

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Strensiq 40 mg/ml oplossing voor injectie
Strensiq 100 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Strensiq 40 mg/ml oplossing voor injectie

Elke ml oplossing bevat 40 mg asfotase-alfa*.

Elke injectieflacon bevat 0,3 ml oplossing en 12 mg asfotase-alfa (40 mg/ml).
Elke injectieflacon bevat 0,45 ml oplossing en 18 mg asfotase-alfa (40 mg/ml).
Elke injectieflacon bevat 0,7 ml oplossing en 28 mg asfotase-alfa (40 mg/ml).
Elke injectieflacon bevat 1,0 ml oplossing en 40 mg asfotase-alfa (40 mg/ml).

Strensiq 100 mg/ml oplossing voor injectie

Elke ml oplossing bevat 100 mg asfotase-alfa*.

Elke injectieflacon bevat 0,8 ml oplossing en 80 mg asfotase-alfa (100 mg/ml).

* geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie met gebruik van een zoogdiercelkweek van ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing; pH 7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Strensiq is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met hypofosfatasia bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden, om de manifestaties van de ziekte met betrekking tot het bot te behandelen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met stofwisselingsstoornissen of botaandoeningen.

Dosering

Het aanbevolen doseringsregime van asfotase-alfa is 2 mg/kg lichaamsgewicht, driemaal per week subcutaan toegediend, of een doseringsregime van 1 mg/kg lichaamsgewicht, zesmaal per week subcutaan toegediend.

De maximale aanbevolen dosis asfotase-alfa is 6 mg/kg/week (zie rubriek 5.1).

Zie het doseringsschema hieronder voor meer informatie.

Lichaamsgewicht (kg)	Bij injectie 3 x per week			Bij injectie 6 x per week		
	Te injecteren dosis	Te injecteren volume	Type injectieflacon gebruikt voor injectie	Te injecteren dosis	Te injecteren volume	Type injectieflacon gebruikt voor injectie
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)

Vergeten dosis

Als er een dosis asfotase-alfa is vergeten, mag er geen dubbele dosis worden geïnjecteerd om de vergeten dosis in te halen.

Speciale populatie

Volwassen patiënten

De farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van asfotase-alfa zijn onderzocht bij patiënten ouder dan 18 jaar met hypofosfasia. Een dosisaanpassing is niet nodig voor volwassen patiënten met hypofosfasia (HPP) bij wie de eerste symptomen vóór de leeftijd van 18 jaar zijn opgetreden (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van asfotase-alfa bij oudere patiënten zijn niet vastgesteld. Er kan voor deze patiënten geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

Nierfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van asfotase-alfa bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Er kan voor deze patiënten geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van asfotase-alfa bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Er kan voor deze patiënten geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Strensiq is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik. Het is niet bestemd voor intraveneuze of intramusculaire injectie.

Het maximale volume geneesmiddel per injectie mag niet groter zijn dan 1 ml. Als er meer dan 1 ml moet worden toegediend, kunnen op hetzelfde moment meerdere injecties worden gegeven. Strensiq dient met steriele wegwerpspuiten en injectienaalden te worden toegediend. Het volume van de injectiespuiten dient zodanig klein te zijn dat de voorgeschreven dosis met redelijke nauwkeurigheid uit de injectieflacon kan worden opgezogen.

Elke volgende injectie moet op een andere plaats worden toegediend volgens een rotatieschema en er dient nauwkeurig te worden gecontroleerd op tekenen van mogelijke reacties (zie rubriek 4.4).

Patiënten mogen zichzelf alleen injecteren wanneer zij goed getraind zijn in de toedieningsprocedures. Voor de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen als de overgevoeligheid niet onder controle is te brengen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder tekenen en symptomen die overeenstemmen met anafylaxie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met asfotase-alfa (zie rubriek 4.8). Deze symptomen bestonden uit moeite met ademen, gevoel van stikken, periorbitaal oedeem en duizeligheid. De reacties traden op binnen minuten na subcutane toediening van asfotase-alfa en kunnen optreden bij patiënten die meer dan 1 jaar worden behandeld. Andere overgevoeligheidsreacties bestonden uit braken, misselijkheid, koorts, hoofdpijn, blozen, prikkelbaarheid, koude rillingen, erytheem van de

huid, huiduitslag, pruritus en orale hypo-esthesie. Als deze reacties optreden, wordt aanbevolen direct te stoppen met de behandeling en dan dient gepaste medische behandeling te worden ingesteld. De huidige medische standaarden voor spoedeisende behandeling dienen in acht te worden genomen.

Er dient rekening te worden gehouden met de risico's en voordelen van opnieuw toedienen van asfotase-alfa aan individuele patiënten na een ernstige reactie, waarmee rekening dient te worden gehouden met andere factoren die kunnen bijdragen aan het risico van een overgevoeligheidsreactie, zoals een gelijktijdige infectie en/of het gebruik van antibiotica. Als wordt besloten het product opnieuw toe te dienen, dient de hernieuwde toediening te gebeuren onder medisch toezicht en kan overwogen worden om de aangewezen premedicatie te gebruiken. Patiënten moeten worden gevolgd voor het opnieuw optreden van tekenen en symptomen van een ernstige overgevoeligheidsreactie.

De noodzaak van toezicht bij volgende toedieningen en de noodzaak van spoedeisende behandeling voor thuiszorg zijn afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts.

Ernstige of mogelijk levensbedreigende overgevoeligheid is een contra-indicatie voor hernieuwde toediening als de overgevoeligheid niet onder controle is te brengen (zie rubriek 4.3).

Injectiegerelateerde reactie

Toediening van asfotase-alfa kan leiden tot lokale reacties op de injectieplaats (waaronder, maar niet beperkt tot, erytheem, rash, verkleuring, pruritus, pijn, papula, nodule, atrofie), gedefinieerd als elk gerelateerd ongewenst voorval dat optreedt tijdens de injectie of tot het einde van de dag van de injectie (zie rubriek 4.8). Het roteren van de injectieplaatsen kan helpen om deze reacties zoveel mogelijk te beperken.

De toediening van Strensiq dient altijd te worden onderbroken wanneer een patiënt ernstige injectiegerelateerde reacties ondervindt. Er dient dan gepaste medische behandeling te worden gegeven.

Lipodystrofie

Lokale lipodystrofie, met inbegrip van lipoatrofie en lipohypertrofie, op injectieplaatsen werd na een aantal maanden gemeld bij patiënten die in klinische studies werden behandeld met asfotase-alfa (zie rubriek 4.8). Patiënten worden geadviseerd de correcte injectietechniek te volgen en injectieplaatsen af te wisselen (zie rubriek 4.2).

Craniostenose

Er zijn in klinische onderzoeken met asfotase-alfa ongewenste voorvallen van craniostenose (geassocieerd met verhoogde intracraniale druk), waaronder verergering van reeds bestaande craniostenose en het voorkomen van Arnold-Chiari-malformatie gemeld bij patiënten met hypofosfatase in de leeftijd jonger dan 5 jaar. Er zijn onvoldoende gegevens om een causaal verband vast te stellen tussen blootstelling aan Strensiq en progressie van craniostenose. Craniostenose als manifestatie van hypofosfatase is gedocumenteerd in gepubliceerde literatuur. In een onderzoek naar de natuurlijke historie van niet-behandelde patiënten met infantiele hypofosfatase kwam craniostenose vanaf de geboorte tot de leeftijd van 5 jaar voor bij 61,3% van de patiënten.

Craniostenose kan leiden tot verhoogde intracraniale druk. Periodiek monitoren (met inbegrip van fundoscopie ter controle op tekenen van papiloedeem) en directe interventie bij verhoogde intracraniale druk worden aanbevolen bij patiënten met hypofosfatase in de leeftijd jonger dan 5 jaar.

Ectopische calcificatie

In klinische onderzoeken met asfotase-alfa zijn oftalmische (conjunctivale en corneale) calcificatie en nefrocalcinose gemeld bij patiënten met hypofosfatase. Er zijn onvoldoende gegevens om een causaal verband vast te stellen tussen blootstelling aan asfotase-alfa en ectopische calcificatie. Oftalmische (conjunctivale en corneale) calcificatie en nefrocalcinose zijn gedocumenteerd in gepubliceerde literatuur als manifestaties van hypofosfatase. Nefrocalcinose kwam in een onderzoek naar de

natuurlijke historie van niet-behandelde patiënten met infantiele hypofosfatase vanaf de geboorte tot de leeftijd van 5 jaar voor bij 51,6% van de patiënten. Oogonderzoek en echoscopie van de nieren worden bij basislijn en periodiek aanbevolen bij patiënten met hypofosfatase.

Parathyroïdhormoon en calcium in serum

De concentratie parathyroïdhormoon in serum kan stijgen bij patiënten met hypofosfatase die asfotase-alfa toegediend krijgen. Dit is het duidelijkst merkbaar tijdens de eerste 12 weken van de behandeling. Het wordt aanbevolen om parathyroïdhormoon en calcium in het serum te controleren bij patiënten die met asfotase-alfa behandeld worden. Suppletie van calcium en orale vitamine D kan noodzakelijk zijn. Zie rubriek 5.1.

Disproportionele gewichtstoename

Patiënten kunnen disproportionele gewichtstoename vertonen. Toezicht op het dieet wordt aanbevolen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met asfotase-alfa uitgevoerd. Op basis van de structuur en de farmacokinetiek van dit geneesmiddel is het onwaarschijnlijk dat asfotase-alfa invloed heeft op cytochroom P-450-gerelateerde omzetting.

Asfotase-alfa bevat een katalytisch domein van niet-weefsel-specifieke alkalische fosfatase. De toediening van asfotase-alfa zal interfereren met de routinematige metingen van serum-alkalische fosfatase uitgevoerd door ziekenhuislaboratoria, hetgeen zal leiden tot activiteitsbepalingen van serum-alkalische fosfatase van meerdere duizenden eenheden per liter. De resultaten van de asfotase-alfa activiteitsbepalingen mogen niet geïnterpreteerd worden op basis van dezelfde maatstaf als die voor de activiteit van serum-alkalische fosfatase omwille van verschillen in de enzymatische eigenschappen.

