ml	svijetlo plava
30	0,75 ml	ružičasta
35	0,88 ml	ružičasta
40	1 ml	ružičasta
50	0,50 ml	zelena
60	0,60 ml	zelena
70	0,70 ml	zelena
80	0,80 ml	zelena
90	0,90 ml	zelena (x2)
100	1 ml	zelena (x2)

Preporuke za davanje injekcije

- Možda će Vam se pojaviti reakcija na mjestu primjene injekcije. Prije nego što primijenite ovaj lijek, pažljivo pročitajte dio 4 kako biste saznali koje se nuspojave mogu pojaviti.
- Kada se injekcije primjenjuju redovito, injekcije treba davati na različita mjesta na tijelu kako bi se smanjila mogućnost pojave bola i nadraženosti.
- Za primjenu injekcije najpogodnija su područja s dosta masnog tkiva ispod kože (bedra, ruke (deltoidni mišić), trbuh i stražnjica). Molimo da se o najboljim mjestima za primjenu injekcije posavjetujete s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Prije ubrizgavanja Strensiqa, molimo da pažljivo pročitate sljedeće upute

- Svaka bočica je za jednokratnu upotrebu i smije se probosti samo jedanput. Tekućina Strensiqa mora biti bistra, blago opalescentna ili opalescentna, bezbojna do blago žuta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica. Strensiq nemojte upotrijebiti ako je tekućina

promijenila boju ili sadrži nakupine ili velike čestice; u tom slučaju uzmite novu bočicu. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

- Ako ćete samoprimjenjivati ovaj lijek, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako ga pripremiti i ubrizgati. Nemojte sami ubrizgavati ovaj lijek, osim ako ste za to bili uvježbani i znate postupak.

Kako ubrizgati Strensiq:

1. korak: priprema doze Strensiqa

1. Temeljito operite ruke vodom i sapunom.
2. Izvadite neotvorenu bočicu (ili bočice) Strensiqa iz hladnjaka 15 do 30 minuta prije primjene kako bi tekućina dosegla sobnu temperaturu. Nemojte Strensiq zagrijavati na neki drugi način (primjerice, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi). Nakon vađenja bočice (ili bočica) iz hladnjaka, Strensiq se mora upotrijebiti unutar najviše 3 sata.
3. Uklonite zaštitnu kapicu s bočice (ili bočica) Strensiqa. Uklonite zaštitni plastični omot sa štrcaljke koju ćete upotrijebiti.
4. Uvijek upotrijebite novu štrcaljku koja se nalazi u zaštitnom plastičnom omotu.
5. Na praznu štrcaljku stavite iglu većeg promjera (npr. 25G) sa zaštitnom kapicom, pritisnite iglu na štrcaljku i pričvrstite je zakretanjem u smjeru kazaljki na satu.
6. Uklonite plastičnu kapicu koja pokriva iglu na štrcaljki. Budite pažljivi da se ne ozlijedite iglom.
7. Povucite klip prema natrag da biste u štrcaljku uvukli zrak u količini koja odgovara Vašoj dozi.

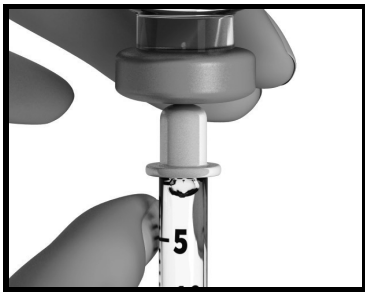
2. korak: uvlačenje otopine Strensiqa iz bočice



1. Držeći štrcaljku i bočicu, umetnite iglu kroz sterilan gumeni čep u bočicu.
2. Pritisnite klip do kraja kako biste istisnuli zrak u bočicu.



3. Okrenite bočicu i štrcaljku tako da bočica bude gore. Dok se igla nalazi u otopini, povucite klip i u štrcaljku izvucite točnu dozu.



4. Prije nego što izvučete iglu iz bočice provjerite je li izvučen odgovarajući volumen i provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. U slučaju da u štrcaljki opazite mjehuriće, držeći štrcaljku tako da je igla usmjerena prema gore lagano lupkajte prstom postrance po štrcaljki sve dok se mjehurići ne dignu do vrha.
5. Kada su svi mjehurići pri vrhu štrcaljke, lagano potiskujte klip kako biste ih istisnuli iz štrcaljke natrag u bočicu.
6. Kada su mjehurići uklonjeni, ponovno provjerite dozu lijeka u štrcaljki kako biste se uvjerali da ste izvukli točnu količinu. Da biste uvukli svu količinu koja je potrebna za pravilnu dozu, možda će Vam biti potrebno nekoliko bočica.

