

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Strensiq 40 mg/ml solução injetável  
Strensiq 100 mg/ml solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Strensiq 40 mg/ml solução injetável

Cada ml de solução contém 40 mg de asfotase alfa\*.

Cada frasco para injetáveis contém 0,3 ml de solução e 12 mg de asfotase alfa (40 mg/ml).  
Cada frasco para injetáveis contém 0,45 ml de solução e 18 mg de asfotase alfa (40 mg/ml).  
Cada frasco para injetáveis contém 0,7 ml de solução e 28 mg de asfotase alfa (40 mg/ml).  
Cada frasco para injetáveis contém 1,0 ml de solução e 40 mg de asfotase alfa (40 mg/ml).

### Strensiq 100 mg/ml solução injetável

Cada ml de solução contém 100 mg de asfotase alfa\*.

Cada frasco para injetáveis contém 0,8 ml de solução e 80 mg de asfotase alfa (100 mg/ml).

\* produzida por tecnologia do ADN recombinante utilizando cultura de células de mamífero do ovário de hamster chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injeção).

Solução aquosa, límpida, ligeiramente opalescente ou opalescente, incolor a ligeiramente amarelada; pH 7,4. Podem estar presentes algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Strensiq é indicado para a terapêutica enzimática de substituição de longa duração em doentes com hipofosfatasia de início pediátrico para tratar as manifestações ósseas da doença (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças metabólicas ou ósseas.

## Posologia

O regime posológico recomendado de asfotase alfa é de 2 mg/kg de peso corporal administrado por via subcutânea três vezes por semana, ou um regime posológico de 1 mg/kg de peso corporal administrado por via subcutânea seis vezes por semana.

A dose máxima recomendada de asfotase alfa é de 6 mg/kg/semana (ver secção 5.1).

Consulte a tabela posológica seguinte para mais informações.

Peso corporal (kg)	Se injetar 3 x por semana			Se injetar 6 x por semana		
	Dose a ser injetada	Volume a ser injetado	Tipo de frasco para injetáveis utilizado para a injeção	Dose a ser injetada	Volume a ser injetado	Tipo de frasco para injetáveis utilizado para a injeção
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

### *Dose esquecida*

Caso seja esquecida uma dose de asfotase alfa, não se deve injetar uma dose a dobrar para compensar a dose esquecida.

## População especial

### *Doentes adultos*

A farmacocinética, farmacodinâmica e segurança da asfotase alfa foram estudadas em doentes com hipofosfatase com mais de 18 anos. Não são necessários ajustes posológicos em doentes adultos com hipofosfatase (HPP) de início pediátrico (ver secções 5.1 e 5.2).

### *Idosos*

A segurança e eficácia da asfotase alfa em doentes idosos não foram estabelecidas e não pode ser feita qualquer recomendação posológica específica para estes doentes.

### *Compromisso renal*

A segurança e eficácia da asfotase alfa em doentes com compromisso renal não foram avaliadas e não pode ser feita qualquer recomendação posológica específica para estes doentes.

### *Compromisso hepático*

A segurança e eficácia da asfotase alfa em doentes com compromisso hepático não foram avaliadas e não pode ser feita qualquer recomendação posológica específica para estes doentes.

## Modo de administração

Strensiq é apenas para via subcutânea. Não é indicado para injeção intravenosa ou intramuscular. O volume máximo de medicamento por injeção não deve exceder 1 ml. Se for necessário mais do que 1 ml, podem ser injetadas várias injeções ao mesmo tempo.

Strensiq deve ser administrado utilizando seringas e agulhas para injeção estéreis descartáveis. As seringas devem ter uma capacidade suficientemente pequena para que a dose prescrita possa ser extraída do frasco para injetáveis com uma precisão razoável.

Os locais de injeção devem ser alternados e cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de reações potenciais (ver secção 4.4).

Os doentes podem autoinjetar-se apenas se tiverem tido a formação adequada sobre os procedimentos de administração.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

A hipersensibilidade grave ou potencialmente fatal à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes se a hipersensibilidade não for controlável (ver secção 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo sinais e sintomas consistentes com anafilaxia, em doentes tratados com asfotase alfa (ver secção 4.8). Estes sintomas incluíram dificuldade em respirar, sensação de asfíxia, edema periorbital e tonturas. As reações ocorreram minutos após a administração subcutânea de asfotase alfa e podem ocorrer em doentes em tratamento durante mais de 1 ano. Outras reações de hipersensibilidade incluíram vômitos, náuseas, febre, cefaleias, rubor, irritabilidade, arrepios, eritema cutâneo, erupção cutânea, prurido e hipoestesia oral. Se ocorrerem estas reações, recomenda-se a descontinuação imediata do tratamento, devendo iniciar-

se tratamento médico apropriado. Devem ser seguidas as normas médicas correntes para o tratamento de emergência.

Considere os riscos e benefícios de voltar a administrar asfotase alfa a doentes individuais após a ocorrência de uma reação grave, tomando em consideração outros fatores que possam contribuir para o risco de uma reação de hipersensibilidade, como infecção coexistente e/ou a utilização de antibióticos. Se for tomada a decisão de se administrar de novo o medicamento, esta readministração deve ser realizada com supervisão médica e considerando a possibilidade de pré-medicação apropriada. Os doentes devem ser monitorizados quanto à manifestação recorrente de sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade grave.

A necessidade de supervisão nas administrações subsequentes e de tratamento de emergência para os cuidados em casa deve ser deixada ao critério do médico assistente do doente.

A hipersensibilidade grave ou potencialmente fatal é uma contraindicação à readministração do medicamento, se a hipersensibilidade não for controlável (ver secção 4.3).

### Reação à injeção

A administração de asfotase alfa pode resultar em reações no local de injeção (incluindo, entre outros, eritema, erupção cutânea, descoloração, prurido, dor, pápula, nódulo, atrofia) definidas como qualquer acontecimento adverso relacionado que ocorreu durante a injeção ou até ao fim do dia da injeção (ver secção 4.8). A alternância dos locais de injeção poderá ajudar a minimizar estas reações. A administração de Strensiq deve ser interrompida em qualquer doente que apresente reações graves à injeção e deve ser administrada terapêutica médica apropriada.

### Lipodistrofia

Foi notificada lipodistrofia localizada, incluindo lipoatrofia e lipohipertrofia, nos locais de injeção após vários meses, em doentes tratados com asfotase alfa em ensaios clínicos (ver secção 4.8). Os doentes são aconselhados a seguir a técnica de injeção apropriada e a alternar os locais de injeção (ver secção 4.2).

### Craniossinostose

Em estudos com asfotase alfa foram notificados acontecimentos adversos de craniossinostose (associados a um aumento da pressão intracraniana), incluindo agravamento de craniossinostose preexistente e ocorrência de malformação de Arnold-Chiari, em doentes com hipofosfatase com < 5 anos de idade. Os dados existentes são insuficientes para estabelecer uma relação causal entre a exposição a Strensiq e a progressão da craniossinostose. A craniossinostose, como manifestação de hipofosfatase, está documentada na literatura publicada e ocorreu em 61,3% dos doentes, entre o nascimento e os 5 anos de idade, num estudo da história natural de doentes não tratados com hipofosfatase de início infantil. A craniossinostose pode causar o aumento da pressão intracraniana. Recomenda-se a monitorização periódica (incluindo fundoscopia para deteção de sinais de papiloedema) e intervenção imediata no que respeita à pressão intracraniana aumentada em doentes com hipofosfatase com menos de 5 anos de idade.

### Calcificação ectópica

Em estudos clínicos com asfotase alfa foram notificadas calcificação oftálmica (conjuntival e corneana) e nefrocalcinose em doentes com hipofosfatase. Os dados existentes são insuficientes para estabelecer uma relação causal entre a exposição a asfotase alfa e a calcificação ectópica. A calcificação oftálmica (conjuntival e corneana) e a nefrocalcinose, como manifestações de hipofosfatase, estão documentadas na literatura publicada. A nefrocalcinose ocorreu em 51,6% dos doentes, entre o nascimento e os 5 anos de idade, num estudo da história natural de doentes não tratados com hipofosfatase de início infantil. Recomendam-se exames oftalmológicos e ecografias renais no início do tratamento e periodicamente em doentes com hipofosfatase.

### Hormona paratiroide e cálcio séricos

A concentração sérica de hormona paratiroide pode aumentar em doentes com hipofosfatasia aos quais se administrou asfotase alfa, especialmente durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Recomenda-se que os níveis séricos de hormona paratiroide e cálcio sejam monitorizados em doentes tratados com asfotase alfa. Podem ser necessários suplementos de cálcio e de vitamina D oral. Ver secção 5.1.

### Ganho de peso desproporcionado

Os doentes podem apresentar um aumento de peso desproporcionado. Recomenda-se a supervisão da dieta.

### Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com asfotase alfa. Com base na sua estrutura e farmacocinética é improvável que a asfotase alfa afete o metabolismo relacionado com o citocromo P 450.

A asfotase alfa contém um domínio catalítico de fosfatase alcalina não específica de tecidos. A administração de asfotase alfa interfere com a medição de rotina da fosfatase alcalina sérica por laboratórios hospitalares, resultando em medições da atividade da fosfatase alcalina sérica de vários milhares de unidades por litro. Os resultados da atividade da asfotase alfa não devem ser interpretados como a mesma medição da atividade da fosfatase alcalina sérica devido às diferenças nas características das enzimas.

A fosfatase alcalina (FA) é utilizada como reagente de deteção em muitos ensaios laboratoriais de rotina. Se a asfotase alfa estiver presente em amostras clínicas laboratoriais, podem ser relatados valores aberrantes.

