

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Strensiq 40 mg/ml injektioneste, liuos
Strensiq 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Strensiq 40 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi ml liuosta sisältää 40 mg asfotaasi alfaa*.

Yksi injektioampulli sisältää 0,3 ml liuosta ja 12 mg asfotaasi alfaa (40 mg/ml).

Yksi injektioampulli sisältää 0,45 ml liuosta ja 18 mg asfotaasi alfaa (40 mg/ml).

Yksi injektioampulli sisältää 0,7 ml liuosta ja 28 mg asfotaasi alfaa (40 mg/ml).

Yksi injektioampulli sisältää 1,0 ml liuosta ja 40 mg asfotaasi alfaa (40 mg/ml).

Strensiq 100 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi ml liuosta sisältää 100 mg asfotaasi alfaa*.

Yksi injektioampulli sisältää 0,8 ml liuosta ja 80 mg asfotaasi alfaa (100 mg/ml).

* tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla käyttäen kiinalaisen hamsterin munasarjasta (CHO) peräisin olevaa nisäkäsoluviljelyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, hieman opalisoiva tai opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä vesiliuos, jonka pH on 7,4.

Saattaa sisältää muutamia pieniä, läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Strensiq on tarkoitettu pitkäkestoiseksi entsyymikorvaushoidoksi lapsuusiässä ilmennyttä hypofosfatasiaa sairastaville potilaille sairauden luosto-oireiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta aineenvaihdunta- tai luusairauksien hoidosta.

Annostus

Asfotaasi alfan suositeltu hoitoannos on 2 mg painokiloa kohden annettuna ihon alle kolme kertaa viikossa tai 1 mg painokiloa kohden annettuna ihon alle kuusi kertaa viikossa.

Suurin suositeltu asfotaasi alfa -annos on 6 mg/kg/viikko (ks. kohta 5.1).

Ks. lisätietoja alla olevasta annostustaulukosta.

Kehon paino (kg)	Jos injisoidaan 3 x viikossa			Jos injisoidaan 6 x viikossa		
	Injisoi-tava annos	Injisoi-tava määrä	Injektioon käytettävän injektiopullon tyyppi	Injisoi-tava annos	Injisoi-tava määrä	Injektioon käytettävän injektiopullon tyyppi
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 (x 2)
100				100 mg	1,00 ml	0,80 ml (x 2)

Annoksen väliin jääminen

Jos asfotaasi alfa -annos jää väliin, väliin jäänyttä annosta ei saa korvata injektoimalla kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Aikuispotilaat

Asfotaasi alfan farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta on tutkittu > 18-vuotiailla hypofosfatasiaa sairastavilla potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa lapsuusiässä ilmennyt hypofosfatasiaa sairastaville aikuispotilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Iäkkäät

Asfotaasi alfan turvallisuutta ja tehoa iäkkäillä potilailla ei ole arvioitu, eikä erityistä annostusta voida suositella näille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Asfotaasi alfan turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole arvioitu, eikä erityistä annostusta voida suositella näille potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Asfotaasi alfan turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole arvioitu, eikä erityistä annostusta voida suositella näille potilaille.

Antotapa

Strensiq on tarkoitettu annettavaksi vain ihon alle. Sitä ei ole tarkoitettu annettavaksi injektiona laskimoon tai lihakseen.

Lääkevalmisteiden maksimimäärä injektioita kohden ei saa olla suurempi kuin 1 ml. Jos on välttämätöntä antaa suurempi annos kuin 1 ml, voidaan antaa useita injektioita samanaikaisesti.

Strensiq on annettava käyttämällä steriilejä kertakäyttöruiskuja ja -injektioneuloja. Ruiskujen volyymin täytyy olla riittävän pieni, jotta määrätty annos voidaan vetää injektiopullosta kohtuullisella tarkkuudella.

Injektiopaikkoja on vaihdeltava ja tarkkailtava huolellisesti mahdollisten reaktioiden varalta (ks. kohta 4.4).