3. korak: stavljanje igle za ubrizgavanje na štrcaljku

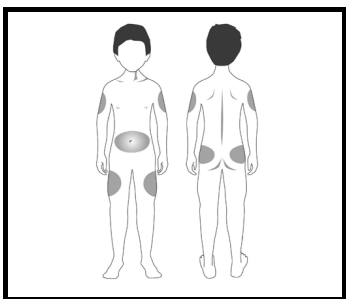
1. Izvucite iglu iz bočice. Jednom rukom vratite na iglu zaštitnu kapicu tako što ćete kapicu položiti na ravnu površinu, uvući iglu u kapicu, podići je i pritiskom pričvrstiti kapicu na iglu služeći se samo jednom rukom.
2. Pažljivo uklonite iglu većeg promjera sa štrcaljke tako što ćete je potisnuti prema dolje i zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Iglu sa zaštitnom kapicom bacite u spremnik za oštre predmete.
3. Na napunjenu štrcaljku stavite iglu manjeg promjera (npr. 27 ili 29G) sa zaštitnom kapicom, pritisnite je na štrcaljku i pričvrstite zakretanjem u smjeru kazaljke na satu. Povucite kapicu i uklonite je s igle.
4. Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, lupkajte prstom po tijelu štrcaljke kako biste uklonili mjehuriće zraka.

Vizualno provjerite sadrži li štrcaljka točnu količinu.

Količina jedne injekcije ne smije prelaziti 1 ml. Ako je potrebna veća količina, potrebno je primijeniti nekoliko injekcija na različita mjesta na tijelu.

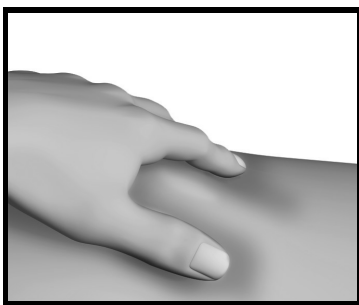
Sada ste spremni primijeniti točnu dozu.

4. korak: ubrizgavanje Strensiqa

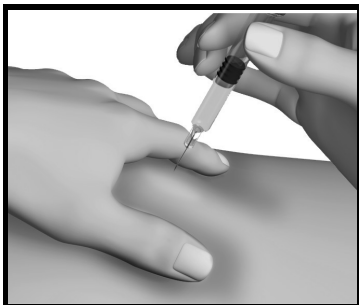


1. Izaberite mjesto za primjenu injekcije (bedra, trbuh, ruke (deltoidni mišić), stražnjicu). Mjesta najpogodnija za davanje injekcije označena su na slici sivom bojom. Liječnik će Vam savjetovati koja su moguća mjesta primjene injekcije.

NAPOMENA: Nemojte davati injekciju u dijelove na kojima osjećate kvрге, čvrste čvorove ili bol; obavijestite svog liječnika o svemu što opazite.

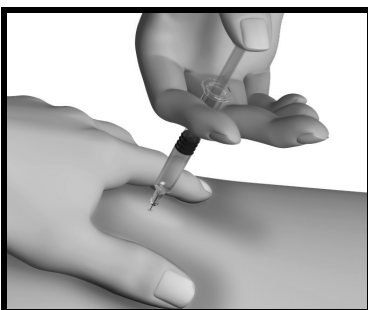


2. Palcem i kažiprstom nježno uhvatite kožu na mjestu izabranom za davanje injekcije.



3. Držeći štrcaljku poput olovke ili strelice, uvedite iglu u podignutu kožu tako da u odnosu na površinu kože zatvara kut između 45° i 90°.

U bolesnika koji imaju malo potkožnog masnog tkiva ili tanku kožu, može biti pogodniji kut od 45°.



4. Nastavite držati kožu i polako i ravnomjerno potiskujte klip štrcaljke da biste ubrizgali sav lijek.
5. Izvadite iglu, opustite kožni nabor i blagim pritiskom držite komad vate ili gaze na mjestu uboda nekoliko sekunda.