Alkalische fosfatase (AF) wordt gebruikt als detectiereagens in tal van routinematige laboratoriumtests. Als er asfotase-alfa aanwezig is in de klinische laboratoriummonsters kunnen er afwijkende waarden worden gemeld.

De behandelde arts moet het laboratorium dat de tests uitvoert, informeren dat de patiënt wordt behandeld met medicatie die invloed heeft op de AF-concentratie. Andere mogelijke tests (met name tests die geen gebruik maken van een reportersysteem op basis van een AF-conjugaat) kunnen worden overwogen bij patiënten die met Strensiq worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van asfotase-alfa bij zwangere vrouwen. Na herhaalde subcutane toediening in het therapeutische dosisbereik (> 0,5 mg/kg) bij drachtige muizen waren de concentraties asfotase-alfa in foetussen bij alle geteste doses kwantificeerbaar, hetgeen wijst op transport van asfotase-alfa over de placenta. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Asfotase-alfa wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van asfotase-alfa in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met asfotase-alfa moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is preklinisch vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd en hieruit is geen effect gebleken op de vruchtbaarheid en op de embryonale en foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Strensiq heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ondersteunende veiligheidsgegevens tonen blootstelling aan bij 112 patiënten met perinatale/infantiele (n = 89), juveniele (n = 22), volwassenen- (n = 1) HPP (leeftijd bij opname vanaf 1 dag tot 66,5 jaar) behandeld met asfotase-alfa, met een behandelingsduurbereik van 1 dag tot 391,9 weken [7,5 jaar]). De vaakst waargenomen bijwerkingen waren injectieplaatsreacties (74%). Er werden enkele casusrapporten van anafylactoïde reactie/overgevoeligheidsreactie ontvangen.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen met asfotase-alfa worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en voorkeurstern, waarbij de conventie van frequenties volgens gegevensbank MedDRA wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met hypofosfatasia

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	vaak	Injectieplaatscellulitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	vaak	Verhoogde neiging tot bloeduitstorting
Immuunsysteemaandoeningen	vaak	Anafylactoïde reacties Overgevoeligheid ²
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	Hypocalciëmie
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	vaak	Opvliegers
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	Orale hypo-esthesie Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	Erytheem
	vaak	Huidverkleuring Huidaandoening (uitgerekte huid)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	zeer vaak	Pijn in extremiteit
	vaak	Myalgie

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerking
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	Nefrolithiase
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	Injectieplaatsreacties ¹ Pyrexie Prikkelbaarheid
	vaak	Koude rillingen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	zeer vaak	Kneuzing
	vaak	Litteken

¹ Voorkeurstermen die als injectieplaatsreacties worden beschouwd, worden hieronder weergegeven

² Voorkeurstermen die als overgevoeligheid worden beschouwd, worden hieronder weergegeven

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

Injectieplaatsreacties (waaronder atrofie, abces, erytheem, verkleuring, pijn, pruritus, macula, zwelling, kneuzingen, bloeduitstorting, lipodystrofie (lipoatrofie of lipohypertrofie), verharding, reactie, nodule, uitslag, papula, hematoom, ontsteking, urticaria, calcificatie, warmte, hemorragie, cellulitis, litteken, massa, extravasatie, exfoliatie en blaasjes op de injectieplaats) zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen bij ongeveer 74% van de patiënten in klinische studies. De meeste injectieplaatsreacties waren licht van aard en zelflimiterend en de meeste (> 99%) werden als niet-ernstig gemeld. In de klinische studie-setting had de meerderheid van de patiënten die een injectieplaatsreactie ondervonden, het eerste voorval binnen de eerste 12 weken van de behandeling met asfotase-alfa en bleven sommige patiënten reacties op de injectieplaats ondervinden tot 1 of meer jaren na aanvang van het gebruik van asfotase-alfa.

Eén patiënt trok zich terug uit de studie als gevolg van overgevoeligheid op de injectieplaats.

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties omvatten erytheem/roodheid, pyrexie/koorts, uitslag, pruritus, prikkelbaarheid, misselijkheid, braken, pijn, rigor/koude rillingen, orale hypo-esthesie, hoofdpijn, blozen, tachycardie, hoesten en tekenen en symptomen die overeenstemmen met anafylaxie (zie rubriek 4.4). Er zijn ook enkele casusrapporten ontvangen van anafylactoïde reactie/overgevoelighedsreactie die gepaard gingen met tekenen en symptomen van ademhalingsproblemen, gevoel van stikken, periorbitaal oedeem en duizeligheid.

Immunogeniciteit

Immunogeniciteit is mogelijk. Van de 109 patiënten met hypofosfatase die in de klinische onderzoeken werden opgenomen en van wie post-basislijn-antistofgegevens beschikbaar zijn, werden er 97/109 (89,0%) op een gegeven tijdstip na aanvang van behandeling met Strensiq positief getest op antistoffen tegen het geneesmiddel. Van deze 97 patiënten vertoonden er 55 (56,7%) ook aanwezigheid van neutraliserende antistoffen op een gegeven tijdstip post-basislijn. De antistofrespons (met of zonder aanwezigheid van neutraliserende antistoffen) was variabel van aard in de tijd. In klinisch onderzoek is niet aangetoond dat de ontwikkeling van antistoffen invloed heeft op de klinische werkzaamheid of veiligheid (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van postmarketinggevallen geven aan dat de ontwikkeling van antistoffen invloed kan hebben op de klinische werkzaamheid.

Er zijn in klinisch onderzoek geen trends in ongewenste voorvallen waargenomen op basis van de antistofstatus. Sommige patiënten die bevestigd positief waren voor antistoffen tegen het geneesmiddel ondervonden reacties op de injectieplaats (ISR's) en/of overgevoeligheid, er werden echter geen consistente trends waargenomen in de frequentie van deze reacties in de loop van de tijd tussen altijd ADA-positieve en altijd ADA-negatieve patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering van asfotase-alfa. De maximale dosis asfotase-alfa die gebruikt is in klinisch onderzoek is 28 mg/kg/week. Er is geen dosisgerelateerde toxiciteit of verandering in het veiligheidsprofiel waargenomen in klinisch onderzoek. Bijgevolg is er geen overdoseringniveau vastgesteld. Voor de behandeling van bijwerkingen, zie rubriek 4.4 en 4.8.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige spijsverteringsstelsel- en metabolismeproducten, enzymen, ATC-code: A16AB13

Asfotase-alfa is een humaan, recombinant, niet-weefsel-specifieke alkalische fosfatase-Fc-deca-aspartaat-fusie-eiwit, dat tot expressie wordt gebracht in een gemodificeerde cellijn van ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen). Asfotase-alfa is een oplosbaar glycoproteïne bestaande uit twee identieke polypeptideketens, elk met een lengte van 726 aminozuren, opgebouwd uit (i) het katalytische domein van humane, niet-weefsel-specifieke alkalische fosfatase, (ii) het Fc-domein van humaan immunoglobuline G1 en (iii) een domein van een deca-aspartaatpeptide.

Hypofosfatasia

Hypofosfatasia is een zeldzame, ernstige en potentieel fatale genetische stoornis die wordt veroorzaakt door een of meer tot functieverlies leidende mutaties in het gen dat codeert voor niet-weefsel-specifieke alkalische fosfatase. Hypofosfatasia gaat gepaard met meerdere botmanifestaties, waaronder rachitis / osteomalacie, veranderd calcium- en fosfaatmetabolisme, groei- en mobiliteitsstoornissen, respiratoire insufficiëntie waarvoor beademing nodig kan zijn en vitamine B6-afhankelijke epileptische aanvallen.

Werkingsmechanisme

Asfotase-alfa, een humaan, recombinant, niet-weefsel-specifiek alkalische fosfatase-Fc-deca-aspartaat-fusie-eiwit met enzymactiviteit, bevordert mineralisatie van het skelet bij patiënten met hypofosfatasia.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek ENB-006-09/ENB-008-10

Onderzoek ENB-006-09/ENB-008-10 was een open-label, gerandomiseerd onderzoek waarin 13 patiënten werden opgenomen, waarvan 12 het onderzoek voltooiden en 1 het onderzoek verliet (stopzetting van deelname vroeg in het onderzoek wegens een eerder geplande electieve scoliose-operatie). Na afloop van het onderzoek hadden de patiënten mediaan meer dan 76 maanden (6,3 jaar) behandeling ontvangen (1 tot 79 maanden). Bij vijf patiënten ontstonden symptomen van hypofosfatasia vóór een leeftijd van 6 maanden en 8 patiënten na een leeftijd van 6 maanden. Op het tijdstip van inclusie in het onderzoek bedroeg de leeftijd tussen 6 en 12 jaar en bij voltooiing van het onderzoek tussen 10 en 18 jaar, waarbij 9 patiënten tussen 13 en 17 jaar oud werden tijdens het onderzoek. Twaalf patiënten nemen momenteel nog steeds deel aan het onderzoek.

Het onderzoek maakte gebruik van historische controlegroepen die afkomstig waren van dezelfde onderzoekscentra als dat van de patiënten die asfotase-alfa kregen en die een vergelijkbaar klinisch behandelprotocol hadden gevolgd.

De effecten van asfotase-alfa op röntgenopnamen

Geoefende radiologen controleerden pre- en postbasislijn-röntgenopnamen van de pols en knie van patiënten op de volgende verschijnselen: duidelijk zichtbare verbreding van de groeischijf, verbreding van de metafyse, onregelmatigheden van de voorlopige calcificatiezone, radiolucenties van de metafyse, metadiafysaire sclerose, osteopenie, ‘popcorn’-calcificatie in de metadiafyse, demineralisatie van de distale metafyse, transversale subfysaire lucentiestrook en zogenaamde ‘tongen’ van radiolucentie. De veranderingen in röntgenopnamen ten opzichte van de basislijn werden vervolgens gescoord met behulp van de *Radiographic Global Impression of Change*-schaal met de volgende scores: -3=ernstige verergering, -2=matige verergering, -1=minimale verergering, 0=geen verandering, +1=minimale genezing, +2=substantiële genezing, +3=bijna volledige of volledige genezing. De meeste patiënten die asfotase-alfa kregen, evolueerden naar de scores +2 en +3 gedurende de eerste 6 maanden van de blootstelling en dit werd gehandhaafd wanneer de behandeling werd voortgezet. De historische controlegroepen vertoonden geen veranderingen in de loop van de tijd.