O médico assistente deve informar o laboratório que vai analisar as amostras de que o doente está a ser tratado com medicação que afeta os níveis de FA. Podem ser considerados ensaios alternativos (i.e. que não utilizam um sistema de deteção por conjugação com a FA) em doentes tratados com Strensiq.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de asfotase alfa em mulheres grávidas é limitada. Após administração subcutânea repetida a ratinhos gestantes no intervalo de doses terapêuticas (>0,5 mg/kg), os níveis de asfotase alfa foram quantificáveis em fetos em todas as doses testadas, sugerindo o transporte transplacentar da asfotase alfa. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A asfotase alfa não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de asfotase alfa no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com asfotase alfa, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Foram realizados estudos pré-clínicos sobre fertilidade, os quais não revelaram qualquer evidência de efeito na fertilidade e no desenvolvimento embriofetal (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Strensiq sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Os dados de suporte da segurança refletem a exposição em 112 doentes com HPP perinatal/infantil (n=89), com início juvenil (n = 22), com início na idade adulta (n = 1) (idade no momento da inclusão entre 1 dia a 66,5 anos) tratados com asfotase alfa, com um intervalo de duração do tratamento entre 1 dia a 391,9 semanas [7,5 anos]. As reações adversas mais frequentes observadas foram reações no local de injeção (74%). Foi recebida notificação de alguns casos de reações anafilactoides/de hipersensibilidade.

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas com asfotase alfa são indicadas por classe de sistemas de órgãos e termo preferido utilizando a convenção de frequências do MedDRA de muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1: Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos em doentes com hipofosfatasia**

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Celulite no local de injeção
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Maior tendência para formação de equimoses
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reações anafilactoides Hipersensibilidade <sup>2</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipocalcemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
Vasculopatias	Frequentes	Afrontamentos
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Hipoestesia oral Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Eritema
	Frequentes	Descoloração da pele Afeções cutâneas (pele esticada)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor nas extremidades
	Frequentes	Mialgia
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Nefrolitíase

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reação adversa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local de injeção <sup>1</sup> Pirexia Irritabilidade
	Frequentes	Arrepios
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito frequentes	Contusão
	Frequentes	Cicatriz

<sup>1-</sup> Os termos preferidos considerados como reações no local de injeção são apresentados na secção seguinte

<sup>2-</sup> Os termos preferidos considerados como hipersensibilidade são apresentados na secção seguinte

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Reações no local de injeção

As reações no local de injeção (incluindo atrofia, abcesso, eritema, descoloração, dor, prurido, mácula, tumefação, contusão, equimose, lipodistrofia (lipoatrofia ou lipohipertrofia), induração, reação, nódulo, erupção cutânea, pápula, hematoma, inflamação, urticária, calcificação, calor, hemorragia, celulite, cicatriz, massa, extravasamento, esfoliação e vesículas no local de injeção) são as reações adversas mais frequentes observadas em cerca de 74% dos doentes em estudos clínicos. A maioria das reações no local de injeção foram ligeiras e autolimitantes e a maioria (>99%) foi notificada como sendo não grave. No contexto dos ensaios clínicos, a maioria dos doentes que apresentaram reação no local de injeção, teve a primeira ocorrência nas primeiras 12 semanas de tratamento com asfotase alfa, e alguns doentes continuaram a ter reações no local de injeção até 1 ou mais anos após ter sido iniciada a administração de asfotase alfa.

Um doente abandonou o ensaio devido a hipersensibilidade no local de injeção.

#### Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade incluem eritema/rubor, pirexia/febre, erupção cutânea, prurido, irritabilidade, náuseas, vômitos, dores, rigidez/arrepios, hipoestesia oral, cefaleias, afrontamentos, taquicardia, tosse e sinais e sintomas consistentes com anafilaxia (ver secção 4.4). Também foram recebidas notificações de alguns casos de reação anafilactoide/de hipersensibilidade e os mesmos foram associados a sinais e sintomas de dificuldade respiratória, sensação de asfixia, edema periorbital e tonturas.

#### Imunogenicidade

Existe um potencial para imunogenicidade. Em 109 doentes com hipofosfatasia incluídos nos estudos clínicos e que têm dados disponíveis após o início do ensaio em relação aos anticorpos, 97/109 (89.0%) testaram positivos para anticorpos anti-medimento em qualquer dado momento após iniciarem o tratamento com Strensiq. Destes 97 doentes, 55 (56,7%) também tinham presentes anticorpos neutralizantes num determinado momento após o início do tratamento. A resposta de anticorpos (com ou sem a presença de anticorpos neutralizantes) apresentou uma natureza variável em função do tempo. Nos ensaios clínicos não se demonstrou que o desenvolvimento de anticorpos afetasse a eficácia ou a segurança clínicas (ver secção 5.2). Dados obtidos de casos pós-comercialização sugerem que o desenvolvimento de anticorpos pode afetar a eficácia clínica.

Nos ensaios clínicos não se observaram tendências nos acontecimentos adversos com base no estado de anticorpos. Alguns doentes confirmados positivos para anticorpos anti-medimento (AcFx) tiveram reações no local de injeção (RLIs) e/ou de hipersensibilidade, contudo, não se verificou qualquer tendência consistente na frequência destas reações ao longo do tempo, entre os doentes que foram sempre positivos para AcFx e para aqueles que foram sempre negativos para AcFx.



#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

### **4.9 Sobredosagem**

A experiência com a sobredosagem com asfotase alfa é limitada. A dose máxima de asfotase alfa utilizada nos estudos clínicos é de 28 mg/kg/semana. Não se observou toxicidade relacionada com a dose ou alteração do perfil de segurança em estudos clínicos. Por conseguinte, não foi determinado nenhum nível para uma sobredosagem. Para o tratamento de reações adversas, ver secções 4.4 e 4.8.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o trato digestivo e o metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB13

A asfotase alfa é uma proteína de fusão recombinante humana, a fosfatase alcalina não específica de tecidos-Fc-deca-aspartato, que é expressa numa linha celular do ovário de hamster chinês produzida por engenharia. A asfotase alfa é uma glicoproteína solúvel constituída por duas cadeias polipeptídicas idênticas, tendo cada uma 726 aminoácidos produzidos a partir (i) do domínio catalítico da fosfatase alcalina não específica de tecidos humanos, (ii) do domínio Fc da imunoglobulina humana G1 e (iii) de um domínio peptídico deca-aspartato.

#### Hipofosfatasia

A hipofosfatasia é uma doença genética rara, grave e potencialmente fatal, causada por uma ou mais mutações relacionadas com a perda de função no gene que codifica a fosfatase alcalina não específica de tecidos. A hipofosfatasia está associada a várias manifestações ósseas incluindo raquitismo / osteomalácia, alteração do metabolismo do cálcio e do fósforo, perturbação do crescimento e da mobilidade, compromisso respiratório que pode exigir ventilação, e convulsões que respondem à vitamina B6.

#### Mecanismo de ação

A asfotase alfa, uma proteína de fusão recombinante humana, a fosfatase alcalina não específica de tecidos-Fc-deca-aspartato com atividade enzimática, promove a mineralização do esqueleto em doentes com hipofosfatasia.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Estudo ENB-006-09/ENB-008-10*

O estudo ENB-006-09/ENB-008-10 foi um estudo aberto, aleatorizado. Foram incluídos 13 doentes, 12 completaram e 1 descontinuou (descontinuação no início do estudo devido a uma cirurgia eletiva para a escoliose anteriormente planeada). Ao completarem o estudo, os doentes tinham recebido uma mediana de mais de 76 meses (6,3 anos) de tratamento (1 a 79 meses). Cinco doentes apresentaram sintomas de hipofosfatasia antes dos 6 meses de idade e 8 doentes apresentaram-na depois dos 6 meses de idade. A idade de inclusão no estudo variou entre 6 e 12 anos de idade e variou entre 10 e 18 anos de idade aquando da conclusão, com 9 doentes que fizeram 13 e 17 anos de idade durante o estudo. O estudo utilizou controlos históricos dos mesmos centros dos doentes que foram tratados com asfotase alfa e que tinham sido submetidos a um protocolo semelhante de tratamento clínico.

### *Os efeitos da asfotase alfa no aspeto das radiografias*

Radiologistas devidamente formados avaliaram radiografias, obtidas antes e após o início do estudo, dos pulsos e joelhos de doentes que apresentavam os seguintes sinais: alargamento fisário aparente, dilatação metafisária, irregularidade da zona provisória de calcificação, radiolúcências metafisárias, esclerose meta-diafisária, osteopenia, calcificação tipo “pipoca” nas metadiáfises, desmineralização das metáfises distais, bandas transversais radiolucidas subfisárias e línguas radiolucidas. As alterações radiográficas em relação ao início do estudo foram depois classificadas utilizando a escala de classificação da Impressão Global Radiográfica da Alteração como: -3=agravamento grave, -2=agravamento moderado, -1=agravamento mínimo, 0=sem alterações, +1=cura mínima, +2=cura substancial, +3=cura completa ou quase completa. A maior parte dos doentes tratados com asfotase alfa passaram para pontuações de +2 e +3 durante os primeiros 6 meses de exposição e esta alteração manteve-se com a continuação do tratamento. Os controlos históricos não apresentaram alterações com o decorrer do tempo.