Potilaat voivat pistää annoksensa itse vain silloin, kun antomenetelmä on heille kunnolla opetettu. Lääkevalmisteiden käsittely ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea tai hengenvaarallinen yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, mikäli yliherkkyys ei ole hallittavissa (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyysparantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Asfotaasi alfa -hoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysreaktioita mukaan lukien anafylaksian mukaisia merkkejä ja oireita (ks. kohta 4.8). Oireita ovat olleet hengitysvaikeudet, tukehtumisen tunne, periorbitaalinen ödeema ja huimaus. Reaktiot ovat ilmenneet joidenkin minuuttien kuluessa asfotaasi alfan ihon alle annosta, ja niitä voi esiintyä potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa yli 1 vuoden ajan. Muita yliherkkyysreaktion oireita ovat olleet oksentelu, pahoinvointi, kuume, päänsärky, kasvojen punoitus, ärtyisyys, vilunväreet, ihon punoitus, ihottuma, kutina ja oraalinen hypestesia. Jos näitä reaktioita esiintyy, suositellaan hoidon välitöntä lopettamista ja asianmukaisen lääketieteellisen hoidon aloittamista. Akuutin hoidon normaaleja lääketieteellisiä rutiineja on noudatettava.

Vaikean reaktion jälkeen on harkittava asfotaasi alfa -hoidon uudelleen aloittamisen riskejä ja hyötyjä potilaalle. Tällöin tulee huomioida myös muut tekijät, jotka saattavat lisätä yliherkkyysreaktion riskiä, kuten samanaikainen infektio ja/tai antibioottien käyttö. Jos hoitoa valmisteella päätetään jatkaa,

uudelleen antaminen on tehtävä lääkärin valvonnassa, ja asianmukaisen esilääkityksen käyttöä voidaan harkita. Potilasta on tarkkailtava vaikean yliherkkyysreaktion merkkien ja oireiden uusiutumisen varalta.

Hoitava lääkäri arvioi, onko myöhempien antojen tarkkailu tarpeen ja tarvitseeko potilas mahdollisuuden kotona tehtävään ensiapuhoitoon.

Vaikea tai mahdollisesti henkeä uhkaava yliherkkyys on hoidon uudelleen aloittamisen vasta-aihe, mikäli yliherkkyys ei ole hallittavissa (ks. kohta 4.3).

Injektioreaktio

Asfotaasi alfan anto saattaa aiheuttaa paikallisia injektioaikan reaktioita (esimerkiksi eryteema, ihottuma, värinmuutos, kutina, kipu, papilli, nodulus, atrofia), jotka määritellään miksi tahansa hoitoon liittyväksi haittavaikutukseksi, joka esiintyy injektion aikana tai injektion antopäivän loppuun mennessä (ks. kohta 4.8). Injektioikohdan vaihtelu voi auttaa minimoimaan tällaiset reaktiot. Strensiq-valmisteen anto on keskeytettävä kaikilla niillä potilailla, joilla esiintyy vaikeita injektioaikan reaktioita, ja heille on annettava asianmukaista lääketieteellistä hoitoa.

Lipodystrofia

Paikallista injektioaikan lipodystrofiaa, mukaan lukien lipoatrofiaa ja lipohypertrofiaa, on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa usean kuukauden jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet asfotaasi alfa -hoitoa (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava käyttämään oikeaa injektiotekniikkaa ja vaihtelevaan injektioaikaan (ks. kohta 4.2).