Botbiopsie

Voorafgaand aan de botbiopsie werd tetracycline toegediend in twee kuren van 3 dagen (gescheiden met een tussentijd van 14 dagen) voor markering van het bot. Vervolgens werden bekkenkambiopten genomen volgens de standaardprocedure. De histologische analyse van de biopten werd uitgevoerd met behulp van Osteomeasure software (Osteometrics, USA). De nomenclatuur, symbolen en eenheden die gebruikt werden, waren overeenkomstig de aanbevelingen van de *American Society for Bone and Mineral Research*. Bij 10 patiënten in de per-protocolreeks (waarin patiënten die orale vitamine D kregen tussen de uitgangssituatie (basislijn) en week 24 werden uitgesloten) die een bekkenkambioptie ondergingen vóór en na toediening van asfotase-alfa werd het volgende waargenomen:

- De gemiddelde (SD) osteoïddikte was 12,8 (3,5) μm bij basislijn en 9,5 (5,1) μm in week 24
- Het gemiddeld (SD) osteoïdvolume/botvolume was 11,8 (5,9)% bij basislijn en 8,6 (7,2)% in week 24
- De gemiddelde (SD) mineralisatie-vertragingstijd was 93 (70) dagen bij basislijn en 119 (225) dagen in week 24

Groei

Lengte, gewicht en hoofdomtrek werden op groeikaarten uitgezet (reeks percentielcurves die de distributie illustreren) afkomstig van de *Centers for Disease Control and Prevention* in de Verenigde Staten. Deze referentiegegevens waren afkomstig van een representatieve steekproef van gezonde kinderen en zijn niet specifiek voor kinderen die bijzondere gezondheidszorg nodig hebben: ze werden gebruikt aangezien er een gebrek was aan groeikaarten van kinderen met hypofosfatase.

Bij de patiënten die asfotase-alfa kregen vertoonden 11/13 patiënten een aanhoudende, duidelijk zichtbare inhaalgroei op basis van progressie naar een hoger percentiel op de CDC-groeikaarten in de loop van de tijd. 1/13 patiënten vertoonden geen duidelijk zichtbare inhaalgroei en van één patiënt waren er onvoldoende gegevens voor een beoordeling. De tannerstadia leken adequaat te worden doorlopen.

Wat de observatieperiode van de historische controlegroep betreft, vertoonde 1/16 patiënten een duidelijk zichtbare inhaalgroei terwijl 12/16 patiënten geen duidelijk zichtbare inhaalgroei vertoonden. Voor 3/16 patiënten waren de gegevens niet eenduidig.

Een aantal patiënten had tijdens het onderzoek behoefte aan suppletie met orale vitamine D (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Onderzoek ENB-002-08/ENB-003-08

Onderzoek ENB-002-08/ENB-003-08 was een open-label, niet-gerandomiseerd, niet-gecontroleerd onderzoek waarin 11 patiënten werden opgenomen in het eerste onderzoek en 10 patiënten met het verlengingsonderzoek begonnen, waarvan 9 patiënten het verlengingsonderzoek hebben voltooid. Bij

voltooiing van het onderzoek hadden patiënten een mediane behandeling van meer dan 79 maanden (6,6 jaar) (1 tot > 84 maanden). Bij alle patiënten manifesteerde hypofosfatasia zich op een leeftijd van minder dan 6 maanden. Bij aanvang van de behandeling in het onderzoek was de leeftijd tussen 0,5 en 35 maanden.

7/11 patiënten in de *Full Analysis Set* bereikten *Radiographic Global Impression of Change*-scores van +2 in week 24 vergeleken met de röntgenopnamen bij basislijn. De verbetering in de ernst van rachitis werd gedurende een follow-upbehandeling van ten minste 72 maanden (inclusief ten minste 84 maanden bij 4 patiënten) gehandhaafd, als gemeten door de RGI-C.

5/11 patiënten vertoonden een duidelijk zichtbare inhaal van lengtegroei. Bij de laatste beoordeling (n = 10, waarvan er 9 een behandeling van ten minste 72 maanden hadden), waren de mediane Z-score verbeteringen vanaf basislijn 1,93 voor de lengte/hogte en 2,43 voor het gewicht. Er was een duidelijk zichtbare schommeling in lengtegroei, wat op ernstigere ziekte en een hogere kans op morbiditeit kan wijzen bij deze jongere patiënten.

Onderzoek ENB-010-10

Onderzoek ENB-010-10 was een gecontroleerd open-label onderzoek bij 69 patiënten, in de leeftijd van 1 dag tot 72 maanden met perinatale/infantiele HPP. De gemiddelde leeftijd bij de eerste tekenen/symptomen was 1,49 maanden. De patiënten ontvingen gedurende de eerste 4 weken Strensiq op 6 mg/kg per week. Alle patiënten zijn het onderzoek begonnen met een dosis asfotase-alfa van 6 mg/kg per week. Gedurende het onderzoek werd de dosis asfotase-alfa voor 11 patiënten verhoogd. Van deze 11 patiënten werd bij 9 patiënten de doses specifiek verhoogd om de klinische respons te verbeteren. Achtendertig patiënten werden gedurende ten minste 2 jaar (24 maanden) behandeld en 6 patiënten werden gedurende ten minste 5 jaar (60 maanden) behandeld.

In Week 48 bereikten 50/69 patiënten (72,5%) in de volledige analyseset *Radiographic Global Impression of Change*-scores van ≥ 2 en deze patiënten werden beschouwd als responders.

Verbeteringen in de mediane RGI-C werden gedurende het verloop van de behandeling behouden, die varieerden van 0,9 tot 302,3 weken, zelfs wanneer minder patiënten werden gevolgd na Week 96 (in totaal werden 29 patiënten gevolgd na Week 96 en ≤ 8 patiënten na Week 192).

Lengte, gewicht en hoofdomtrek werden op groeikaarten uitgezet (reeks percentielcurves die de distributie illustreren) afkomstig van de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in de Verenigde Staten. In totaal vertoonden 24/69 (35%) patiënten waarneembare ingehaalde lengtegroei en vertoonden 32/69 (46%) patiënten waarneembare ingehaalde gewichtstoename, zoals bleek uit een verschuiving na verloop van tijd naar een hoger percentiel op de CDC-groeikaarten. 40/69 patiënten en 32/69 patiënten vertoonden geen waarneembare ingehaalde lengtegroei, respectievelijk gewichtstoename. Voor 4 patiënten waren er niet voldoende gegevens om beoordeling mogelijk te maken en bij 1 patiënt was vaststelling niet met zekerheid mogelijk.

Onderzoek ENB-009-10

Onderzoek ENB-009-10 was een open-label, gerandomiseerd onderzoek waarin de patiënten op willekeurige wijze werden toegewezen aan een behandelingsgroep voor de primaire behandelingsperiode. Negentien patiënten werden in het onderzoek opgenomen, waarvan 14 het onderzoek voltooiden en 5 het onderzoek verlieten. Na afloop van het onderzoek hadden de patiënten mediaan meer dan 60 maanden behandeling ontvangen (24 tot 68 maanden). Bij 4 patiënten manifesteerde hypofosfatasia zich op een leeftijd van minder dan 6 maanden, bij 14 patiënten tussen 6 maanden en 17 jaar en bij één patiënt na 18 jaar. Op het ogenblik van inclusie bedroeg de leeftijd tussen 13 en 66 jaar en bij voltooiing van het onderzoek tussen 17 en 72 jaar.

De adolescente (en volwassen) patiënten in dit onderzoek vertoonden geen duidelijk zichtbare lengtegroei.

De patiënten ondergingen een bekkenkambiopsie in de controlegroep of vóór en na blootstelling aan asfotase-alfa:

- Controlegroep, standaardzorg (5 beoordeelbare patiënten): gemiddelde (SD) mineralisatie-vertragingstijd bedroeg 226 (248) dagen bij basislijn en 304 (211) dagen in week 24

- Groep met 0,3 mg/kg/dag asfotase-alfa (4 beoordeelbare patiënten): gemiddelde (SD) mineralisatie-vertragingstijd bedroeg 1.236 (1.468) dagen bij basislijn en 328 (200) dagen in week 48
- Groep met 0,5 mg/kg/dag asfotase-alfa (5 beoordeelbare patiënten): gemiddelde (SD) mineralisatie-vertragingstijd bedroeg 257 (146) dagen bij basislijn en 130 (142) dagen in week 48

Na ongeveer 48 weken was de dosering bij alle patiënten aangepast aan de aanbevolen dosis van 1,0 mg/kg/dag.

Beademingsondersteuning

In onderzoeken ENB-002-08/ENB-003-08 (11 patiënten) en ENB-010-10 (69 patiënten), beide open-label, niet-gerandomiseerde, niet-gecontroleerde onderzoeken met patiënten in de leeftijd van 0,1 tot 312 weken bij basislijn, hebben 69 patiënten de onderzoeken voltooid en zijn er 11 gestopt. De mediane behandelingsduur was 27,6 maanden (variërend van 1 dag tot 90 maanden). 29 van de 80 patiënten hadden beademingsondersteuning bij basislijn nodig:

- 16 patiënten hadden bij de basislijn invasieve beademingsondersteuning nodig (intubatie of tracheostomie) (één patiënt werd gedurende een korte periode niet-invasief beademd bij de basislijn voorafgaand aan de doorverwijzing).
 - bij 7 patiënten werd de invasieve beademing afgebouwd (periode van beademing van 12 tot 168 weken), 4 patiënten waren volledig gestopt met beademingsondersteuning en 3 patiënten ontvingen niet-invasieve beademingsondersteuning. Vijf van de 7 patiënten bereikten een RGI-C-score van ≥ 2
 - 5 patiënten bleven invasieve beademingsondersteuning krijgen, 4 van hen met een RGI-C-score < 2
 - 3 patiënten overleden tijdens de beademingsondersteuning
 - 1 patiënt trok de toestemming voor deelname in
- 13 patiënten hadden bij basislijn niet-invasieve beademing nodig.
 - bij 10 patiënten werd de beademingsondersteuning stapsgewijs afgebouwd (periode van beademing van 3 tot 216 weken). 9 van 10 patiënten bereikten een RGI-C-score van ≥ 2 , slechts 1 had een RGI-C < 2 .
 - 2 patiënten hadden invasieve beademingsondersteuning nodig en 1 patiënt ging door met niet-invasieve beademingsondersteuning, alle 3 de patiënten overleden met een RGI-C-score < 2