### *Biopsia óssea*

Administrou-se tetraciclina para marcação óssea em dois ciclos de 3 dias de tratamento (separados por um intervalo de 14 dias) antes da aquisição da biopsia óssea. Obtiveram-se biopsias ósseas transilíacas utilizando um procedimento normalizado. As análises histológicas das biopsias usaram o *software* Osteomeasure (Osteometrics, EUA). A nomenclatura, símbolos e unidades seguiram as recomendações da *American Society for Bone and Mineral Research* (Sociedade Americana de Investigação Óssea e Minerais). Em 10 doentes do conjunto segundo o protocolo (exclui os doentes medicados com vitamina D oral entre o início do estudo e a semana 24) que foram submetidos a biopsia óssea transilíaca antes e após a administração de asfotase alfa:

- a espessura osteoide média (DP) foi de 12,8 (3,5)  $\mu\text{m}$  no início do estudo e de 9,5 (5,1)  $\mu\text{m}$  na semana 24
- o volume osteoide / volume ósseo médio (DP) foi de 11,8 (5,9)% no início do estudo e de 8,6 (7,2)% na semana 24
- o intervalo de mineralização médio (DP) foi de 93 (70) dias no início do estudo e de 119 (225) dias na semana 24

### *Crescimento*

A altura, peso e circunferência do crânio foram marcados em gráficos de crescimento (séries de curvas de percentis que ilustram a distribuição) que estão disponíveis nos *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros de Controlo e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos. Estes dados de referência foram extraídos de uma amostra representativa de crianças saudáveis e não são específicos para crianças com necessidades especiais em termos de cuidados de saúde: foram utilizados devido à ausência de gráficos de crescimento em crianças com hipofosfatasia.

Nos doentes tratados com asfotase alfa: 11/13 doentes apresentaram uma recuperação aparente e persistente do ganho de altura como demonstrado pela mudança com o tempo para um percentil mais alto nos gráficos de crescimento do CDC; 1/13 doentes não apresentaram uma recuperação aparente do ganho de altura e 1 doente não tinha dados suficientes para permitir uma decisão. O progresso através dos estádios de Tanner pareceu apropriado.

No período de tempo de observação dos controlos históricos: 1/16 doentes apresentou uma recuperação aparente do ganho de altura, 12/16 doentes não apresentaram uma recuperação aparente do ganho de altura e os dados não foram conclusivos em 3/16 doentes.

Alguns doentes necessitaram de suplementos de vitamina D oral durante o estudo (ver secções 4.4 e 4.8).

### *Estudo ENB-002-08/ENB-003-08*

O estudo ENB-002-08/ENB-003-08 foi um estudo aberto, não aleatorizado, não controlado. Foram incluídos 11 doentes no estudo inicial e 10 doentes foram incluídos no estudo de extensão, tendo 9 doentes completado o estudo de extensão. No final do estudo, os doentes tinham recebido uma mediana superior a 79 meses (6,6 anos) de tratamento (1 a > 84 meses). O início da hipofosfatasia

ocorreu antes dos 6 meses em todos os doentes. A idade aquando do início do tratamento no estudo variou entre 0,5 a 35 meses de idade.

7/11 doentes do conjunto completo de análise atingiram pontuações pela escala de Impressão Global Radiográfica da Alteração de +2 na Semana 24 em comparação com as radiografias iniciais. A melhoria na gravidade do raquitismo manteve-se durante, pelo menos, 72 meses de tratamento de seguimento (incluindo, pelo menos, 84 meses em 4 doentes), conforme medida pela RGI C.

5/11 indivíduos apresentaram uma recuperação aparente do ganho de altura. Na última avaliação (n = 10, 9 dos quais receberam, pelo menos, 72 meses de tratamento), as melhorias na mediana da pontuação Z em relação ao início do estudo foram de 1,93 para o comprimento/altura e de 2,43 para o peso. A flutuação do ganho de altura foi aparente e pode refletir a doença mais grave e a taxa mais elevada de morbilidade nestes doentes mais jovens.

#### Estudo ENB-010-10

O estudo ENB-010-10 consistiu num estudo aberto, controlado em 69 doentes, com idades entre 1 dia e 72 meses, com HPP de início perinatal/infantil. A idade média aquando do aparecimento dos sinais/sintomas foi de 1,49 meses. Os doentes receberam STRENSIQ 6 mg/kg por semana durante as primeiras 4 semanas. Todos os doentes iniciaram o estudo com uma dose de asfotase alfa de 6 mg/kg por semana. A dose de asfotase alfa foi aumentada em 11 doentes durante o estudo. Destes 11 doentes, 9 doentes tiveram as suas doses aumentadas especificamente para melhorar a resposta clínica. Trinta e oito doentes foram tratados durante, pelo menos, 2 anos (24 meses) e 6 doentes foram tratados durante, pelo menos, 5 anos (60 meses).

Na semana 48, 50/69 (72,5%) doentes do conjunto completo de análise atingiram pontuações na escala de Impressão Global Radiográfica da Alteração (RGC-I)  $\geq 2$ , e foram considerados respondedores. As melhorias na RGI-C mediana mantiveram-se durante o decorrer do tratamento, tendo variado entre 0,9 e 302,3 semanas, mesmo se um número menor de doentes tivesse sido seguido após a semana 96 (um total de 29 doentes foram seguidos após a semana 96 e  $\leq 8$  doentes após a semana 192).

Elaborou-se um gráfico de crescimento (uma série de curvas de percentis que ilustram a distribuição) com a altura, peso e circunferência da cabeça disponibilizados pelo Centro para Controlo e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention* [CDC]) dos EUA. Um total de 24/69 (35%) doentes apresentaram um ganho aparente de recuperação da altura e 32/69 (46%) doentes apresentaram um ganho aparente de recuperação do peso demonstrado pelo movimento ao longo do tempo para um percentil mais elevado nos gráficos de crescimento do CDC. 40/69 doentes e 32/69 doentes não demonstraram um ganho aparente de recuperação da altura e do peso, respetivamente. Quatro doentes não tinham dados suficientes para permitir qualquer conclusão e não foi possível determinar com certeza em 1 doente.

#### Estudo ENB-009-10

O estudo ENB-009-10 foi um estudo aberto, aleatorizado. Os doentes foram aleatoriamente alocados a um grupo de tratamento para o período de tratamento principal. Foram incluídos 19 doentes, 14 completaram e 5 doentes descontinuaram. Ao completarem o estudo, os doentes tinham recebido uma mediana de mais de 60 meses de tratamento (24 a 68 meses). O início da hipofosfatase ocorreu antes dos 6 meses em 4 doentes, entre os 6 meses e os 17 anos em 14 doentes, e depois dos 18 anos em 1 doente. A idade de inclusão variou entre 13 e 66 anos e variou entre 17 e 72 anos aquando da conclusão do estudo.

Neste estudo, os doentes adolescentes (e adultos) não apresentaram ganho de altura aparente.

Os doentes foram submetidos a biopsia óssea transilíaca como parte de um grupo de controlo ou antes e após exposição à asfotase alfa:

- grupo de controlo, padrão de cuidados (5 doentes avaliáveis): o intervalo de mineralização médio (DP) foi de 226 (248) dias no início do estudo e de 304 (211) dias na semana 24
- grupo de 0,3 mg/kg/dia de asfotase alfa (4 doentes avaliáveis): o intervalo de mineralização médio (DP) foi de 1.236 (1.468) dias no início do estudo e de 328 (200) dias na semana 48
- grupo de 0,5 mg/kg/dia de asfotase alfa (5 doentes avaliáveis): o intervalo de mineralização médio (DP) foi de 257 (146) dias no início do estudo e de 130 (142) dias na semana 48

Após aproximadamente 48 semanas todos os doentes foram ajustados para a dose recomendada de 1,0 mg/kg/dia.

#### *Apoio ventilatório*

Nos estudos ENB-002-08/ENB-003-08 (11 doentes) e ENB-010-10 (69 doentes), em que ambos foram estudos abertos, não aleatorizados, não controlados, de doentes com 0,1 a 312 semanas de idade no início. Sessenta e nove (69) doentes concluíram os estudos e 11 descontinuaram. Os doentes receberam uma mediana de duração de tratamento de 27,6 meses (intervalo de 1 dia a 90 meses).

Vinte e nove (29) em 80 doentes necessitaram de apoio ventilatório no início:

- 16 doentes necessitaram de apoio ventilatório invasivo (intubação ou traqueostomia) no início (um foi submetido a um período breve de ventilação não invasiva no início antes da mudança).
  - 7 doentes foram retirados gradualmente da ventilação invasiva (período de tempo em ventilação entre 12 e 168 semanas), 4 doentes não tinham qualquer apoio ventilatório e 3 doentes estavam a receber apoio ventilatório não invasivo. Cinco dos 7 doentes atingiram uma pontuação pela escala de Impressão Global Radiográfica da Alteração (RGI-C)  $\geq 2$
  - 5 doentes continuaram com apoio ventilatório invasivo, 4 deles com uma pontuação pela escala de RGI-C  $\leq 2$
  - 3 doentes morreram durante o apoio ventilatório
  - 1 doente retirou o consentimento
- 13 doentes necessitaram de apoio ventilatório não invasivo no início.
  - 10 doentes foram retirados gradualmente de qualquer tipo de apoio ventilatório (período de tempo em ventilação entre 3 e 216 semanas). Nove (9) em 10 doentes atingiram uma pontuação pela RGI-C  $\geq 2$ , apenas 1 teve uma RGI-C  $< 2$ .
  - 2 doentes necessitaram de apoio ventilatório invasivo e 1 doente continuou com apoio ventilatório não invasivo, os 3 doentes morreram com uma pontuação pela escala de RGI-C  $< 2$ .