Kraniosynostoosi

Asfotaasi alfaa koskevista kliinisistä tutkimuksista on raportoitu haittavaikutuksena kraniosynostoosia (johon liittyi kallonsisäisen paineen lisääntyminen) mukaan lukien jo entuudestaan olemassa olevan kraniosynostoosin paheneminen sekä Arnold-Chiari epämuodostumia alle 5-vuotiailla hypofosfatasiapotilailla. Olemassa olevat tiedot eivät riitä vahvistamaan Strensiq-valmisteen altistumisen ja kraniosynostoosin etenemisen välistä yhteyttä. Kraniosynostoosia hypofosfatasian ilmentymänä on kuvattu julkaistussa kirjallisuudessa, ja sitä esiintyi 61,3 %:lla potilaista syntymän ja viidennen ikävuoden välisenä aikana tutkimuksessa, joka koski sairauden luonnollista kulkua hoitamaton infantiilia hypofosfatasiaa sairastavilla potilailla. Kraniosynostoosi voi aiheuttaa kallonsisäisen paineen lisääntymistä. Määräajoin tapahtuvaa seurantaa (mukaan lukien silmänpohjankuvaus papilledeman merkkien tunnistamiseksi) ja välittömiä toimenpiteitä lisääntyneen kallonsisäisen paineen hoitamiseksi suositellaan alle 5 vuoden ikäisille hypofosfatasiapotilaille.

Ektooppinen kalkkiutuminen

Hypofosfatasiapotilailla tehdyissä asfotaasi alfaa koskevista kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu oftalmista (sidekalvon ja sarveiskalvon) kalkkiutumista ja nefrokalsinoosia. Olemassa olevat tiedot eivät riitä vahvistamaan asfotaasi alfalle altistumisen ja ektooppisen kalkkiutumisen välistä yhteyttä. Oftalmista (sidekalvon ja sarveiskalvon) kalkkiutumista ja nefrokalsinoosia hypofosfatasian ilmentymänä on kuvattu julkaistussa kirjallisuudessa. Nefrokalsinoosia esiintyi 51,6 %:lla potilaista syntymän ja viidennen ikävuoden välillä tutkimuksessa, joka koski sairauden luonnollista kulkua hoitamaton infantiilia hypofosfatasiaa sairastavilla potilailla. Hypofosfatasiapotilaille suositellaan silmätutkimuksia ja munuaisten ultraäänitutkimuksia lähtötilanteessa ja määräajoin sen jälkeen.

Seerumin lisäkilpirauhashormoni ja kalsiumpitoisuudet

Lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuus seerumissa saattaa suurentua asfotaasi alfaa saavilla hypofosfatasiapotilailla, erityisesti hoidon ensimmäisten 12 viikon aikana. Seerumin lisäkilpirauhashormonin ja kalsiumin pitoisuuksien tarkkailua suositellaan potilailla, jotka saavat

asfotaasi alfa -hoitoa. Kalsiumlisä ja suun kautta otettava D-vitamiinilisä saattavat olla tarpeen. Ks. kohta 5.1.

Suhteeton painonnousu

Potilaille saattaa ilmaantua suhteetonta painon lisääntymistä. Ruokavalion valvonta on suositeltavaa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asfotaasi alfaa koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Rakenteensa ja farmakokinetiikkansa perusteella asfotaasi alfa ei todennäköisesti vaikuta sytokromi P-450:een liittyvään aineenvaihduntaan.

Asfotaasi alfa sisältää ei-kudosspesifisen alkalisen fosfataasin katalyyttisen domeenin. Asfotaasi alfan antaminen häiritsee rutiininomaista seerumin alkalisen fosfataasin mittausta sairaalalaboratorioissa ja johtaa seerumin alkalisen fosfataasin aktiviteetin mittaustuloksiin, jotka ovat useita tuhansia yksiköitä litraa kohden. Asfotaasi alfan aktiviteetin mittaustulosta ei pidä tulkita samalla tavalla kuin seerumin alkalisen fosfataasin aktiviteetin mittaustulosta entsyymien erilaisten ominaisuuksien vuoksi.

Alkalista fosfataasia (AFOS) käytetään havaitsemisreagenssina monissa rutiininomaisissa laboratorioanalyysissä. Jos asfotaasi alfaa on kliinisissä laboratorionäytteissä, raportoidut arvot saattavat olla poikkeavia.