De natuurlijke historie van niet-behandelde patiënten met infantiele hypofosfatasia suggereert een hoge mortaliteit wanneer beademing noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Strensiq in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hypofosfatasia (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke voorwaarden’.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van asfotase-alfa is beoordeeld in een 1 maand durend, multicentrisch, open-label onderzoek met in stappen verhoogde doses bij volwassenen met hypofosfatasia. Cohort 1 (n = 3) van het onderzoek kreeg in de eerste week asfotase-alfa 3 mg/kg intraveneus, en vervolgens in week 2 tot 4, met intervallen van 1 week, 3 doses van 1 mg/kg subcutaan. Cohort 2 (n = 3) kreeg in de eerste week asfotase-alfa 3 mg/kg intraveneus, en vervolgens in week 2 tot 4, met intervallen van 1 week, 3 doses van 2 mg/kg subcutaan. Na de intraveneuze infusie van 3 mg/kg gedurende 1,08 uur varieerde

de mediane tijd (T_{max}) van 1,25 tot 1,50 uur, en de gemiddelde (SD) C_{max} van 42.694 (8.443) tot 46.890 (6.635) E/liter binnen de onderzochte cohorten. De absolute biologische beschikbaarheid varieerde na de eerste en derde subcutane toediening van 45,8 tot 98,4%, en de mediane T_{max} van 24,2 tot 48,1 uur. Na de wekelijkse, subcutane toediening van 1 mg/kg in cohort 1 bedroeg de gemiddelde (SD) AUC over het dosisinterval (AUC_{τ}) na de eerste en de derde dosis respectievelijk 66.034 (19.241) en 40.444 (N = 1) E*uur/liter. Na de wekelijkse, subcutane toediening van 2 mg/kg in cohort 2 bedroeg de gemiddelde (SD) AUC_{τ} na de eerste en de derde dosis respectievelijk 138.595 (6.958) en 136.109 (41.875).

De farmacokinetische gegevens van alle klinische onderzoeken met asfotase-alfa zijn geanalyseerd met behulp van farmacokinetische populatieanalysemethoden. De farmacokinetische variabelen die met farmacokinetische populatieanalyse zijn gekarakteriseerd, vertegenwoordigen de totale hypofosfatasia-patiëntenpopulatie, met leeftijden variërend van 1 dag tot 66 jaar, subcutane doses van maximaal 28 mg/kg/week en een scala aan cohorten met verschillende beginperioden van de ziekte. Bij de basislijn was 25% (15 van de 60) van de totale patiëntenpopulatie volwassen (> 18 jaar). De absolute biologische beschikbaarheid en de absorptiesnelheid na subcutane toediening werden geschat op respectievelijk 0,602 (95% BI: 0,567; 0,638) of 60,2% en 0,572 (95% BI: 0,338; 0,967)/dag of 57,2%. De centrale en perifere distributievolumes werden voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg (en 95% BI) geschat op respectievelijk 5,66 (2,76; 11,6) liter en 44,8 (33,2; 60,5) liter. De centrale en perifere klaring werd voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg (en 95% BI) geschat op respectievelijk 15,8 (13,2; 18,9) liter/dag en 51,9 (44,0; 61,2) liter/dag. De extrinsieke factoren die invloed hebben op farmacokinetische blootstellingen aan asfotase-alfa waren de formuleringsspecifieke activiteit en het totale gehalte sialinezuur. De gemiddelde \pm SD eliminatiehalfwaardetijd na subcutane toediening bedroeg $2,28 \pm 0,58$ dagen. Bij volwassen patiënten met pediatrie HPP kwam de farmacokinetiek van asfotase-alfa in doses van driemaal per week toegediende 0,5, 2 en 3 mg/kg overeen met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij pediatrie patiënten met pediatrie HPP, hetgeen de goedgekeurde dosis van 6 mg/kg per week bij de behandeling van volwassen patiënten met pediatrie HPP dus ondersteunde.

Lineariteit/non-lineariteit

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse is geconcludeerd dat asfotase-alfa een lineaire farmacokinetiek vertoont tot maximale subcutane doses van 28 mg/kg/week. Het model wees uit dat het lichaamsgewicht invloed had op de parameters voor de klaring van asfotase-alfa en het distributievolume. Naar verwachting stijgt de farmacokinetische blootstelling bij een toenemend lichaamsgewicht. De invloed van immunogeniciteit op de farmacokinetiek van asfotase-alfa varieerde in de loop van de tijd, vanwege de in tijd variërende aard van immunogeniciteit. Over het geheel werd geschat dat immunogeniciteit de farmacokinetische blootstelling met minder dan 20% verlaagt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische veiligheidstests bij ratten werden geen lichaamssysteemspecifieke bijwerkingen vastgesteld bij alle doses en toedieningswegen.

Dosis- en tijdsafhankelijke acute injectiegerelateerde reacties, die tijdelijk en zelflimiterend waren, werden vastgesteld bij ratten wanneer intraveneuze doses van 1 tot 180 mg/kg werden gebruikt.

Ectopische calcificaties en injectieplaatsreacties werden waargenomen bij apen wanneer asfotase-alfa subcutaan werd toegediend met dagelijkse doses van maximaal 10 mg/kg gedurende 26 weken. Deze effecten waren beperkt tot de injectieplaats en waren gedeeltelijk of geheel reversibel.

Er is geen bewijs van ectopische calcificatie waargenomen in andere onderzochte weefsels.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij drachtige konijnen die intraveneuze doses asfotase-alfa van maximaal 50 mg/kg/dag toegediend kregen, werden bij 75% van de dieren echter

antistoffen tegen het geneesmiddel gedetecteerd hetgeen de opsporing van reproductietoxiciteit zou kunnen beïnvloeden.

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om het genotoxische en carcinogene potentieel van asfotase-alfa te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Dibasisch natriumfosfaat-heptahydraat
Monobasisch natriumfosfaat-monohydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik zijn aangetoond gedurende maximaal 3 uur bij een temperatuur van 23 °C tot 27 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type I-glas met een stop (butylrubber) en een afdichting (aluminium) met een *'flip-off'*-dop (polypropyleen).

Strensiq 40 mg/ml oplossing voor injectie

Vulvolumes van de injectieflacons zijn: 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml en 1,0 ml

Strensiq 100 mg/ml oplossing voor injectie

Vulvolumes van de injectieflacons zijn: 0,8 ml

Verpakkingsgrootten van 1 of 12 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag slechts eenmaal worden aangeprikt. Alle ongebruikte oplossing in de injectieflacon moet worden weggegooid.

Strensiq dient met steriele wegwerpspuiten en -injectienaalden te worden toegediend. Het volume van de injectiespuiten dient zodanig klein te zijn dat de voorgeschreven dosis met redelijke nauwkeurigheid uit de injectieflacon kan worden opgezogen. Er moet een aseptische techniek worden toegepast.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Strensiq 40 mg/ml oplossing voor injectie

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 oplossing voor injectie

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/08/2015
Datum van laatste verlenging: 28/04/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Lonza Biologics
101 International Drive
Pease International Tradeport
03801 Portsmouth
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Strensiq in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder samen met de nationale bevoegde instantie tot een overeenkomst komen over de inhoud en vormgeving van het educatief programma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het educatief programma heeft als doel patiënten en zorgverleners de juiste toedieningstechnieken aan te leren om de risico's op medicatiefouten en injectieplaats- en injectiegerelateerde reacties, waaronder overgevoeligheid, te beperken.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat, in elke lidstaat waar Strensiq op de markt wordt gebracht, alle patiënten/ouders of zorgverleners waarvan verwacht wordt dat zij Strensiq zullen gebruiken, het volgende educatieve pakket krijgen:

- Patiëntenhandleiding voor zelfinjectie
- Injectiehandleiding voor ouders of zorgverleners van kinderpatiënten

Het educatief materiaal voor patiënten en zorgverleners zal de volgende kernboodschappen bevatten:

- Waarschuwing en voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het mogelijke risico op medicatiefouten en injectieplaatsreacties geassocieerd met het gebruik van Strensiq
- Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Strensiq, inclusief een beschrijving van tekenen en symptomen
- Instructies met betrekking tot de correcte toe te dienen dosis
- Instructie over hoe de injectieplaats wordt gekozen en hoe de injectie wordt uitgevoerd en genoteerd
- Gedetailleerde beschrijving van hoe Strensiq geïnjecteerd wordt met behulp van aseptische technieken
- Informatie over het behoud van de koude keten voor Strensiq tijdens bewaring en transport
- Informatie over het melden van bijwerkingen

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder moet een observationeel, longitudinaal, prospectief, langetermijnregister van patiënten met HPP opstellen om informatie te verzamelen over de epidemiologie van de ziekte, met inbegrip van klinische uitkomsten en kwaliteit van leven, en om veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van patiënten die met Strensiq behandeld worden te beoordelen.	Jaarlijks als onderdeel van de jaarlijkse herbeoordeling

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING 40 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Strensiq 40 mg/ml oplossing voor injectie
asfotase-alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 40 mg asfotase-alfa.
Elke injectieflacon bevat 12 mg asfotase-alfa (12 mg/0,3 ml).
Elke injectieflacon bevat 18 mg asfotase-alfa (18 mg/0,45 ml).
Elke injectieflacon bevat 28 mg asfotase-alfa (28 mg/0,7 ml).
Elke injectieflacon bevat 40 mg asfotase-alfa (40 mg/1 ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lijst van hulpstoffen: natriumchloride, dibasisch natriumfosfaat-heptahydraat, monobasisch natriumfosfaat-monohydraat, water voor injecties.

Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon van 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml
12 injectieflacons van 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON 40 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Strensiq 40 mg/ml injectie
Strensiq 40 mg/ml injectie
Strensiq 40 mg/ml injectie
Strensiq 40 mg/ml injectie
asfotase-alfa
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING 100 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Strensiq 100 mg/ml oplossing voor injectie
asfotase-alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 100 mg asfotase-alfa.
Elke injectieflacon bevat 80 mg asfotase-alfa (80 mg/0,8 ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lijst van hulpstoffen: natriumchloride, dibasisch natriumfosfaat-heptahydraat, monobasisch natriumfosfaat-monohydraat, water voor injecties

Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon van 0,8 ml

12 injectieflacons van 0,8 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON 100 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Strensiq 100 mg/ml injectie
asfotase-alfa
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

80 mg/0,8 ml

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Strensiq 40 mg/ml oplossing voor injectie (12 mg/0,3 ml 18 mg/0,45 ml 28 mg/0,7 ml 40 mg/1 ml) asfotase-alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Strensiq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Strensiq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Strensiq?

Strensiq is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van de erfelijke ziekte hypofosfatasia die in de kinderjaren is ontstaan. Het bevat als werkzame stof asfotase-alfa.

Wat is hypofosfatasia?

Patiënten met hypofosfatasia hebben lage concentraties van een bepaald enzym, alkalische fosfatase. Dit enzym is belangrijk voor tal van lichaamsfuncties, waaronder het hard worden van botten en tanden. Patiënten hebben problemen met de groei en sterkte van botten. Dit kan leiden tot botbreuken, botpijn en moeite met lopen, evenals problemen met ademhaling en een risico op epileptische aanvallen (insulten).

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Strensiq kan het ontbrekende enzym (alkalische fosfatase) bij hypofosfatasia vervangen. Het wordt gebruikt bij een langdurige behandeling op basis van enzymvervanging om de symptomen onder controle te houden.

Welke voordelen van Strensiq zijn in klinisch onderzoek aangetoond?

Het is aangetoond dat Strensiq voordelen biedt bij de mineralisatie van het skelet en de groei van patiënten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent erg allergisch voor een van de stoffen (zie hieronder de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’) in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- Patiënten die asfotase-alfa kregen, hebben allergische reacties gehad, waaronder levensbedreigende allergische reacties die medische behandeling vereisten, zoals bij anafylaxie. Patiënten die anafylaxieachtige symptomen hadden, hadden moeite met ademen, een gevoel van stikken, misselijkheid, zwelling rond de ogen en duizeligheid. De reacties kwamen voor binnen minuten na toediening van asfotase-alfa en kunnen voorkomen bij patiënten die asfotase-alfa meer dan één jaar hebben gebruikt. Als u één van deze symptomen opmerkt, stop dan met Strensiq en raadpleeg onmiddellijk een arts.
Als u een anafylactische reactie heeft, of een voorval met soortgelijke symptomen, zal uw arts de volgende stappen met u bespreken alsook de mogelijkheid om opnieuw met Strensiq te beginnen onder medisch toezicht. Volg altijd de instructies die uw arts u geeft.
- Tijdens de behandeling kunnen er bloedeiwitten tegen Strensiq worden aangemaakt, ook wel ‘antistoffen tegen het geneesmiddel’ genoemd. Als u merkt dat de werkzaamheid verminderd is, bespreek dat dan met uw arts.
- Na een aantal maanden kregen sommige patiënten die Strensiq gebruikten vetbulten of verminderd vetweefsel op sommige plaatsen op de huid (lokale lipodystrofie) op injectieplaatsen. Lees rubriek 3 zorgvuldig door, zodat u de aanbevelingen voor injecties begrijpt. Het is belangrijk om de injectie af te wisselen tussen de volgende plaatsen om het risico op lipodystrofie te verminderen: buikstreek, dij of deltapier (bovenaan uw bovenarm).
- Er zijn in onderzoeken zowel bij patiënten die Strensiq gebruikten als bij patiënten die dit niet gebruikten enkele bijwerkingen gerelateerd aan de ogen gemeld (bijv. ophoping van calcium op het oog [conjunctivale en corneale calcificatie]), die waarschijnlijk verband hielden met hypofosfatasia. Neem contact op met uw arts als u problemen met uw gezichtsvermogen heeft.
- In klinisch onderzoek bij zuigelingen met hypofosfatasia is gemeld dat de botten van het hoofd van kinderen jonger dan 5 jaar in een vroeg stadium vastgroeiden (craniostenose), met en zonder gebruik van Strensiq. Neem contact op met uw arts als u een verandering opmerkt in de vorm van het hoofd van uw baby.
- Als u wordt behandeld met Strensiq kunt u een reactie op de injectieplaats ondervinden (pijn, knobbeltje, huiduitslag, verkleuring) tijdens het injecteren van het geneesmiddel of in de uren na de injectie. Als u last krijgt van een ernstige reactie op de injectieplaats, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- In onderzoeken zijn verhoogde parathyroïdhormoonspiegels en lage calciumspiegels gemeld. Daarom kan uw arts u vragen om, indien nodig, calciumsupplementen en orale vitamine D in te nemen.
- Gewichtstoename kan zich voordoen tijdens uw behandeling met Strensiq. Uw arts zal u, indien nodig, dieetadvies geven.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Strensiq nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als er bij u laboratoriumtests moeten worden uitgevoerd (bloedafname voor tests), vertel uw arts dan dat u met Strensiq wordt behandeld. Strensiq kan ervoor zorgen dat bepaalde tests foutief hogere of lagere resultaten geven. Daarom kan het nodig zijn om een ander type test te gebruiken als u met Strensiq wordt behandeld.

Zwangerschap

Strensiq mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet het gebruik van een effectief voorbehoedsmiddel tijdens de behandeling worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Strensiq terecht kan komen in de moedermelk. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of wilt geven. Uw arts zal u dan helpen beslissen of u moet stoppen met borstvoeding of met de behandeling met Strensiq, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van behandeling met Strensiq voor de moeder.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Strensiq

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiters of zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met stofwisselingsziekten of botgerelateerde ziekten zal u het gebruik van Strensiq uitleggen. Na de training door de arts of gespecialiseerde verpleegkundige kunt u Strensiq thuis bij uzelf injecteren.

Dosis

- De dosis die u krijgt, is afhankelijk van uw lichaamsgewicht.
- Uw arts zal de juiste dosis berekenen. Deze dosis bestaat uit een totaal van 6 mg asfotase-alfa per kg lichaamsgewicht elke week, toegediend als een injectie van 1 mg asfotase-alfa per kg 6 maal per week of als 2 mg asfotase-alfa per kg 3 maal per week, afhankelijk van de aanbeveling van uw arts. Elke dosis wordt toegediend via een injectie onder de huid (subcutaan), (zie de doseringstabel hieronder voor meer informatie over het te injecteren volume en het type injectieflacons dat gebruikt dient te worden op basis van uw lichaamsgewicht).
- De dosering moet regelmatig aangepast worden door uw arts wanneer uw lichaamsgewicht verandert.
- Het maximale volume per injectie mag niet meer zijn dan 1 ml. Als er meer dan 1 ml nodig is, moet u meerdere injecties direct na elkaar toedienen.

Bij injectie 3 x per week

Lichaams- gewicht (kg)	Te injecteren volume	Kleurcode van de te gebruiken injectieflacon
3	0,15 ml	Donkerblauw
4	0,20 ml	Donkerblauw
5	0,25 ml	Donkerblauw
6	0,30 ml	Donkerblauw
7	0,35 ml	Oranje
8	0,40 ml	Oranje
9	0,45 ml	Oranje
10	0,50 ml	Lichtblauw
11	0,55 ml	Lichtblauw
12	0,60 ml	Lichtblauw
13	0,65 ml	Lichtblauw
14	0,70 ml	Lichtblauw
15	0,75 ml	Roze
16	0,80 ml	Roze
17	0,85 ml	Roze
18	0,90 ml	Roze
19	0,95 ml	Roze
20	1 ml	Roze
25	0,50 ml	Groen
30	0,60 ml	Groen
35	0,70 ml	Groen
40	0,80 ml	Groen

Bij injectie 6 x per week

Lichaams- gewicht (kg)	Te injecteren volume	Kleurcode van de te gebruiken injectieflacon
6	0,15 ml	Donkerblauw
7	0,18 ml	Donkerblauw
8	0,20 ml	Donkerblauw
9	0,23 ml	Donkerblauw
10	0,25 ml	Donkerblauw
11	0,28 ml	Donkerblauw
12	0,30 ml	Donkerblauw
13	0,33 ml	Oranje
14	0,35 ml	Oranje
15	0,38 ml	Oranje
16	0,40 ml	Oranje
17	0,43 ml	Oranje
18	0,45 ml	Oranje
19	0,48 ml	Lichtblauw
20	0,50 ml	Lichtblauw
25	0,63 ml	Lichtblauw
30	0,75 ml	Roze
35	0,88 ml	Roze
40	1 ml	Roze
50	0,50 ml	Groen
60	0,60 ml	Groen
70	0,70 ml	Groen
80	0,80 ml	Groen
90	0,90 ml	Groen (x2)
100	1 ml	Groen (x2)

Aanbevelingen voor de injecties

- U kunt een reactie op de injectieplaats ondervinden. Lees voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken rubriek 4 goed door, zodat u weet welke bijwerkingen kunnen optreden.
- Wanneer u regelmatig injecteert, moet de injectie telkens op een andere plaats van het lichaam worden toegediend. Dit helpt om eventuele pijn en irritatie te verminderen.
- Gebieden met flink wat onderhuids vet (dijen, armen (deltaspieren), buik en billen) zijn het meest geschikt om in te injecteren. Overleg met uw arts of verpleegkundige welke plaatsen voor u het meest geschikt zijn.

Lees voordat u Strensiq gaat injecteren de volgende instructies goed door

- Elke injectieflacon is bedoeld voor eenmalig gebruik en mag slechts eenmaal worden aangeprikt. Alleen heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing, zonder zichtbare tekenen van bederf, mag worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient onmiddellijk te worden weggegooid.

- Als u dit geneesmiddel aan uzelf toedient, zal uw arts, apotheker of verpleegkundige u laten zien hoe u de injectie moet bereiden en toedienen. U mag dit geneesmiddel alleen aan uzelf toedienen als u hiervoor een training heeft gehad en de procedure begrijpt.

Hoe injecteert u dit middel?