To će pomoći u zatvaranju uboda i spriječiti curenje. Nakon davanja injekcije nemojte trljati mjesto primjene injekcije.

Ako Vam je za propisanu dozu potrebna još jedna injekcija, uzmite drugu bočicu Strensiq i ponovite postupak od 1. do 4. koraka.

5. korak: zbrinjavanje pribora

Molimo da upotrijebljene štrcaljke, bočice i iglu odložite u poseban spremnik za oštre predmete. Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra reći će Vam kako da nabavite takav spremnik.

Ako primijenite više lijeka Strensiq nego što ste trebali

Ako sumnjate da ste nehotice primijenili Strensiq u dozi većoj od propisane, molimo da se obratite liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili primijeniti Strensiq

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu i obratite se liječniku za savjet.

Za dodatne informacije, molimo pogledajte:



U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako niste sigurni na što se odnose niže navedene nuspojave, zamolite liječnika da Vam ih objasni.

Najozbiljnije nuspojave opažene u bolesnika koji su primali asfotazu alfa bile su alergijske reakcije uključujući životno opasne alergijske reakcije koje je potrebno medicinski liječiti, slične anafilaksiji. Te su nuspojave česte [mogu se javiti u do 1 na 10 osoba]. Bolesnici koji su razvili te ozbiljne alergijske reakcije otežano su disali, imali su osjećaj gušenja, osjećali su mučninu, pojavilo im se oticanje oko očiju i omaglica. Reakcije su se razvile unutar nekoliko minuta nakon primjene asfotaze alfa i mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju asfotazu alfa dulje od jedne godine. **Ako Vam se pojavi bilo koji od ovih simptoma, prestanite primjenjivati Strensiq i odmah potražite liječničku pomoć.**

Osim toga, često se mogu razviti i druge alergijske reakcije (preosjetljivost) u obliku crvenila (eritem), vrućice (pireksija), osipa, svrbeža (pruritus), razdražljivosti, mučnine, povraćanja, bola, zimice (rigor), utrnulosti ustiju (oralna hipoestezija), glavobolje, navale crvenila u lice (navale vrućine), brzih otkucaja srca (tahikardija) i kašlja. **Ako Vam se pojavi bilo koji od ovih simptoma, prestanite primjenjivati Strensiq i odmah potražite liječničku pomoć.**

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- reakcije na mjestu primjene injekcije tijekom ubrizgavanja lijeka ili unutar nekoliko sati nakon injekcije (koje mogu dovesti do crvenila, promjene boje kože, svrbeža, bola, pojave potkožnih nakupina masnog ili gubitka potkožnog masnog tkiva, gubitak boje kože (hipopigmentacija) i/ili oticanja)
- vrućica (pireksija)
- razdražljivost
- crvenilo kože (eritem)
- bol u šakama i stopalima (bol u udovima)
- modrica (kontuzija)
- glavobolja

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- rastegnuta koža, promjena boje kože
- mučnina
- utrnulost ustiju (oralna hipoestezija)
- bolni mišići (mijalgija)
- ožiljak
- povećana sklonost prema stvaranju modrica
- navale vrućine
- infekcija kože na mjestu primjene injekcije (celulitis na mjestu primjene)
- snižene razine kalcija u krvi (hipokalcijemija)
- bubrežni kamenci (nefrolitijaza)

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Strensiq

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti/EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja bočice, lijek se mora primijeniti odmah (najviše unutar 3 sata na sobnoj temperaturi između 23°C i 27°C).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Strensiq sadrži

Djelatna tvar je asfotaza alfa. Jedan ml otopine sadrži 100 mg asfotaze alfa.

Jedna bočica od 0,8 ml otopine (100 mg/ml) sadrži 80 mg asfotaze alfa.

Drugi sastojci su: natrijev klorid; monobazični natrijev fosfat, hidrat; dibazični natrijev fosfat, heptahidrat i voda za injekcije.

Kako Strensiq izgleda i sadržaj pakiranja

Strensiq je bistra, blago opalescentna ili opalescentna, bezbojna do blago žuta vodena otopina za injekciju, a isporučuje se u bočicama koje sadrže 0,8 ml otopine. Može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica.

Veličine pakiranja su od 1 ili 12 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francuska

Proizvođač

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park, Blanchardstown

Dublin 15

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.

To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.