Hoitavan lääkärin tulee ilmoittaa testauslaboratoriolle, että potilasta hoidetaan AFOS-pitoisuuksiin vaikuttavalla lääkityksellä. Vaihtoehtoisia analyysimenetelmiä (eli sellaisia, joissa ei käytetä AFOS-konjugoitua reportterijärjestelmää) voidaan harkita Strensiq-hoitoa saaville potilaille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja asfotaasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Tiineille hiirille toistuvasti nahan alle annettujen terapeutisten annosten (> 0,5 mg/kg) jälkeen asfotaasi alfan tasot olivat mitattavissa sikiöissä kaikilla testatuilla annoksilla, mistä voidaan päätellä, että asfotaasi alfa läpäisee istukan. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Asfotaasi alfan käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa asfotaasi alfan erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko asfotaasi alfa -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu näyttöä hedelmällisyyteen ja alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvista vaikutuksista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Strensiq-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Supportiiviset tiedot turvallisuudesta käsittävät 112 asfotaasi alfa -hoitoa saanutta potilasta, joiden hypofosfatasia oli perinataalinen/infantiili (n = 89), nuoruusiässä ilmennyt (n = 22) tai aikuisiässä ilmennyt (n = 1) (ikä tutkimukseen otettaessa 1 vuorokausi – 66,5 vuotta). Hoidon kesto vaihteli 1 päivästä 391,9 viikkoon (7,5 vuoteen). Yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat injektiopaikan reaktioita (74 %). Muutamia anafylaktoidista reaktiota / yliherkkyyden reaktiota koskevia tapausselestuksia on vastaanotettu.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Asfotaasi alfaan liittyvät haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja suositellun termin mukaan käyttämällä MedDRA:n esiintymistiheysluokitusta hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vähenevässä järjestyksessä.

Taulukko 1: Hypofosfatasiapotilaiden kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Injektiopaikan selluliitti
Veri ja imukudos	Yleinen	Lisääntynyt mustelmaherkkyys
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Anafylaktoidiset reaktiot Yliherkkyys ²
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalsemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Oraalinen hypestesia Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen	Eryteema
	Yleinen	Ihon värjäytyminen Ihohäiriö (ihon venyminen)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Kipu raajoissa
	Yleinen	Myalgia
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Munuaiskivitauti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Injektiopaikan reaktiot ¹ Pyreksia Ärtisyys
	Yleinen	Vilunväreet
Vammat ja myrkytykset	Hyvin yleinen	Kontuusio
	Yleinen	Arpi

¹ Injektiopaikan reaktioiden suositellut termit on esitetty alla olevassa kohdassa

² Yliherkkyyden suositellut termit on esitetty alla olevassa kohdassa

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Injektiopaikan reaktiot

Injektiopaikan reaktiot (mukaan lukien injektiopaikan atrofia, absessi, eryteema, värjäytyminen, kipu, kutina, makula, turvotus, kontuusio, mustelma, lipodystrofia [lipoatrofia tai lipohypertrofia], kovettuma, reaktio, nodulus, ihottuma, papilli, hematooma, tulehdus, urtikaria, kalkkiutumisen,