Stap 1: de dosis Strensiq bereiden

1. Was uw handen grondig met water en zeep.
2. Neem de ongeopende injectieflacon(s) met Strensiq 15 tot 30 minuten vóór toediening uit de koelkast om de vloeistof op kamertemperatuur te laten komen. Warm het middel op geen enkele andere manier op (bijvoorbeeld niet opwarmen in een magnetron of in heet water). Na verwijdering van de injectieflacon(s) uit de koelkast moet Strensiq binnen maximaal 3 uur gebruikt worden.
3. Verwijder de bescherm dop van de injectieflacon met Strensiq. Verwijder de plastic beschermhoes van de spuit die u gaat gebruiken.
4. Gebruik altijd een nieuwe spuit verpakt in een plastic beschermhoesje.
5. Plaats een naald met een grotere diameter (bijvoorbeeld 25G) op de lege spuit. Laat de bescherm dop erop zitten, duw de naald omlaag en draai ze met de wijzers van de klok mee op de spuit totdat ze goed vastzit.
6. Verwijder de plastic bescherm dop van de naald die nu op de spuit zit. Let erop dat u zich niet verwondt met de naald.
7. Trek de zuigerstang omhoog om evenveel lucht als uw dosis in de spuit op te zuigen.

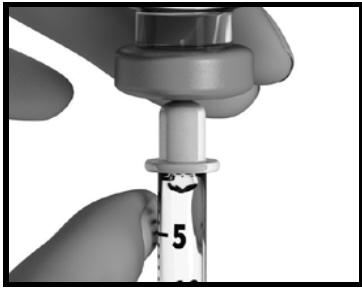
Stap 2: de Strensiq-oplossing uit de injectieflacon opzuigen



1. Houd de spuit en de injectieflacon vast, duw de naald door de steriele rubber stop in de injectieflacon.
2. Duw de zuigerstang volledig omlaag om de lucht in de injectieflacon te injecteren.



3. Keer de injectieflacon en de spuit om. Trek aan de zuigerstang om de juiste dosis in de spuit op te zuigen terwijl de naald zich in de oplossing bevindt.



4. Controleer de spuit op luchtbellens voordat u de naald uit de injectieflacon verwijdert. Als er luchtbellens aanwezig zijn in de spuit, houdt u de spuit met de naald naar boven gericht en tikt u zachtjes tegen de zijkant van de spuit totdat de luchtbellens naar boven bewegen.
5. Wanneer alle luchtbellens zich bovenaan de spuit bevinden, duwt u de zuigerstang zachtjes in om de luchtbellens uit de spuit en terug in de injectieflacon te duwen.
6. Wanneer de luchtbellens verwijderd zijn, controleert u de dosis medicatie die zich in de spuit bevindt, om er zeker van te zijn dat u de juiste hoeveelheid heeft opgezogen. Het kan zijn dat u meerdere injectieflacons moet gebruiken om de volledige hoeveelheid te verkrijgen die u nodig heeft voor de correcte dosis.

Stap 3: de naald voor injectie op de spuit plaatsen

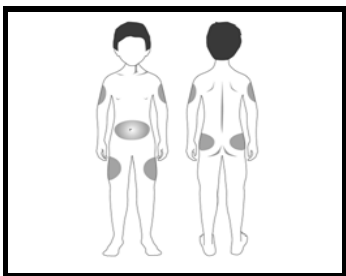
1. Verwijder de naald uit de injectieflacon en plaats de beschermdop weer over de naald.
2. Verwijder de naald met de grotere diameter door ze naar omlaag te duwen en tegen de wijzers van de klok in te draaien. Plaats de naald met de beschermdop in uw afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.
3. Plaats een naald met een kleinere diameter (bijvoorbeeld 27 of 29G) op de gevulde spuit. Laat de beschermdop erop zitten, duw de naald omlaag en draai ze met de wijzers van de klok mee op de spuit totdat ze goed vastzit. Trek de dop met een rechte beweging van de naald.
4. Houd de spuit met de naald naar boven gericht en tik met uw vinger op de cilinder van de spuit om eventuele luchtbellens te verwijderen.

Controleer visueel (op het oog) of het in de spuit opgenomen volume correct is.

Het volume per injectie mag niet groter zijn dan 1 ml. Als dat toch het geval is, moeten meerdere injecties op verschillende plaatsen worden toegediend.

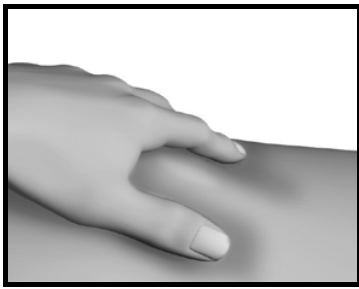
U bent nu klaar om de juiste dosis te injecteren.

Stap 4: Strensiq injecteren

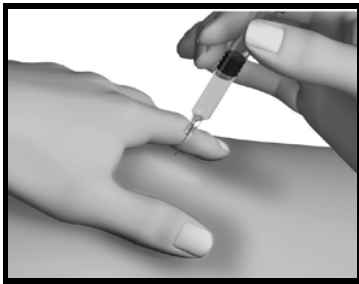


1. Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten (dijen, buik, armen (deltaspieren), billen). De meest geschikte plekken om te injecteren zijn in grijs aangeduid op de figuur hiernaast. Uw arts zal u adviseren welke plaatsen u kunt gebruiken om te injecteren.

LET OP: gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; als u zulke plekken vindt, bespreek dit dan met uw arts.

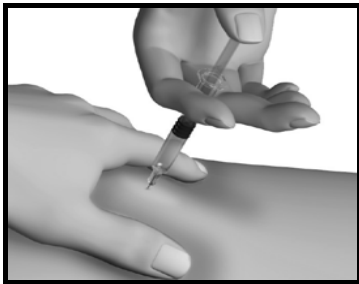


2. Knijp de huid van de gekozen injectieplaats zacht tussen uw duim en uw wijsvinger samen.



3. Houd de spuit vast als een potlood of een dartpijl, en steek de naald zo in de omhoogkomende huid dat hij een hoek van 45° (halverwege plat en loodrecht op de huid) tot 90° (loodrecht op de huid) maakt met het oppervlak van de huid.

Als u weinig onderhuids vet heeft, of een dunne huid, kan een hoek van 45° de beste keus zijn.



4. Blijf de huid goed vasthouden en duw de zuigerstang van de spuit langzaam en gestaag helemaal omlaag om het geneesmiddel te injecteren.
5. Verwijder de naald, laat de huidplooi los en duw een paar seconden een watje of gaasje zacht tegen de injectieplaats.

Dit helpt het afdichten van het doorgeprikte weefsel en voorkomt lekkage. Wrijf niet over de injectieplaats.

Als er een tweede injectie nodig is voor uw voorgeschreven dosis, neem dan een andere injectieflacon met Strensiq en herhaal stap 1 tot en met 4.

Stap 5: Zich ontdoen van de benodigdheden

Plaats de spuiten, injectieflacons en naalden in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal u vertellen hoe u deze afvalcontainer kunt verkrijgen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis Strensiq heeft gekregen dan de voorgeschreven dosis, neem dan contact op met uw arts voor advies.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem contact op met uw arts voor advies.

Raadpleeg voor meer informatie:



Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u niet goed weet wat de hieronder genoemde bijwerkingen zijn, vraag uw arts dan om uitleg.

De meest ernstige bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten die asfotase-alfa kregen, waren allergische reacties, waaronder levensbedreigende allergische reacties die medische behandeling vereisten, zoals bij anafylaxie. Deze bijwerking komt vaak voor [kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen]). Patiënten die deze ernstige allergische reacties ondervonden, hadden moeite met ademen, een gevoel van stikken, misselijkheid (nausea), zwelling rond de ogen en duizeligheid. De reacties kwamen voor binnen minuten na het gebruik van asfotase-alfa en kunnen voorkomen bij patiënten die asfotase-alfa meer dan één jaar hebben gebruikt. **Als u één van deze klachten opmerkt, stop dan met Strensiq en raadpleeg onmiddellijk een arts.**

Daarnaast zijn er ook andere allergische reacties (overgevoeligheid) die vaak kunnen optreden en zich kunnen voordoen als roodheid (erytheem), koorts (pyrexie), huiduitslag, jeuk (pruritus), prikkelbaarheid, misselijkheid (nausea), braken, pijn, koude rillingen, verdoofd gevoel in de mond (orale hypo-esthesie), hoofdpijn, blozen, snelle hartslag (tachycardie) en hoesten. **Als u één van deze klachten opmerkt, stop dan met Strensiq en raadpleeg onmiddellijk een arts.**

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen

Reacties op de injectieplaats tijdens de injectie van het geneesmiddel of in de uren daarna (deze kunnen leiden tot roodheid, verkleuring, jeuk, pijn, vetbulten of verminderd vetweefsel op het oppervlak van de huid, huidhypopigmentatie en/of zwelling)

Koorts (pyrexie)

Prikkelbaarheid

Rode huid (erytheem)

Pijn in handen en voeten (pijn in extremiteit)

Blauwe plek (kneuzing)

Hoofdpijn

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

Uitgerekte huid, huidverkleuring

Misselijkheid (nausea)

Verdoofd gevoel in de mond (orale hypo-esthesie)

Pijn in de spieren (myalgie)

Litteken

Verhoogde kans op blauwe plekken

Opvliegers

Infectie van de huid op de injectieplaats (cellulitis op de injectieplaats)

Verlaagde calciumspiegels in het bloed (hypocalciëmie)

Nierstenen (nephrolithiase)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Nadat de injectieflacon geopend is, moet het product onmiddellijk worden gebruikt (binnen maximaal 3 uur op kamertemperatuur, tussen 23 °C en 27 °C).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is asfotase-alfa. Elke ml oplossing bevat 40 mg asfotase-alfa.

Elke injectieflacon met 0,3 ml oplossing (40 mg/ml) bevat 12 mg asfotase-alfa.

Elke injectieflacon met 0,45 ml oplossing (40 mg/ml) bevat 18 mg asfotase-alfa.

Elke injectieflacon met 0,7 ml oplossing (40 mg/ml) bevat 28 mg asfotase-alfa.