Os antecedentes naturais de doentes com hipofosfatasia de início infantil não tratada sugerem uma mortalidade elevada se for necessária ventilação.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da asfotase alfa foi avaliada num estudo, com doses crescentes, aberto, multicêntrico, com a duração de um mês em adultos com hipofosfatasia. A coorte 1 (n = 3) do estudo foi medicada com asfotase alfa na dose de 3 mg/kg por via intravenosa na primeira semana, seguida de 3 doses de 1 mg/kg por via subcutânea, em intervalos semanais desde a semana 2 até à semana 4. A coorte 2 (n = 3) foi medicada com asfotase alfa na dose de 3 mg/kg por via intravenosa na primeira semana, seguida de 3 doses de 2 mg/kg por via subcutânea, em intervalos semanais desde a semana 2 até à semana 4. Após a dose de 3 mg/kg por perfusão intravenosa durante 1,08 horas, o tempo mediano (T<sub>max</sub>) variou entre 1,25 e 1,50 horas e a C<sub>max</sub> (DP) média variou entre 42694 (8443) e 46890 (6635) U/l nas coortes estudadas. A biodisponibilidade absoluta após a primeira e a terceira administração subcutânea variou entre 45,8 e 98,4% com um T<sub>max</sub> mediano variando entre 24,2 e 48,1 horas. Após a administração subcutânea semanal de 1 mg/kg na Coorte 1, a AUC (DP) média no intervalo entre administrações (AUC<sub>τ</sub>) foi de 66034 (19241) e de 40444 (N = 1) U\*h/l, respetivamente após a primeira e a terceira dose. Após a administração subcutânea semanal de 2 mg/kg na Coorte 2, a AUC<sub>τ</sub> (DP) média foi de 138595 (6958) e de 136109 (41875), respetivamente após a primeira e a terceira dose.

Os dados farmacocinéticos de todos os ensaios clínicos com asfotase alfa foram analisados utilizando métodos de farmacocinética populacional. As variáveis farmacocinéticas caracterizadas pela análise da farmacocinética populacional representam a população global de doentes com hipofosfatase com um intervalo de idades de 1 dia a 66 anos, doses subcutâneas até 28 mg/kg/semana e uma série de coortes com diferentes inícios da doença. Vinte e cinco por cento (15 num total de 60) da população global de doentes eram adultos (>18 anos) no início do estudo. A biodisponibilidade absoluta e a velocidade de absorção após a administração subcutânea foram estimadas, respetivamente, em 0,602 (IC 95%: 0,567; 0,638) ou 60,2% e 0,572 (IC 95%: 0,338; 0,967)/dia ou 57,2%. As estimativas dos volumes de distribuição central e periférico num doente com um peso corporal de 70 kg (e IC 95%) foram respetivamente de 5,66 (2,76; 11,6) l e 44,8 (33,2, 60,5) l. As estimativas das depurações central e periférica num doente com um peso corporal de 70 kg (e IC 95%) foram respetivamente de 15,8 (13,2; 18,9) l/dia e 51,9 (44,0, 61,2) l/dia. Os fatores extrínsecos que afetaram as exposições farmacocinéticas da asfotase alfa foram a atividade específica da formulação e o teor total em ácido siálico. A semivida de eliminação média  $\pm$  DP após administração subcutânea foi de  $2,28 \pm 0,58$  dias. Em doentes adultos com HPP de início pediátrico, a farmacocinética da asfotase alfa em doses de 0,5 mg/kg, 2 mg/kg e 3 mg/kg administradas três vezes por semana foi consistente com a observada em doentes pediátricos com HPP de início pediátrico e, como tal, deu suporte à dose aprovada de 6 mg/kg por semana no tratamento de doentes adultos com HPP de início pediátrico.

### Linearidade/não linearidade

Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, concluiu-se que a asfotase alfa apresenta uma farmacocinética linear até doses subcutâneas de 28 mg/kg/semana. O modelo identificou que o peso corporal afetava os parâmetros da depuração e do volume de distribuição da asfotase alfa. Prevê-se que as exposições farmacocinéticas aumentem com o peso corporal. O impacto da imunogenicidade na farmacocinética da asfotase alfa variou com o tempo devido à natureza variável da imunogenicidade em função do tempo e estimou-se que, de um modo geral, diminuía as exposições farmacocinéticas em menos de 20%.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em ensaios não clínicos de segurança em ratos, não se observaram efeitos adversos específicos de sistema orgânico com qualquer dose ou via de administração.

Reações agudas à injeção dependentes da dose e do tempo que foram transitórias e autolimitantes foram observadas em ratos em doses de 1 a 180 mg/kg administradas por via intravenosa.

Observaram-se calcificações ectópicas e reações no local de injeção em macacos quando a asfotase alfa foi administrada por via subcutânea com doses diárias até 10 mg/kg durante 26 semanas. Estes efeitos limitaram-se aos locais de injeção e foram parcial ou completamente reversíveis. Não houve qualquer evidência de calcificação ectópica observada nos outros tecidos examinados.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. Contudo, em coelhas gestantes às quais se administraram doses intravenosas até 50 mg/kg/dia de asfotase alfa, foram detetados anticorpos anti-medicação em até 75% dos animais o que poderá afetar a deteção de toxicidade reprodutiva.

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial genotóxico e carcinogénico da asfotase alfa.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado  
Fosfato de sódio monobásico mono-hidratado  
Água para preparações injetáveis

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

30 meses

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada até 3 horas a uma temperatura entre 23°C e 27°C).

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C –8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com uma rolha (borracha butílica) e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho (polipropileno) de destacar.

### Strensiq 40 mg/ml solução injetável

Os volumes pós-enchimento dos frascos para injetáveis são: 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml e 1,0 ml

### Strensiq 100 mg/ml solução injetável

Os volumes pós-enchimento dos frascos para injetáveis são: 0,8 ml

Apresentações: de 1 ou 12 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a utilização única e deve ser perfurado apenas uma vez. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Strensiq deve ser administrado utilizando seringas e agulhas para injeção estéreis descartáveis. As seringas devem ter uma capacidade suficientemente pequena para que a dose prescrita possa ser extraída do frasco para injetáveis com precisão razoável. Deve ser utilizada uma técnica estéril.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Strensiq 40 mg/ml solução injetável

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 solução injetável

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 28 de agosto de 2015  
Data da última renovação: 28 de abril de 2020

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**



**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza Biologics  
101 International Drive  
Pease International Tradeport  
03801 Portsmouth  
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Strensiq em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do programa educacional,

incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional destina-se a dar instruções aos doentes e prestadores de cuidados sobre as técnicas de administração correta para abordar os riscos de erros de medicação e reações no local de injeção, assim como aquelas relacionadas com a injeção, incluindo hipersensibilidade.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde Strensiq é comercializado, todos os doentes/pais ou prestadores de cuidados que poderão utilizar Strensiq recebem o seguinte pacote educacional:

- Guia para a auto-injeção destinado a doentes
- Guia para a injeção destinado a pais ou prestadores de cuidados com doentes em idade infantil

Os materiais educativos para os doentes e prestadores de cuidados deverão conter as seguintes mensagens chave:

- Advertências e precauções sobre o risco potencial de erros de medicação e sobre reações no local de injeção associados à utilização de Strensiq
- Foram observadas reações de hipersensibilidade em doentes tratados com Strensiq, incluindo uma descrição de sinais e sintomas
- Instruções sobre a dose correta a ser administrada
- Instrução sobre como é escolhido o local de injeção e como é efetuada e registada a injeção
- Descrição detalhada sobre como é injetado Strensiq utilizando técnicas assépticas
- Informação sobre a gestão da cadeia de frio para Strensiq durante a conservação e em caso de viagem
- Informação sobre a comunicação de efeitos indesejáveis

#### **E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado em circunstâncias excecionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá estabelecer um registo observacional, longitudinal, prospetivo, a longo prazo de doentes com hipofosfatasia (HPP) para recolher informações sobre a epidemiologia da doença, incluindo resultados clínicos e qualidade de vida e para avaliar os dados de segurança e eficácia em doentes tratados com Strensiq.	Anualmente com reavaliação anual

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR 40 mg/ml**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Strensiq 40 mg/ml solução injetável  
asfotase alfa

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de solução contém 40 mg de asfotase alfa.  
Cada frasco para injetáveis contém 12 mg de asfotase alfa (12 mg/0,3 ml).  
Cada frasco para injetáveis contém 18 mg de asfotase alfa (18 mg/0,45 ml).  
Cada frasco para injetáveis contém 28 mg de asfotase alfa (28 mg/0,7 ml).  
Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de asfotase alfa (40 mg/1 ml).

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lista dos excipientes: Cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, água para preparações injetáveis.

Ver o folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 frasco para injetáveis de 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml

12 frascos para injetáveis de 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM 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. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS 40 mg/ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Strensiq 40 mg/ml injeção  
Strensiq 40 mg/ml injeção  
Strensiq 40 mg/ml injeção  
Strensiq 40 mg/ml injeção  
asfotase alfa  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

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



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR 100 mg/ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Strensiq 100 mg/ml solução injetável  
asfotase alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de solução contém 100 mg de asfotase alfa.  
Cada frasco para injetáveis contém 80 mg de asfotase alfa (80 mg/0,8 ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lista dos excipientes: Cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, água para preparações injetáveis.

Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 frasco para injetáveis de 0,8 ml

12 frascos para injetáveis de 0,8 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS 100 mg/ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Strensiq 100 mg/ml injeção  
asfotase alfa  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

80 mg/0,8 ml

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Strensiq 40 mg/ml solução injetável**  
**(12 mg/0,3 ml 18 mg/0,45 ml 28 mg/0,7 ml 40 mg/1 ml)**  
asfotase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Strensiq e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Strensiq
3. Como utilizar Strensiq
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Strensiq
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Strensiq e para que é utilizado**

##### **O que é Strensiq**

Strensiq é um medicamento utilizado para tratar a doença hereditária hipofosfatasia que teve início na infância. Contém a substância ativa asfotase alfa.