lämpö, verenvuoto, selluliitti, arpi, patti, ekstrasasaatio, kesiminen ja rakkulat) ovat yleisimpiä haittavaikutuksia; niitä on havaittu noin 74 %:lla kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista. Useimmat injektioipaikan reaktiot olivat lieviä ja itsestään rajoittuvia, ja suurin osa niistä (> 99 %) oli ilmoitusten mukaan ei-vakavia. Kliinisissä tutkimuksissa ne potilaat, joilla injektioipaikan reaktioita esiintyi, saivat ensimmäisen reaktionsa useimmiten asfotaasi alfa -hoidon ensimmäisten 12 viikon kuluessa. Joillakin potilailla injektioipaikan reaktioiden esiintyminen jatkui 1 vuoden ajan tai kauemmin asfotaasi alfa -hoidon alkamisen jälkeen. Yksi potilas lopetti tutkimukseen osallistumisen injektioipaikan yliherkkyysreaktion vuoksi.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioihin kuuluvat eryteema/ihon punoitus, pyreksia/kuume, ihottuma, kutina, ärtyisyys, pahoinvointi, oksentelu, kipu, vilunväreet, oraalinen hypoestesia, päänsärky, kasvojen punoitus, takykardia, yskä sekä anafylaksian mukaiset merkit ja oireet (ks. kohta 4.4). Anafylaktoidisen reaktion / yliherkkyysreaktion tapauksia on raportoitu muutama, ja niihin liittyneitä merkkejä ja oireita olivat hengitysvaikeudet, tukehtumisen tunne, silmäkuoppaa ympäröivä turvotus ja huimaus.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa. Kliinisiin tutkimuksiin mukaan otetuista 109 hypofosfasiapotilaasta, joilta on saatavilla hoidon alun jälkeisiä vasta-ainetietoja, 97/109 (89,0 %) osoittautui vasta-ainepositiviseksi jossakin vaiheessa Strensiq-hoidon aloittamisen jälkeen. Näistä 97 potilaasta 55:llä (56,7 %) esiintyi myös neutraaloivia vasta-aineita jossakin vaiheessa lähtötilanteen jälkeen. Vasta-ainevaste (joko neutraaloivien vasta-aineiden kanssa tai ilman) oli luonteeltaan aikasidonnainen. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu näyttöä siitä, että vasta-aineiden kehittyminen vaikuttaisi kliiniseen tehoon tai turvallisuuteen (ks. kohta 5.2). Tiedot markkinoille tulon jälkeisistä tapauksista viittaavat siihen, että vasta-aineiden kehittyminen saattaa vaikuttaa kliiniseen tehoon.

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu vasta-ainestatukseen perustuvia suuntauksia haittavaikutuksissa. Joillakin lääkevasta-ainepositivisiksi todetuista potilaista esiintyi injektioipaikan reaktioita ja/tai yliherkkyttä. Näiden reaktioiden esiintyvyydessä ajan kuluessa ei kuitenkaan havaittu johdonmukaista suuntausta verrattaessa potilaita, jotka oli joskus todettu lääkevasta-ainepositivisiksi, potilaisiin, joita ei ollut koskaan todettu lääkevasta-ainepositivisiksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset asfotaasi alfan yliannostuksesta ovat niukkoja. Suurin kliinisissä tutkimuksissa käytetty asfotaasi alfa -annos on 28 mg/kg/viikko. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu annokseen liittyvää toksisuutta tai muutoksia turvallisuusprofiilissa. Näin ollen yliannostustasoa ei ole määritetty. Tietoa haittavaikutusten hoidosta, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit, ATC-koodi: A16AB13

Asfotaasi alfa on ihmisen rekombinantti, ei-kudosspesifinen alkaliinifosfataasi-Fc-deka-aspartaattifuusioproteiini, joka ilmennetään kiinalaisen hamsterin munasarjasta peräisin olevassa solulinjassa. Asfotaasi alfa on liukeneva, kahdesta identtisestä, 726 aminohapon pituisesta polypeptidiketjusta koostuva glykoproteiini, joka on tehty (i) ihmisen ei-kudosspesifisen alkalisen fosfataasin katalyyttisestä domeenista, (ii) ihmisen immunoglobuliinin G1 Fc -domeenista ja (iii) deka-aspartaatti-peptidi-domeenista.

Hypofosfatasia

Hypofosfatasia on harvinainen, vaikea, mahdollisesti kuolemaan johtava geneettinen sairaus, jonka aiheuttaa ”loss-of-function”-mutaatio(t) geenissä, joka koodaa ei-kudosspesifistä alkalista fosfataasia. Hypofosfatasiaan liittyy useita luusto-oireita mukaan lukien riisitauti/osteomalasia, muutokset kalsiumin ja fosfaatin aineenvaihdunnassa, kasvun ja liikkuvuuden heikentyminen, hengityksen heikentyminen, joka saattaa vaatia ventilaatiota, ja B6-vitamiiniin reagoivat kohtaukset.