Elke injectieflacon met 1 ml oplossing (40 mg/ml) bevat 40 mg asfotase-alfa.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, monobasisch natriumfosfaat-monohydraat, dibasisch natriumfosfaat-heptahydraat, water voor injecties.

Hoe ziet Strensiq eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Strensiq wordt geleverd als een heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing voor injectie, in injectieflacons met 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml en 1 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten zijn 1 of 12 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Frankrijk

Fabrikant

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company

College Business and Technology Park, Blanchardstown

Dublin 15

Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Strensiq 100 mg/ml oplossing voor injectie (80 mg/0,8 ml) asfotase-alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Strensiq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Strensiq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Strensiq?

Strensiq is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van de erfelijke ziekte hypofosfatasia die in de kinderjaren is ontstaan. Het bevat als werkzame stof asfotase-alfa.

Wat is hypofosfatasia?

Patiënten met hypofosfatasia hebben lage concentraties van een bepaald enzym, alkalische fosfatase. Dit enzym is belangrijk voor tal van lichaamsfuncties, waaronder het hard worden van botten en tanden. Patiënten hebben problemen met de groei en sterkte van botten. Dit kan leiden tot botbreuken, botpijn en moeite met lopen, evenals problemen met ademhaling en een risico op epileptische aanvallen (insulten).

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Strensiq kan het ontbrekende enzym (alkalische fosfatase) bij hypofosfatasia vervangen. Het wordt gebruikt bij een langdurige behandeling op basis van enzymvervanging om de symptomen onder controle te houden.

Welke voordelen van Strensiq zijn in klinisch onderzoek aangetoond?

Het is aangetoond dat Strensiq voordelen biedt bij de mineralisatie van het skelet en de groei van patiënten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent erg allergisch voor een van de stoffen (zie hieronder de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’) in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- Patiënten die asfotase-alfa kregen, hebben allergische reacties gehad, waaronder levensbedreigende allergische reacties die medische behandeling vereisten, zoals bij anafylaxie. Patiënten die anafylaxieachtige symptomen hadden, hadden moeite met ademen, een gevoel van stikken, misselijkheid, zwelling rond de ogen en duizeligheid. De reacties kwamen voor binnen minuten na toediening van asfotase-alfa en kunnen voorkomen bij patiënten die asfotase-alfa meer dan één jaar hebben gebruikt. Als u één van deze symptomen opmerkt, stop dan met Strensiq en raadpleeg onmiddellijk een arts.
Als u een anafylactische reactie heeft, of een voorval met soortgelijke symptomen, zal uw arts de volgende stappen met u bespreken alsook de mogelijkheid om opnieuw met Strensiq te beginnen onder medisch toezicht. Volg altijd de instructies die uw arts u geeft.
- Tijdens de behandeling kunnen er bloedeiwitten tegen Strensiq worden aangemaakt, ook wel ‘antistoffen tegen het geneesmiddel’ genoemd. Als u merkt dat de werkzaamheid van Strensiq verminderd is, bespreek dat dan met uw arts.
- Na een aantal maanden kregen sommige patiënten die Strensiq gebruikten vetbulten of verminderd vetweefsel op sommige plaatsen op de huid (lokale lipodystrofie) op injectieplaatsen. Lees rubriek 3 zorgvuldig door, zodat u de aanbevelingen voor injecties begrijpt. Het is belangrijk om de injectie te wisselen tussen de volgende plaatsen om het risico op lipodystrofie te verminderen: buikstreek, dij of deltapier (bovenaan uw bovenarm).
- Er zijn in onderzoeken zowel bij patiënten die Strensiq gebruikten als bij patiënten die dit niet gebruikten enkele bijwerkingen gerelateerd aan de ogen gemeld (bijv. ophoping van calcium op het oog [conjunctivale en corneale calcificatie]), die waarschijnlijk verband hielden met hypofosfatasia. Neem contact op met uw arts als u problemen met uw gezichtsvermogen heeft.
- In klinisch onderzoek bij zuigelingen met hypofosfatasia is gemeld dat de botten van het hoofd van kinderen jonger dan 5 jaar in een vroeg stadium vastgroeiden (craniostenose), met en zonder gebruik van Strensiq. Neem contact op met uw arts als u een verandering opmerkt in de vorm van het hoofd van uw baby.
- Als u wordt behandeld met Strensiq kunt u een reactie op de injectieplaats ondervinden (pijn, knobbeltje, huiduitslag, verkleuring) tijdens het injecteren van het geneesmiddel of in de uren na de injectie. Als u last krijgt van een ernstige reactie op de injectieplaats, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- In onderzoeken zijn verhoogde parathyroïdhormoonspiegels en lage calciumspiegels gemeld. Daarom kan uw arts u vragen om, indien nodig, calciumsupplementen en orale vitamine D in te nemen.
- Gewichtstoename kan zich voordoen tijdens uw behandeling met Strensiq. Uw arts zal u, indien nodig, dieetadvies geven.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Strensiq nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als er bij u laboratoriumtests moeten worden uitgevoerd (bloedafname voor tests), vertel uw arts dan dat u met Strensiq wordt behandeld. Strensiq kan ervoor zorgen dat bepaalde tests foutief hogere of lagere resultaten geven.

Daarom kan het nodig zijn om een ander type test te gebruiken als u met Strensiq wordt behandeld.

Zwangerschap

Strensiq mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet het gebruik van een effectief voorbehoedsmiddel tijdens de behandeling worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Strensiq terecht kan komen in de moedermelk. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of wilt geven. Uw arts zal u dan helpen beslissen of u moet stoppen met borstvoeding of met de behandeling met Strensiq, waarbij rekening moet worden gehouden met het

voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van behandeling met Strensiq voor de moeder.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Strensiq

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met stofwisselingsziekten of botgerelateerde ziekten zal u het gebruik van Strensiq uitleggen. Na de training door de arts of gespecialiseerde verpleegkundige kunt u Strensiq thuis bij uzelf injecteren.

Dosis

- De dosis die u krijgt, is afhankelijk van uw lichaamsgewicht.
- Uw arts zal de juiste dosis berekenen. Deze dosis bestaat uit een totaal van 6 mg asfotase-alfa per kg lichaamsgewicht elke week, toegediend als een injectie van 1 mg asfotase-alfa per kg 6 maal per week of als 2 mg asfotase-alfa per kg 3 maal per week, afhankelijk van de aanbeveling van uw arts. Elke dosis wordt toegediend via een injectie onder de huid (subcutaan), (zie de doseringstabel hieronder voor meer informatie over het te injecteren volume en het type injectieflacons dat gebruikt dient te worden op basis van uw lichaamsgewicht).
- De dosering moet regelmatig aangepast worden door uw arts wanneer uw lichaamsgewicht verandert.
- Het maximale volume per injectie mag niet meer zijn dan 1 ml. Als er meer dan 1 ml nodig is, moet u meerdere injecties direct na elkaar toedienen.

Bij injectie 3 x per week

Lichaams- gewicht (kg)	Te injecteren volume	Kleurcode van de te gebruiken injectieflacon
3	0,15 ml	Donkerblauw
4	0,20 ml	Donkerblauw
5	0,25 ml	Donkerblauw
6	0,30 ml	Donkerblauw
7	0,35 ml	Oranje
8	0,40 ml	Oranje
9	0,45 ml	Oranje
10	0,50 ml	Lichtblauw
11	0,55 ml	Lichtblauw
12	0,60 ml	Lichtblauw
13	0,65 ml	Lichtblauw
14	0,70 ml	Lichtblauw
15	0,75 ml	Roze
16	0,80 ml	Roze
17	0,85 ml	Roze
18	0,90 ml	Roze
19	0,95 ml	Roze
20	1 ml	Roze
25	0,50 ml	Groen
30	0,60 ml	Groen
35	0,70 ml	Groen
40	0,80 ml	Groen

Bij injectie 6 x per week

Lichaams- gewicht (kg)	Te injecteren volume	Kleurcode van de te gebruiken injectieflacon
6	0,15 ml	Donkerblauw
7	0,18 ml	Donkerblauw
8	0,20 ml	Donkerblauw
9	0,23 ml	Donkerblauw
10	0,25 ml	Donkerblauw
11	0,28 ml	Donkerblauw
12	0,30 ml	Donkerblauw
13	0,33 ml	Oranje
14	0,35 ml	Oranje
15	0,38 ml	Oranje
16	0,40 ml	Oranje
17	0,43 ml	Oranje
18	0,45 ml	Oranje
19	0,48 ml	Lichtblauw
20	0,50 ml	Lichtblauw
25	0,63 ml	Lichtblauw
30	0,75 ml	Roze
35	0,88 ml	Roze
40	1 ml	Roze
50	0,50 ml	Groen
60	0,60 ml	Groen
70	0,70 ml	Groen
80	0,80 ml	Groen
90	0,90 ml	Groen (x2)
100	1 ml	Groen (x2)

Aanbevelingen voor de injecties

- U kunt een reactie op de injectieplaats ondervinden. Lees voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken rubriek 4 goed door, zodat u weet welke bijwerkingen kunnen optreden.
- Wanneer u regelmatig injecteert, moet de injectie telkens op een andere plaats van het lichaam worden toegediend. Dit helpt om eventuele pijn en irritatie te verminderen.
- Gebieden met flink wat onderhuids vet (dijen, armen (deltaspieren), buik en billen) zijn het meest geschikt om in te injecteren. Overleg met uw arts of verpleegkundige welke plaatsen voor u het meest geschikt zijn.

Lees voordat u Strensiq gaat injecteren de volgende instructies goed door

- Elke injectieflacon is bedoeld voor eenmalig gebruik en mag slechts eenmaal worden aangeprikt. Alleen heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing, zonder zichtbare tekenen van bederf, mag worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient onmiddellijk te worden weggegooid.

- Als u dit geneesmiddel aan uzelf toedient, zal uw arts, apotheker of verpleegkundige u laten zien hoe u de injectie moet bereiden en toedienen. U mag dit geneesmiddel alleen aan uzelf toedienen als u hiervoor een training heeft gehad en de procedure begrijpt.

Hoe injecteert u dit middel?