##### **O que é a hipofosfatasia**

Os doentes com hipofosfatasia têm níveis baixos de uma enzima chamada fosfatase alcalina que é importante para várias funções do organismo, incluindo o endurecimento adequado dos ossos e dos dentes. Os doentes têm problemas com o crescimento e resistência dos ossos, que podem causar a fratura dos ossos, dor nos ossos e dificuldade em andar, assim como dificuldades com a respiração e um risco de convulsões (crises convulsivas).

##### **Para que é utilizado Strensiq**

A substância ativa em Strensiq pode substituir a enzima que falta (fosfatase alcalina) na hipofosfatasia. É utilizada para o tratamento de substituição da enzima de longa duração para controlar os sintomas.

##### **Quais foram os benefícios de Strensiq demonstrados em ensaios clínicos**

Strensiq demonstrou benefícios para a mineralização do esqueleto e crescimento dos doentes.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Strensiq**

##### **Não utilize Strensiq**

Se tem alergia grave à asfotase alfa (ver a secção ‘Advertências e precauções’ a seguir) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Strensiq.

- Observaram-se reações alérgicas em doentes aos quais se administrou asfotase alfa, incluindo reações alérgicas potencialmente fatais que requerem tratamento médico semelhantes à anafilaxia. Os doentes que apresentaram sintomas semelhantes à anafilaxia tinham dificuldade em respirar, sensação de asfixia, náuseas, inchaço em redor dos olhos e tonturas. As reações ocorreram minutos após tomarem asfotase alfa e podem ocorrer em doentes a tomar asfotase alfa durante mais de um ano. Se tiver qualquer um destes sintomas, pare imediatamente de tomar Strensiq e consulte um médico.
- Caso sofra uma reação anafilática ou outro acontecimento com sintomas semelhantes, o seu médico discutirá consigo as etapas seguintes e a possibilidade de reiniciar a administração de Strensiq com supervisão médica. Siga sempre as instruções do seu médico.
- O desenvolvimento de proteínas no sangue contra Strensiq, também designadas por anticorpos anti-medicação, pode ocorrer durante o tratamento. Informe o seu médico se tiver uma diminuição da eficácia com Strensiq.
- Foram comunicados nódulos de gordura ou diminuição do tecido gordo na superfície da pele (lipodistrofia localizada) nos locais de injeção após vários meses, em doentes a utilizarem Strensiq. Leia cuidadosamente a secção 3 para tomar conhecimento das recomendações de injeção. É importante alternar a injeção entre os seguintes locais, por forma a reduzir o risco de lipodistrofia: zona abdominal, coxa ou deltoide.
- Em estudos foram notificados alguns efeitos indesejáveis relacionados com os olhos (p. ex., acumulação de cálcio nos olhos [calcificação conjuntival ou corneana]), tanto em doentes que utilizavam Strensiq como em doentes que não o utilizavam, provavelmente associados à hipofosfatasia. Fale com o seu médico no caso de perturbações da visão.
- Foi notificada a fusão precoce dos ossos da cabeça (craniossinostose) em crianças com menos de 5 anos de idade em ensaios clínicos de crianças com hipofosfatasia, com e sem a utilização de Strensiq. Informe o seu médico se detetar qualquer alteração na forma da cabeça do seu bebé.
- Se está a ser tratado com Strensiq, pode ter uma reação no local da injeção (dor, nódulo, erupção na pele, alteração da cor da pele) durante a injeção do medicamento ou nas horas que se seguem à injeção. Se tiver qualquer reação grave no local de injeção, informe imediatamente o seu médico.
- Foi notificado um aumento da concentração da hormona paratiroide e níveis baixos de cálcio em estudos. Como consequência, o seu médico poderá pedir-lhe para tomar suplementos de cálcio e de vitamina D oral, se necessário.
- Pode ocorrer um ganho de peso durante o seu tratamento com Strensiq. O seu médico dar-lhe-á conselhos dietéticos, se necessário.

## **Outros medicamentos e Strensiq**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

Se tiver de ser submetido a análises laboratoriais (tirar sangue para análise), informe o seu médico de que está a ser tratado com Strensiq. Strensiq pode fazer com que algumas análises revelem resultados erradamente elevados ou baixos. Por conseguinte, poderá ser necessário utilizar outro tipo de análise se estiver a ser tratado com Strensiq.

## **Gravidez**

Strensiq não deve ser utilizado durante a gravidez. A utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento deve ser considerada em mulheres que podem engravidar.

## **Amamentação**

Não se sabe se Strensiq pode passar para o leite humano. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deve parar a amamentação ou se deve parar de tomar Strensiq, tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Strensiq para a mãe.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é de se prever que este medicamento tenha efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Strensiq**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Strensiq**

Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. A maneira como deve utilizar Strensiq ser-lhe-á explicada por um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças metabólicas ou relacionadas com os ossos. Após receber a formação dada pelo médico ou por um enfermeiro especializado, pode injetar Strensiq a si próprio em casa.

### **Dose**

- A dose que lhe é administrada baseia-se no seu peso.
- A dose correta será calculada pelo seu médico e consiste num total de 6 mg de asfotase alfa por kg de peso corporal todas as semanas, administrada na forma de uma injeção de 1 mg/kg de asfotase alfa 6 vezes por semana ou de 2 mg/kg de asfotase alfa 3 vezes por semana, de acordo com a recomendação do seu médico. Cada dose será administrada por injeção sob a pele (subcutânea), (veja a tabela posológica seguinte para obter informações detalhadas sobre o volume a ser injetado e o tipo de frasco para injetáveis a ser utilizado, com base no seu peso).
- As doses terão de ser ajustadas regularmente pelo seu médico, de acordo com as mudanças do peso corporal.
- O volume máximo por injeção não deve exceder 1 ml. Se for necessário mais do que 1 ml, terá de dar várias injeções imediatamente uma após a outra.



### Se injetar 3 vezes por semana

Peso corporal (kg)	Volume a ser injetado	Código da cor do frasco para injetáveis a ser utilizado
3	0,15 ml	Azul escuro
4	0,20 ml	Azul escuro
5	0,25 ml	Azul escuro
6	0,30 ml	Azul escuro
7	0,35 ml	Laranja
8	0,40 ml	Laranja
9	0,45 ml	Laranja
10	0,50 ml	Azul claro
11	0,55 ml	Azul claro
12	0,60 ml	Azul claro
13	0,65 ml	Azul claro
14	0,70 ml	Azul claro
15	0,75 ml	Cor-de-rosa
16	0,80 ml	Cor-de-rosa
17	0,85 ml	Cor-de-rosa
18	0,90 ml	Cor-de-rosa
19	0,95 ml	Cor-de-rosa
20	1 ml	Cor-de-rosa
25	0,50 ml	Verde
30	0,60 ml	Verde
35	0,70 ml	Verde
40	0,80 ml	Verde

### Se injetar 6 vezes por semana

Peso corporal (kg)	Volume a ser injetado	Código da cor do frasco para injetáveis a ser utilizado
6	0,15 ml	Azul escuro
7	0,18 ml	Azul escuro
8	0,20 ml	Azul escuro
9	0,23 ml	Azul escuro
10	0,25 ml	Azul escuro
11	0,28 ml	Azul escuro
12	0,30 ml	Azul escuro
13	0,33 ml	Laranja
14	0,35 ml	Laranja
15	0,38 ml	Laranja
16	0,40 ml	Laranja
17	0,43 ml	Laranja
18	0,45 ml	Laranja
19	0,48 ml	Azul claro
20	0,50 ml	Azul claro
25	0,63 ml	Azul claro
30	0,75 ml	Cor-de-rosa
35	0,88 ml	Cor-de-rosa
40	1 ml	Cor-de-rosa
50	0,50 ml	Verde
60	0,60 ml	Verde
70	0,70 ml	Verde
80	0,80 ml	Verde
90	0,90 ml	Verde (x2)
100	1 ml	Verde (x2)

#### Recomendações para a injeção

- Pode ter uma reação no local de injeção. Leia atentamente a secção 4 para saber quais os efeitos indesejáveis que podem ocorrer antes de utilizar este medicamento.
- Quando começar a injetar com regularidade, o local de injeção deve ser alternado entre diferentes zonas do corpo para ajudar a diminuir a dor e a irritação
- As regiões com maior quantidade de gordura por baixo da pele (coxas, braços [deltoides], abdómen e nádegas) são as regiões mais adequadas para injetar. Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre quais os melhores locais para si.

#### Antes de injetar Strensiq, leia atentamente as seguintes instruções

- Cada frasco para injetáveis é para utilização única e só deve ser perfurado uma vez. O líquido de Strensiq deve parecer límpido, ligeiramente opalescente ou opalescente, incolor a ligeiramente amarelo e pode conter algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas. Não utilizar se o líquido estiver descolorado ou se contiver quaisquer grumos ou partículas grandes, devendo utilizar um frasco para injetáveis novo. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

- Se injetar este medicamento a si próprio, ser-lhe-á indicado como preparar e injetar o medicamento pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Não injete este medicamento a si próprio, a menos que tenha recebido formação e compreenda o procedimento.