Vaikutusmekanismi

Asfotaasi alfa on ihmisen entsyymaattisesti aktiivinen, rekombinantti, ei-kudosspesifinen alkaliinifosfataasi-Fc-deka-aspartaattifuusioproteiini, joka edistää hypofosfatasiaa sairastavien potilaiden luuston mineralisaatiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimus ENB-006-09/ENB-008-10

Tutkimus ENB-006-09/ENB-008-10 oli avoin, satunnaistettu tutkimus. Siihen osallistui 13 potilasta, joista 12 oli mukana loppuun asti ja 1 keskeytti (keskeyttänyt potilas lopetti tutkimukseen osallistumisen varhaisessa vaiheessa etukäteen suunnitellun elekttiivisen skolioosileikkauksen vuoksi). Tutkimuksen päättyessä potilaiden saaman hoidon keston mediaani oli yli 76 kuukautta (6,3 vuotta) (1–79 kuukautta). Viidelle potilaalle ilmaantui hypofosfatasian oireita ennen 6 kuukauden ikää ja 8:lle 6 kuukauden iän jälkeen. Potilaiden ikä tutkimukseen otettaessa oli 6–12 vuotta ja tutkimuksen päättyessä 10–18 vuotta; 9 potilasta täytti tutkimuksen aikana 13–17 vuotta. Tutkimuksessa käytettiin historiallisina verrokkeina samojen keskusten potilaita, jotka olivat saaneet asfotaasi alfaa ja jotka olivat olleet samankaltaisessa kliinisessä hoito-ohjelmassa.

Asfotaasi alfan vaikutukset röntgentutkimuksissa

Koulutetut radiologit arvioivat potilaiden ranteiden ja polvien röntgenkuvia ennen lähtötilannetta ja sen jälkeen seuraavien löydösten osalta: ilmeinen fyysinen paksuneminen, metafyysin leviäminen, väliaikaisen kalkkiutumisyöhykkeen epäsäännöllisyys, metafyysin radiologiset kirkastumat, metadiafyysin skleroosi, osteopenia, metadiafyysin ”popcorn-kalsifikaatio”, distaalisen metafyysin demineralisaatio, poikittainen epifyysinainen kirkastumakaistale ja kirkastumakielekkeet. Röntgenkuvien muutoksia lähtötilanteesta arvioitiin sen jälkeen käyttämällä Radiographic Global Impression of Change -asteikkoa seuraavasti: -3 = vaikea pahaneminen, -2 = keskivaikea pahaneminen, -1 = lievä pahaneminen, 0 = ei muutosta, +1 = lievä parantuminen, +2 = merkittävä parantuminen, +3 = lähes täydellinen tai täydellinen parantuminen. Suurin osa asfotaasi alfaa saaneista potilaista siirtyi pisteisiin +2 ja +3 altistumisen ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja tilanne säilyi ennallaan jatkuvalla hoidolla. Historiallisissa tarkastuksissa ei ilmennyt muutoksia ajan kuluessa.

Luubiopsia

Luun merkitsemiseksi annettiin tetrasykliiniä kahtena 3 vuorokauden pituisena kuurina (14 vuorokauden tauko kuurien välillä) ennen luunäytteen ottamista. Transiliakaalisesti otetut näytteet suoliluun harjasta otettiin standardimenetelmällä. Näytteiden histologisessa tutkimuksessa käytettiin Osteomeasure-ohjelmistoa (Osteometrics, USA). Nimikkeistö, symbolit ja yksiköt olivat American Society for Bone and Mineral Researchin suositusten mukaisia. Tiedot tutkimusprotokollan mukaiseen ryhmään kuuluvista 10 potilaasta (lukuun ottamatta potilaita, jotka saivat suun kautta otettavaa D-vitamiinia lähtötilanteen ja viikon 24 välillä), joilta otettiin transiliakaalisesti näyte suoliluun harjasta ennen asfotaasi alfan saamista ja sen jälkeen, olivat seuraavat:

- Keskimääräinen (SD) osteoidin paksuus oli 12,8 (3,5) µm lähtötilanteessa ja 9,5 (5,1) µm viikolla 24
- Keskimääräinen (SD) osteoidin volyymi / luun volyymi oli 11,8 (5,9) % lähtötilanteessa ja 8,6 (7,2) % viikolla 24
- Keskimääräinen (SD) mineralisaation viivästysaika oli 93 (70) vuorokautta lähtötilanteessa ja 119 (225) vuorokautta viikolla 24