Stap 1: de dosis Strensiq bereiden

1. Was uw handen grondig met water en zeep.
2. Neem de ongeopende injectieflacon(s) met Strensiq 15 tot 30 minuten vóór toediening uit de koelkast om de vloeistof op kamertemperatuur te laten komen. Warm het middel op geen enkele andere manier op (bijvoorbeeld niet opwarmen in een magnetron of in heet water). Na verwijdering van de injectieflacon(s) uit de koelkast moet Strensiq binnen maximaal 3 uur gebruikt worden.
3. Verwijder de bescherm dop van de injectieflacon met Strensiq. Verwijder de plastic beschermhoes van de spuit die u gaat gebruiken.
4. Gebruik altijd een nieuwe spuit verpakt in een plastic beschermhoesje.
5. Plaats een naald met een grotere diameter (bijvoorbeeld 25G) op de lege spuit. Laat de bescherm dop erop zitten, duw de naald omlaag en draai ze met de wijzers van de klok mee op de spuit totdat ze goed vastzit.
6. Verwijder de plastic bescherm dop van de naald die nu op de spuit zit. Let erop dat u zich niet verwondt met de naald.
7. Trek de zuigerstang omhoog om evenveel lucht als uw dosis in de spuit op te zuigen.

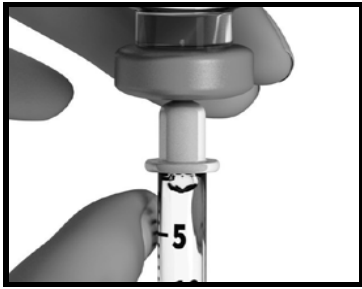
Stap 2: de Strensiq-oplossing uit de injectieflacon opzuigen



1. Houd de spuit en de injectieflacon vast, duw de naald door de steriele rubber stop in de injectieflacon.
2. Duw de zuigerstang volledig omlaag om de lucht in de injectieflacon te injecteren.



3. Keer de injectieflacon en de spuit om. Trek aan de zuigerstang om de juiste dosis in de spuit op te zuigen terwijl de naald zich in de oplossing bevindt.



4. Controleer de spuit op luchtbellens voordat u de naald uit de injectieflacon verwijdert. Als er luchtbellens aanwezig zijn in de spuit, houdt u de spuit met de naald naar boven gericht en tikt u zachtjes tegen de zijkant van de spuit totdat de luchtbellens naar boven bewegen.
5. Wanneer alle luchtbellens zich bovenaan de spuit bevinden, duwt u de zuigerstang zachtjes in om de luchtbellens uit de spuit en terug in de injectieflacon te duwen.
6. Wanneer de luchtbellens verwijderd zijn, controleert u de dosis medicatie die zich in de spuit bevindt, om er zeker van te zijn dat u de juiste hoeveelheid heeft opgezogen. Het kan zijn dat u meerdere injectieflacons moet gebruiken om de volledige hoeveelheid te verkrijgen die u nodig heeft voor de correcte dosis.

Stap 3: de naald voor injectie op de spuit plaatsen

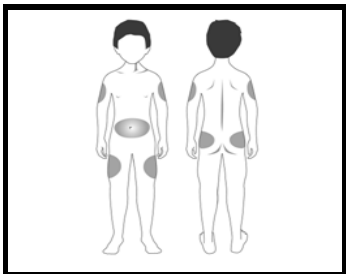
1. Verwijder de naald uit de injectieflacon en plaats de beschermdop weer over de naald.
2. Verwijder de naald met de grotere diameter door ze naar omlaag te duwen en tegen de wijzers van de klok in te draaien. Plaats de naald met de beschermdop in uw afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.
3. Plaats een naald met een kleinere diameter (bijvoorbeeld 27 of 29G) op de gevulde spuit. Laat de beschermdop erop zitten, duw de naald omlaag en draai ze met de wijzers van de klok mee op de spuit totdat ze goed vastzit. Trek de dop met een rechte beweging van de naald.
4. Houd de spuit met de naald naar boven gericht en tik met uw vinger op de cilinder van de spuit om eventuele luchtbellens te verwijderen.

Controleer visueel (op het oog) of het in de spuit opgenomen volume correct is.

Het volume per injectie mag niet groter zijn dan 1 ml. Als dat toch het geval is, moeten meerdere injecties op verschillende plaatsen worden toegediend.

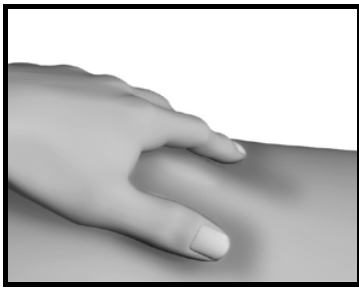
U bent nu klaar om de juiste dosis te injecteren.

Stap 4: Strensiq injecteren

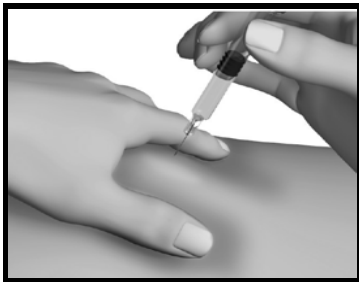


1. Kies een plek op het lichaam waar u gaat inspuiten (dijen, buik, armen (deltaspieren), billen). De meest geschikte plekken om te injecteren zijn in grijs aangeduid op de figuur hiernaast. Uw arts zal u adviseren welke plaatsen u kunt gebruiken om te injecteren.

LET OP: gebruik geen plekken waarin u een verharding of harde knobbel of pijn voelt; als u zulke plekken vindt, bespreek dit dan met uw arts.

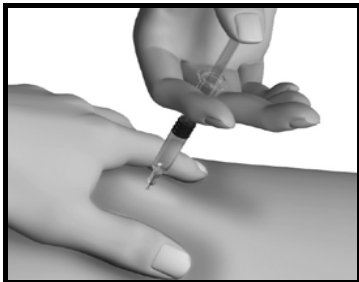


2. Knijp de huid van de gekozen injectieplaats zacht tussen uw duim en uw wijsvinger samen.



3. Houd de spuit vast als een potlood of een dartzpijltje, en steek de naald zo in de omhoogkomende huid dat hij een hoek van 45° (halverwege plat en loodrecht op de huid) tot 90° (loodrecht op de huid) maakt met het oppervlak van de huid.

Als u weinig onderhuids vet heeft, of een dunne huid, kan een hoek van 45° de beste keus zijn.



4. Blijf de huid goed vasthouden en duw de zuigerstang van de spuit langzaam en gestaag helemaal omlaag om het geneesmiddel te injecteren.
5. Verwijder de naald, laat de huidplooi los en duw een paar seconden een watje of gaasje zacht tegen de injectieplaats.

Dit helpt het afdichten van het doorgeprikte weefsel en voorkomt lekkage. Wrijf niet over de injectieplaats.

Als er een tweede injectie nodig is voor uw voorgeschreven dosis, neem dan een andere injectieflacon met Strensiq en herhaal stap 1 tot en met 4.

Stap 5: Zich ontdoen van de benodigdheden

Plaats de spuiten, injectieflacons en naalden in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal u vertellen hoe u deze afvalcontainer kunt verkrijgen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis Strensiq heeft gekregen dan de voorgeschreven dosis, neem dan contact op met uw arts voor advies.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem contact op met uw arts voor advies.

Raadpleeg voor meer informatie:



Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u niet goed weet wat de hieronder genoemde bijwerkingen zijn, vraag uw arts dan om uitleg.

De meest ernstige bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten die asfotase-alfa kregen, waren allergische reacties, waaronder levensbedreigende allergische reacties die medische behandeling vereisten, zoals bij anafylaxie. Deze bijwerking komt vaak voor [kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen]). Patiënten die deze ernstige allergische reacties ondervonden, hadden moeite met ademen, een gevoel van stikken, misselijkheid (nausea), zwelling rond de ogen en duizeligheid. De reacties kwamen voor binnen minuten na het gebruik van asfotase-alfa en kunnen voorkomen bij patiënten die asfotase-alfa meer dan één jaar hebben gebruikt. **Als u één van deze klachten opmerkt, stop dan met Strensiq en raadpleeg onmiddellijk een arts.**

Daarnaast zijn er ook andere allergische reacties (overgevoeligheid) die vaak kunnen optreden en zich kunnen voordoen als roodheid (erytheem), koorts (pyrexie), huiduitslag, jeuk (pruritus), prikkelbaarheid, misselijkheid (nausea), braken, pijn, koude rillingen, verdoofd gevoel in de mond (orale hypo-esthesie), hoofdpijn, blozen, snelle hartslag (tachycardie) en hoesten. **Als u één van deze klachten opmerkt, stop dan met Strensiq en raadpleeg onmiddellijk een arts.**

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen

Reacties op de injectieplaats, tijdens de injectie van het geneesmiddel of in de uren daarna (deze kunnen leiden tot roodheid, verkleuring, jeuk, pijn, vetbulten of verminderd vetweefsel op het oppervlak van de huid, huidhypopigmentatie en/of zwelling)

Koorts (pyrexie)

Prikkelbaarheid

Rode huid (erytheem)

Pijn in handen en voeten (pijn in extremiteit)

Blauwe plek (kneuzing)

Hoofdpijn

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

Uitgerekte huid, huidverkleuring

Misselijkheid (nausea)

Verdoofd gevoel in de mond (orale hypo-esthesie)

Pijn in de spieren (myalgie)

Litteken

Verhoogde kans op blauwe plekken

Opvliegers

Infectie van de huid op de injectieplaats (cellulitis op de injectieplaats)

Verlaagde calciumspiegels in het bloed (hypocalciëmie)

Nierstenen(nefrolithiase)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Nadat de injectieflacon geopend is, moet het product onmiddellijk worden gebruikt (binnen maximaal 3 uur op kamertemperatuur, tussen 23 °C en 27 °C).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is asfotase-alfa. Elke ml oplossing bevat 100 mg asfotase-alfa.

Elke injectieflacon met 0,8 ml oplossing (100 mg/ml) bevat 80 mg asfotase-alfa.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, monobasisch natriumfosfaat-monohydraat, dibasisch natriumfosfaat-heptahydraat, water voor injecties.

Hoe ziet Strensiq eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Strensiq wordt geleverd als een heldere, kleurloze tot lichtgele, waterige oplossing voor injectie, in injectieflacons met 0,8 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten zijn 1 of 12 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.