## Como injetar Strensiq

### Passo 1: Preparar a dose de Strensiq

1. Lave muito bem as mãos com água e sabão.
2. Retire o(s) frasco(s) para injetáveis por abrir de Strensiq do frigorífico 15 a 30 minutos antes de injetar, de modo a permitir que o líquido atinja a temperatura ambiente. Não aqueça Strensiq de qualquer outro modo (por exemplo, não aqueça num microondas ou em água quente). Depois de retirar o(s) frasco(s) para injetáveis do frigorífico, Strensiq deve ser utilizado no período máximo de 3 horas.
3. Retire a tampa protetora do(s) frasco(s) para injetáveis de Strensiq. Retire o plástico de proteção da seringa que vai ser utilizada.
4. Utilize sempre uma seringa nova que esteja dentro de um plástico de proteção.
5. Coloque uma agulha de calibre maior (p. ex., 25G) na seringa vazia e, com a tampa protetora em posição, pressione para baixo e rode a agulha em sentido horário sobre a seringa até ficar bem apertada.
6. Retire a tampa de plástico que cobre a agulha da seringa. Tome atenção para não se ferir com a agulha.
7. Puxe o êmbolo para trás para permitir uma entrada de ar na seringa equivalente à sua dose.

### Passo 2: Retirar Strensiq solução do frasco para injetáveis



1. Segurando na seringa e no frasco para injetáveis, insira a agulha através do vedante de borracha estéril para o interior do frasco para injetáveis.
2. Pressione o êmbolo até ao fim para injetar o ar para dentro do frasco para injetáveis.



3. Inverta o frasco para injetáveis e a seringa. Com a agulha na solução, puxe o êmbolo e retire a dose correta para dentro da seringa.



4. Antes de retirar a agulha do frasco para injetáveis, verifique se foi retirado o

6. Depois de remover as bolhas, verifique novamente a dose de medicação na seringa para se assegurar de que retirou a quantidade correta. Poderá ter de utilizar vários frascos para injetáveis para retirar a quantidade total necessária para atingir a dose correta.

volume apropriado e se a seringa contém bolhas de ar. No caso de aparecerem bolhas na seringa, segure na seringa com a agulha voltada para cima e bata cuidadosamente nos lados da seringa até as bolhas subirem para o topo.

5. Assim que todas as bolhas se encontrarem no topo da seringa, pressione cuidadosamente o êmbolo para forçar a saída das bolhas para fora da seringa e de novo para dentro do frasco para injetáveis.

### Passo 3: Colocar a agulha para injeção na seringa

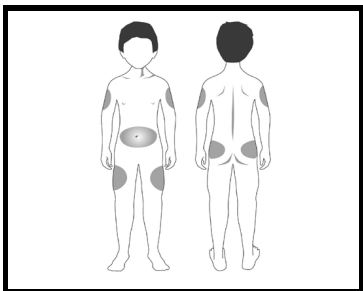
1. Retire a agulha do frasco para injetáveis. Volte a colocar a tampa protetora com uma mão colocando a tampa numa superfície plana; deslize a agulha para dentro da tampa, levante-a e encaixe-a com segurança utilizando apenas uma mão.
2. Retire a agulha de calibre maior cuidadosamente empurrando para baixo e rodando no sentido anti-horário. Elimine a agulha com a tampa protetora num recipiente para objetos cortantes.
3. Coloque uma agulha de calibre menor (p. ex. 27 ou 29G) na seringa cheia e, com a capa protetora em posição, pressione para baixo e rode a agulha sobre a seringa no sentido horário até ficar bem apertada. Retire a tampa da agulha.
4. Segure na seringa com a agulha voltada para cima e bata no corpo da seringa com o seu dedo de modo a remover quaisquer bolhas de ar.

Controle visualmente se o volume na seringa é o volume correto.

O volume por injeção não deve exceder 1 ml. Se for este o caso, devem ser administradas várias injeções em locais diferentes.

Está agora pronto para injetar a dose correta.

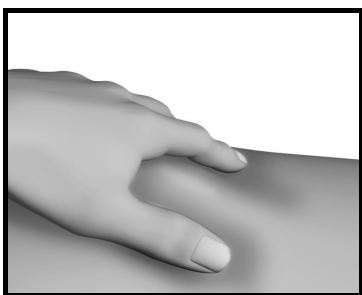
### Passo 4: Injetar Strensiq



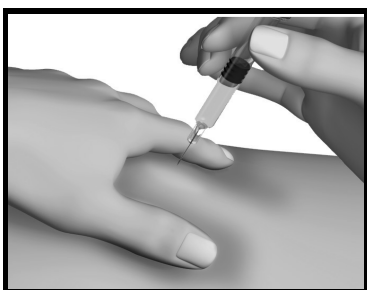
As áreas mais convenientes para injeção estão assinaladas a cinzento na figura. O seu médico aconselhá-lo-á sobre os locais de injeção possíveis.

NOTA: não utilize zonas nas quais sinta uma massa, nódulos firmes ou dor; fale com o seu médico sobre qualquer coisa que detete.

1. Escolha um local para a injeção (coxas, abdómen, braços [deltoides], nádegas).

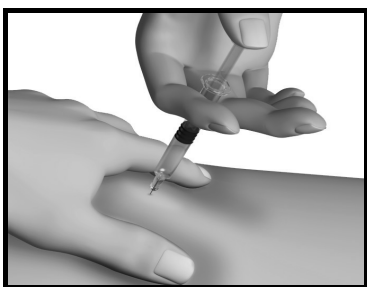


2. Aperte suavemente a pele da zona de injeção escolhida entre o polegar e o dedo indicador.



3. Segurando na seringa como um lápis ou um dardo, insira a agulha na pele elevada, num ângulo entre 45° e 90° com a superfície da pele.

Em doentes que têm pouca gordura sob a pele ou uma pele fina, pode ser preferível um ângulo de 45°.



4. Ao mesmo tempo que continua a segurar na pele, prima o êmbolo da seringa para injetar o medicamento lenta e continuamente até ao fim.
5. Retire a agulha, liberte a prega de pele e coloque cuidadosamente um bocado de algodão ou de gaze sobre o local de injeção durante alguns segundos.

Isto ajuda a fechar o tecido puncionado e a evitar qualquer derrame.

Não fricção o local de injeção depois da injeção.

Se precisar de uma segunda injeção para obter a sua dose prescrita, retire outro frasco para injetáveis de Strensiq e repita os passos 1 até ao 4.

#### Passo 5: Eliminação do material usado

Recolha todas as seringas, frascos para injetáveis e agulhas e coloque-os num recipiente para objetos cortantes. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro aconselhá-lo-ão sobre como obter um recipiente para objetos cortantes.

#### **Se utilizar mais Strensiq do que deveria**

Se suspeitar que administrou acidentalmente uma dose mais elevada de Strensiq do a que lhe foi prescrita, consulte o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Strensiq**

Não injeite uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de injetar e consulte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis abaixo indicados, fale com o seu médico para que ele lhe explique.

Os efeitos indesejáveis mais graves observados em doentes tratados com asfotase alfa foram reações alérgicas, incluindo reações alérgicas com risco de vida que requerem tratamento médico semelhante à anafilaxia. Este efeito indesejável é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas). Os doentes que apresentaram estas reações alérgicas graves tiveram dificuldade em respirar, sensação de asfixia, náuseas, inchaço em redor dos olhos e tonturas. As reações ocorreram minutos após utilização da asfotase alfa e podem ocorrer em doentes que estão a utilizar asfotase alfa há mais de um ano. **Se tiver qualquer um destes sintomas, descontinue Strensiq e consulte imediatamente um médico.**

Além destas, podem ocorrer frequentemente outras reações alérgicas (hipersensibilidade) que se podem manifestar na forma de vermelhidão (eritema), febre (pirexia), erupção na pele, comichão (prurido), irritabilidade, sensação de enjoo (náuseas), vômitos, dor, arrepios (rigor), dormência da boca (hipoestesia oral), dores de cabeça, rubor, batimento rápido do coração (taquicardia) e tosse. **Se tiver qualquer um destes sintomas, descontinue Strensiq e consulte imediatamente um médico.**

#### **Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas**

Reações no local de injeção durante a injeção do medicamento ou nas horas que se seguem à injeção (que podem causar vermelhidão, alterações da cor, comichão, dor, nódulos de gordura ou diminuição do tecido gordo na superfície da pele, hipopigmentação da pele e/ou inchaço)

Febre (pirexia)

Irritabilidade

Vermelhidão da pele (eritema)

Dor nas mãos e pés (dor nas extremidades)

Nódoas negras (contusão)

Dores de cabeça

#### **Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

Pele esticada, alteração da cor da pele

Sensação de enjoo (náuseas)

Boca dormente (hipoestesia oral)

Dores nos músculos (mialgia)

Cicatriz

Maior tendência para fazer nódoas negras

Afrontamentos

Infeção da pele no local de injeção (celulite no local de injeção)

Níveis reduzidos de cálcio no sangue (hipocalcemia)

Pedras nos rins (nefrolitíase)

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Strensiq

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após abertura do frasco para injetáveis, o medicamento deve ser utilizado imediatamente (no período de 3 horas no máximo à temperatura ambiente, entre 23°C e 27°C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### O que é Strensiq

A substância ativa é a asfotase alfa. Cada ml de solução contém 40 mg de asfotase alfa.

Cada frasco para injetáveis de 0,3 ml (40 mg/ml) contém 12 mg de asfotase alfa.

Cada frasco para injetáveis de 0,45 ml (40 mg/ml) contém 18 mg de asfotase alfa.

Cada frasco para injetáveis de 0,7 ml (40 mg/ml) contém 28 mg de asfotase alfa.

Cada frasco para injetáveis de 1 ml (40 mg/ml) contém 40 mg de asfotase alfa.

Os outros componentes são cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado e água para preparações injetáveis

### Qual o aspeto de Strensiq e conteúdo da embalagem

Strensiq é apresentado como uma solução injetável aquosa, límpida, ligeiramente opalescente ou opalescente, incolor a ligeiramente amarelada, acondicionada em frascos para injetáveis contendo 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml e 1 ml de solução. Podem estar presentes algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas.