Pituuskasvu

Pituus-, paino- ja pään ympärysmittan käyrät piirrettiin kasvukaavioihin (jakaumaa kuvaaviin jakautumiskäyräsarjoihin), jotka ovat saatavissa Yhdysvaltain tartuntatautivirastosta (Centers for Disease Control and Prevention). Nämä viitetiedot perustuvat terveiden lasten edustavaan otokseen, eivätkä ne edusta erityisesti lapsia, joilla on terveydenhuollollisia erityistarpeita. Tietoja on käytetty hypofosfatasiaa sairastavien lasten kasvukaavioiden puuttuessa.

Asfotaasi alfaa saaneet potilaat: 11/13 potilaasta osoitti jatkuvaa ilmeistä saavutuskasvua siirtymällä ajan myötä ylempään persentiiliin CDC-kasvukaavioissa. 1/13 potilaasta ei osoittanut ilmeistä saavutuskasvua, ja yhden potilaan kohdalla ei ollut riittävästi tietoja arvion tekemiseksi. Eteneminen Tanner-asteikossa vaikutti asianmukaiselta.

Historiallisten verrokkien havainnoinnin ajalta: 1/16 potilaasta osoitti ilmeistä saavutuskasvua, 12/16 potilaasta ei osoittanut ilmeistä saavutuskasvua, ja 3/16 potilaan kohdalla tiedot eivät olleet vakuuttavia.

Jotkut potilaista tarvitsivat suun kautta annettavia D-vitamiinilisiä tutkimuksen aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tutkimus ENB-002-08/ENB-003-08

Tutkimus ENB-002-08/ENB-003-08 oli avoin, ei-satunnaistettu, kontrolloimaton tutkimus.

Alkuperäiseen tutkimukseen otettiin mukaan 11 potilasta, joista 10 osallistui jatkotutkimukseen ja 9 oli mukana jatkotutkimuksessa loppuun asti. Tutkimuksen päättyessä potilaiden saaman hoidon mediaanikesto oli yli 79 kuukautta (6,6 vuotta) (1 – >84 kuukautta). Kaikilla potilailla hypofosfatasia oli alkanut alle 6 kuukauden iässä. Ikä tutkimushoidon alkaessa oli 0,5–35 kuukautta.

7/11 potilaasta koko tutkimussarjassa saavutti Radiographic Global Impression of Change -asteikon mukaiset pisteet +2 viikolla 24 verrattuna lähtötilanteen röntgenkuviin. Riisitaudin vaikeusasteen lievittyminen säilyi vähintään 72 kuukauden jatkohoidon ajan (4 potilaalla vähintään 84 kuukauden ajan) RGI-C-pisteillä mitattuna.

5/11 potilaasta osoitti ilmeistä saavutuskasvua. Viimeisen arvioinnin yhteydessä (n = 10, joista 9 oli saanut vähintään 72 kuukautta hoitoa) Z-luvun parantumisen mediaani lähtötilanteesta oli pituuskasvulle 1,93 ja painolle 2,43. Pituuskasvussa oli ilmeistä vaihtelua, mikä saattaa kuvastaa näiden nuorempien potilaiden sairauden vaikeampaa astetta ja suurempaa sairastavuutta.

Tutkimus ENB-010-10

Tutkimus ENB-010-10 oli kontrolloitu avoin tutkimus, johon osallistui 69 perinataalista/infantiilia hypofosfatasiaa sairastavaa potilasta, joiden ikä oli 1 vuorokausi – 72 kuukautta. Keskimääräinen ikä ensimmäisten merkkien/oireiden ilmetessä oli 1,49 kuukautta. Potilaat saivat Strensiq-hoitoa 6 mg/kg:n viikkoannoksella ensimmäisten 4 viikon ajan. Tutkimushoito aloitettiin kaikilla potilailla 6 mg/kg:n asfotaasi alfa -annoksella viikossa. Asfotaasi alfa -annosta suurennettiin 11 potilaan kohdalla tutkimuksen kuluessa. Näistä 11 potilaasta 9 potilaan annosta suurennettiin spesifisesti kliinisen vasteen parantamiseksi. 38 potilasta sai hoitoa vähintään 2 vuoden (24 kuukauden) ajan, ja 6 potilasta on saanut hoitoa vähintään 5 vuoden (60 kuukauden) ajan.