Apresentações de 1 ou 12 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

### Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever todos os anos qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Strensiq 100 mg/ml solução injetável (80 mg/0,8 ml) asfotase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Strensiq e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Strensiq
3. Como utilizar Strensiq
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Strensiq
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Strensiq e para que é utilizado**

##### **O que é Strensiq**

Strensiq é um medicamento utilizado para tratar a doença hereditária hipofosfatasia que teve início na infância. Contém a substância ativa asfotase alfa.

##### **O que é a hipofosfatasia**

Os doentes com hipofosfatasia têm níveis baixos de uma enzima chamada fosfatase alcalina que é importante para várias funções do organismo, incluindo o endurecimento adequado dos ossos e dos dentes. Os doentes têm problemas com o crescimento e resistência dos ossos, que podem causar a fratura dos ossos, dor nos ossos e dificuldade em andar, assim como dificuldades com a respiração e um risco de convulsões (crises convulsivas).

##### **Para que é utilizado Strensiq**

A substância ativa em Strensiq pode substituir a enzima que falta (fosfatase alcalina) na hipofosfatasia. É utilizada para o tratamento de substituição da enzima de longa duração para controlar os sintomas.

##### **Quais foram os benefícios de Strensiq demonstrados em ensaios clínicos**

Strensiq demonstrou benefícios para a mineralização do esqueleto e crescimento dos doentes.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Strensiq**

##### **Não utilize Strensiq**

Se tem alergia grave à asfotase alfa (ver a secção ‘Advertências e precauções’ a seguir) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).



## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Strensiq.

- Observaram-se reações alérgicas em doentes aos quais se administrou asfotase alfa, incluindo reações alérgicas potencialmente fatais que requerem tratamento médico semelhantes à anafilaxia. Os doentes que apresentaram sintomas semelhantes à anafilaxia tinham dificuldade em respirar, sensação de asfixia, náuseas, inchaço em redor dos olhos e tonturas. As reações ocorreram minutos após tomarem asfotase alfa e podem ocorrer em doentes a tomar asfotase alfa durante mais de um ano. Se tiver qualquer um destes sintomas, pare imediatamente de tomar Strensiq e consulte um médico.
- Caso sofra uma reação anafilática ou outro acontecimento com sintomas semelhantes, o seu médico discutirá consigo as etapas seguintes e a possibilidade de reiniciar a administração de Strensiq com supervisão médica. Siga sempre as instruções do seu médico.
- O desenvolvimento de proteínas no sangue contra Strensiq, também designadas por anticorpos anti-medicamento, pode ocorrer durante o tratamento. Informe o seu médico se tiver uma diminuição da eficácia com Strensiq.
- Foram comunicados nódulos de gordura ou diminuição do tecido gordo na superfície da pele (lipodistrofia localizada) nos locais de injeção após vários meses, em doentes a utilizarem Strensiq. Leia cuidadosamente a secção 3 para tomar conhecimento das recomendações de injeção. É importante alternar a injeção entre os seguintes locais, por forma a reduzir o risco de lipodistrofia: zona abdominal, coxa ou deltoide.
- Em estudos foram notificados alguns efeitos indesejáveis relacionados com os olhos (p. ex., acumulação de cálcio nos olhos [calcificação conjuntival ou corneana]), tanto em doentes que utilizavam Strensiq como em doentes que não o utilizavam, provavelmente associados à hipofosfatasia. Fale com o seu médico no caso de perturbações da visão.
- Foi notificada a fusão precoce dos ossos da cabeça (craniossinostose) em crianças com menos de 5 anos de idade em ensaios clínicos de crianças com hipofosfatasia, com e sem a utilização de Strensiq. Informe o seu médico se detetar qualquer alteração na forma da cabeça do seu bebé.
- Se está a ser tratado com Strensiq, pode ter uma reação no local da injeção (dor, nódulo, erupção na pele, alteração da cor da pele) durante a injeção do medicamento ou nas horas que se seguem à injeção. Se tiver qualquer reação grave no local de injeção, informe imediatamente o seu médico.
- Foi notificado um aumento da concentração da hormona paratiroide e níveis baixos de cálcio em estudos. Como consequência, o seu médico poderá pedir-lhe para tomar suplementos de cálcio e de vitamina D oral, se necessário.
- Pode ocorrer um ganho de peso durante o seu tratamento com Strensiq. O seu médico dar-lhe-á conselhos dietéticos, se necessário.

## **Outros medicamentos e Strensiq**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

Se tiver de ser submetido a análises laboratoriais (tirar sangue para análise), informe o seu médico de que está a ser tratado com Strensiq. Strensiq pode fazer com que algumas análises revelem resultados erradamente elevados ou baixos. Por conseguinte, poderá ser necessário utilizar outro tipo de análise se estiver a ser tratado com Strensiq.

## **Gravidez**

Strensiq não deve ser utilizado durante a gravidez. A utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento deve ser considerada em mulheres que podem engravidar.

## **Amamentação**

Não se sabe se Strensiq pode passar para o leite humano. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deve parar a amamentação ou se deve parar de tomar Strensiq, tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Strensiq para a mãe.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é de se prever que este medicamento tenha efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Strensiq**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Strensiq**

Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. A maneira como deve utilizar Strensiq ser-lhe-á explicada por um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças metabólicas ou relacionadas com os ossos. Após receber a formação dada pelo médico ou por um enfermeiro especializado, pode injetar Strensiq a si próprio em casa.

### **Dose**

- A dose que lhe é administrada baseia-se no seu peso.
- A dose correta será calculada pelo seu médico e consiste num total de 6 mg de asfotase alfa por kg de peso corporal todas as semanas, administrada na forma de uma injeção de 1 mg/kg de asfotase alfa 6 vezes por semana ou de 2 mg/kg de asfotase alfa 3 vezes por semana, de acordo com a recomendação do seu médico. Cada dose será administrada por injeção sob a pele (subcutânea), (veja a tabela posológica seguinte para obter informações detalhadas sobre o volume a ser injetado e o tipo de frasco para injetáveis a ser utilizado, com base no seu peso).
- As doses terão de ser ajustadas regularmente pelo seu médico, de acordo com as mudanças do peso corporal.
- O volume máximo por injeção não deve exceder 1 ml. Se for necessário mais do que 1 ml, terá de dar várias injeções imediatamente uma após a outra.

### Se injetar 3 vezes por semana

Peso corporal (kg)	Volume a ser injetado	Código da cor do frasco para injetáveis a ser utilizado
3	0,15 ml	Azul escuro
4	0,20 ml	Azul escuro
5	0,25 ml	Azul escuro
6	0,30 ml	Azul escuro
7	0,35 ml	Laranja
8	0,40 ml	Laranja
9	0,45 ml	Laranja
10	0,50 ml	Azul claro
11	0,55 ml	Azul claro
12	0,60 ml	Azul claro
13	0,65 ml	Azul claro
14	0,70 ml	Azul claro
15	0,75 ml	Cor-de-rosa
16	0,80 ml	Cor-de-rosa
17	0,85 ml	Cor-de-rosa
18	0,90 ml	Cor-de-rosa
19	0,95 ml	Cor-de-rosa
20	1 ml	Cor-de-rosa
25	0,50 ml	Verde
30	0,60 ml	Verde
35	0,70 ml	Verde
40	0,80 ml	Verde

### Se injetar 6 vezes por semana

Peso corporal (kg)	Volume a ser injetado	Código da cor do frasco para injetáveis a ser utilizado
6	0,15 ml	Azul escuro
7	0,18 ml	Azul escuro
8	0,20 ml	Azul escuro
9	0,23 ml	Azul escuro
10	0,25 ml	Azul escuro
11	0,28 ml	Azul escuro
12	0,30 ml	Azul escuro
13	0,33 ml	Laranja
14	0,35 ml	Laranja
15	0,38 ml	Laranja
16	0,40 ml	Laranja
17	0,43 ml	Laranja
18	0,45 ml	Laranja
19	0,48 ml	Azul claro
20	0,50 ml	Azul claro
25	0,63 ml	Azul claro
30	0,75 ml	Cor-de-rosa
35	0,88 ml	Cor-de-rosa
40	1 ml	Cor-de-rosa
50	0,50 ml	Verde
60	0,60 ml	Verde
70	0,70 ml	Verde
80	0,80 ml	Verde
90	0,90 ml	Verde (x2)
100	1 ml	Verde (x2)

#### Recomendações para a injeção

- Pode ter uma reação no local de injeção. Leia atentamente a secção 4 para saber quais os efeitos indesejáveis que podem ocorrer antes de utilizar este medicamento.
- Quando começar a injetar com regularidade, o local de injeção deve ser alternado entre diferentes zonas do corpo para ajudar a diminuir a dor e a irritação
- As regiões com maior quantidade de gordura por baixo da pele (coxas, braços [deltoides], abdómen e nádegas) são as regiões mais adequadas para injetar. Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre quais os melhores locais para si.

#### Antes de injetar Strensiq, leia atentamente as seguintes instruções

- Cada frasco para injetáveis é para utilização única e só deve ser perfurado uma vez. O líquido de Strensiq deve parecer límpido, ligeiramente opalescente ou opalescente, incolor a ligeiramente amarelo e pode conter algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas. Não utilizar se o líquido estiver descolorado ou se contiver quaisquer grumos ou partículas grandes, devendo utilizar um frasco para injetáveis novo. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

- Se injetar este medicamento a si próprio, ser-lhe-á indicado como preparar e injetar o medicamento pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Não injete este medicamento a si próprio, a menos que tenha recebido formação e compreenda o procedimento.

## Como injetar Strensiq

### Passo 1: Preparar a dose de Strensiq

1. Lave muito bem as mãos com água e sabão.
2. Retire o(s) frasco(s) para injetáveis por abrir de Strensiq do frigorífico 15 a 30 minutos antes de injetar, de modo a permitir que o líquido atinja a temperatura ambiente. Não aqueça Strensiq de qualquer outro modo (por exemplo, não aqueça num microondas ou em água quente). Depois de retirar o(s) frasco(s) para injetáveis do frigorífico, Strensiq deve ser utilizado no período máximo de 3 horas.
3. Retire a tampa protetora do(s) frasco(s) para injetáveis de Strensiq. Retire o plástico de proteção da seringa que vai ser utilizada.
4. Utilize sempre uma seringa nova que esteja dentro de um plástico de proteção.
5. Coloque uma agulha de calibre maior (p. ex. 25G) na seringa vazia e, com a tampa protetora em posição, pressione para baixo e rode a agulha em sentido horário sobre a seringa até ficar bem apertada.
6. Retire a tampa de plástico que cobre a agulha da seringa. Tome atenção para não se ferir com a agulha.
7. Puxe o êmbolo para trás para permitir uma entrada de ar equivalente à sua dose.

### Passo 2: Retirar Strensiq solução do frasco para injetáveis



1. Segurando na seringa e no frasco para injetáveis, insira a agulha através do vedante de borracha estéril para o interior do frasco para injetáveis.
2. Pressione o êmbolo até ao fim para injetar o ar para dentro do frasco para injetáveis.



3. Inverta o frasco para injetáveis e a seringa. Com a agulha na solução, puxe o êmbolo e retire a dose correta para dentro da seringa.



4. Antes de retirar a agulha do frasco para injetáveis, verifique se foi retirado o
6. Depois de remover as bolhas, verifique novamente a dose de medicação na seringa para se assegurar de que retirou a quantidade correta. Poderá ter de utilizar vários frascos para injetáveis para retirar a quantidade total para atingir a dose correta.

volume apropriado e se a seringa contém bolhas de ar. No caso de aparecerem bolhas na seringa, segure na seringa com a agulha voltada para cima e bata cuidadosamente nos lados da seringa até as bolhas subirem para o topo.

5. Assim que todas as bolhas se encontrarem no topo da seringa, pressione cuidadosamente o êmbolo para forçar a saída das bolhas para fora da seringa e de novo para dentro do frasco para injetáveis.

### Passo 3: Colocar a agulha para injeção na seringa

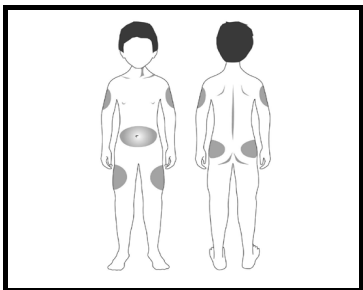
1. Retire a agulha do frasco para injetáveis. Volte a colocar a tampa protetora com uma mão colocando a tampa numa superfície plana; deslize a agulha para dentro da tampa, levante-a e encaixe-a com segurança utilizando apenas uma mão.
2. Retire a agulha de calibre maior cuidadosamente empurrando para baixo e rodando no sentido anti-horário. Elimine a agulha com a tampa protetora num recipiente para objetos cortantes.
3. Coloque uma agulha de calibre menor (p. ex. 27 ou 29G) na seringa cheia e, com a capa protetora em posição, pressione para baixo e rode a agulha sobre a seringa no sentido horário até ficar bem apertada. Retire a tampa da agulha.
4. Segure na seringa com a agulha voltada para cima e bata no corpo da seringa com o seu dedo de modo a remover quaisquer bolhas de ar.

Controle visualmente se o volume na seringa é o volume correto.

O volume por injeção não deve exceder 1 ml. Se for este o caso, devem ser administradas várias injeções em locais diferentes.

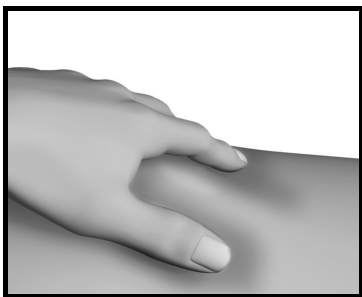
Está agora pronto para injetar a dose correta.

### Passo 4: Injetar Strensiq

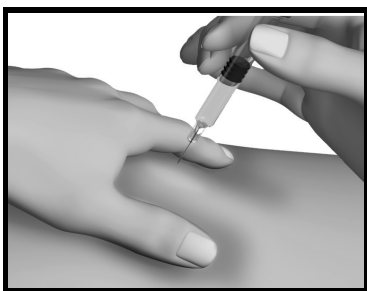


1. Escolha um local para a injeção (coxas, abdómen, braços [deltoides], nádegas) As áreas mais convenientes para injeção estão assinaladas a cinzento na figura. O seu médico aconselhá-lo-á sobre os locais de injeção possíveis.

NOTA: não utilize zonas nas quais sinta uma massa, nódulos firmes ou dor; fale com o seu médico sobre qualquer coisa que detete.

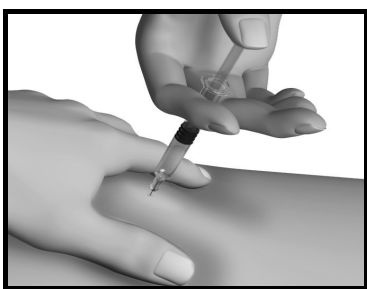


2. Aperte suavemente a pele da zona de injeção escolhida entre o polegar e o dedo indicador.



3. Segurando na seringa como um lápis ou um dardo, insira a agulha na pele elevada, num ângulo entre 45° e 90° com a superfície da pele.

Em doentes que têm pouca gordura sob a pele ou uma pele fina, pode ser preferível um ângulo de 45°.



4. Ao mesmo tempo que continua a segurar na pele, prima o êmbolo da seringa para injetar o medicamento lenta e continuamente até ao fim.
5. Retire a agulha, liberte a prega de pele e coloque cuidadosamente um bocado de algodão ou de gaze sobre o local de injeção durante alguns segundos.

Isto ajuda a fechar o tecido puncionado e a evitar qualquer derrame. Não fricção o local de injeção depois da injeção.

Se precisar de uma segunda injeção para obter a sua dose prescrita, retire outro frasco para injetáveis de Strensiq e repita os passos 1 até ao 4.

#### Passo 5: Eliminação do material

Recolha todas as seringas, frascos para injetáveis e agulhas e coloque-os num recipiente para objetos cortantes. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro aconselhá-lo-ão sobre como obter um recipiente para objetos cortantes.

#### **Se utilizar mais Strensiq do que deveria**

Se suspeitar que administrou acidentalmente uma dose mais elevada de Strensiq do a que lhe foi prescrita, consulte o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Strensiq**

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de injetar e consulte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis abaixo indicados, fale com o seu médico para que ele lhe explique.

Os efeitos indesejáveis mais graves observados em doentes tratados com asfotase alfa foram reações alérgicas, incluindo reações alérgicas com risco de vida que requerem tratamento médico semelhante à anafilaxia. Este efeito indesejável é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas). Os doentes que apresentaram estas reações alérgicas graves semelhantes à anafilaxia tiveram dificuldade em respirar, sensação de asfixia, náuseas, inchaço em redor dos olhos e tonturas. As reações ocorreram minutos após utilização da asfotase alfa e podem ocorrer em doentes que estão a utilizar asfotase alfa há mais de um ano. **Se tiver qualquer um destes sintomas, descontinue Strensiq e consulte imediatamente um médico.**

Além destas, podem ocorrer frequentemente outras reações alérgicas (hipersensibilidade) que se podem manifestar na forma de vermelhidão (eritema), febre (pirexia), erupção na pele, comichão (prurido), irritabilidade, sensação de enjoo (náuseas), vômitos, dor, arrepios (rigor), dormência da boca (hipoestesia oral), dores de cabeça, rubor, batimento rápido do coração (taquicardia) e tosse. **Se tiver qualquer um destes sintomas, descontinue Strensiq e consulte imediatamente um médico.**

#### **Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas**

Reações no local de injeção durante a injeção do medicamento ou nas horas que se seguem à injeção (que podem causar vermelhidão, alterações da cor, comichão, dor, nódulos de gordura ou diminuição do tecido gordo na superfície da pele, hipopigmentação da pele e/ou inchaço)

Febre (pirexia), irritabilidade

Vermelhidão da pele (eritema)

Dor nas mãos e pés (dor nas extremidades)

Nódoas negras (contusão)

Dores de cabeça

#### **Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

Pele esticada, alteração da cor da pele

Sensação de enjoo (náuseas)

Boca dormente (hipoestesia oral)

Dores nos músculos (mialgia)

Cicatriz

Maior tendência para fazer nódoas negras

Afrontamentos

Infeção da pele no local de injeção (celulite no local de injeção)

Níveis reduzidos de cálcio no sangue (hipocalcemia)

Pedras nos rins (nefrolitíase)

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Strensiq

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após abertura do frasco para injetáveis, o medicamento deve ser utilizado imediatamente (no período de 3 horas no máximo à temperatura ambiente, entre 23°C e 27°C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### O que é Strensiq

A substância ativa é a asfotase alfa. Cada ml de solução contém 100 mg de asfotase alfa.

Cada frasco para injetáveis de 0,8 ml (100 mg/ml) contém 80 mg de asfotase alfa.

Os outros componentes são cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Strensiq e conteúdo da embalagem

Strensiq é apresentado como uma solução injetável aquosa, límpida, ligeiramente opalescente ou opalescente, incolor a ligeiramente amarelada, acondicionada em frascos para injetáveis contendo 0,8 ml de solução. Podem estar presentes algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas.

Apresentações de 1 ou 12 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

### Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever todos os anos qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.



### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.