Viikolla 48 koko tutkimussarjan 69:stä potilaasta 50 (72,5 %) saavutti Radiographic Global Impression of Change -pistemäärän ≥ 2 ja heidän katsottiin vastaavan hoitoon. RGI-C-pisteiden mediaanien parannukset säilyivät hoidon ajan (hoidon kesto 0,9–302,3 viikkoa), joskin seurattavien potilaiden määrä väheni viikon 96 jälkeen (yhteensä 29:ää potilasta seurattiin viikon 96 jälkeen ja ≤ 8 :aa potilasta viikon 192 jälkeen).

Pituus, paino ja pään ympäryys merkittiin kasvukäyrille (jakaumaa kuvaaville persentiilikäyrille), jotka ovat saatavissa Yhdysvaltain Centers for Disease Control and Prevention -virastosta (CDC). Yhteensä 24 potilaalla 69:stä (35 %) todettiin ilmeistä saavutus-pituuskasvua ja 32 potilaalla 69:stä (46 %)

ilmeistä saavutuspainonnousua eli he siirtyivät ajan myötä ylempään persentiiliin CDC-kasvukäyrillä. Potilaista 40/69 ei saavuttanut ilmeistä saavutuspituuskasvua ja 32/69 ei saavuttanut ilmeistä saavutuspainonnousua. Neljän potilaan tilannetta ei voitu arvioida puutteellisten tietojen vuoksi ja yhden potilaan tilannetta ei voitu määrittää varmuudella.

Tutkimus ENB-009-10

Tutkimus ENB-009-10 oli avoin, satunnaistettu tutkimus, johon osallistuneet potilaat satunnaistettiin hoitoryhmään ensisijaisen hoitojakson ajaksi. Tutkimukseen otettiin mukaan 19 potilasta, joista 14 oli mukana loppuun asti ja 5 keskeytti. Tutkimuksen päättyessä potilaiden saaman hoidon keston mediaani oli yli 60 kuukautta (24–68 kuukautta). Hypofosfatasia oli alkanut alle 6 kuukauden iässä 4 potilaalla, 6 kuukauden ja 17 ikävuoden välillä 14 potilaalla, ja yli 18 vuoden iässä 1 potilaalla. Ikä tutkimukseen otettaessa oli 13–66 vuotta ja tutkimuksen päättyessä 17–72 vuotta.

Nuorilla (ja aikuisilla) potilailla ei tässä tutkimuksessa havaittu ilmeistä pituuden saavutuskasvua. Potilailta otettiin transiliikaalisesti näyte suoliluun harjasta joko verrokkiryhmässä tai ennen asfotaasi alfalle altistumista ja altistumisen jälkeen:

- Verrokkiryhmä, hoidon taso (5 arvioitavaa potilasta): keskimääräinen (SD) mineralisaation viivästysaika oli 226 (248) vuorokautta lähtötilanteessa ja 304 (211) vuorokautta viikolla 24
- 0,3 mg/kg/vrk:n asfotaasi alfa -ryhmä (4 arvioitavaa potilasta): keskimääräinen (SD) mineralisaation viivästysaika oli 1 236 (1 468) vuorokautta lähtötilanteessa ja 328 (200) vuorokautta viikolla 48
- 0,5 mg/kg/vrk:n asfotaasi alfa -ryhmä (5 arvioitavaa potilasta): keskimääräinen (SD) mineralisaation viivästysaika oli 257 (146) vuorokautta lähtötilanteessa ja 130 (142) vuorokautta viikolla 48

Noin 48 viikon jälkeen kaikkien potilaiden annos säädettiin suositukseen mukaiseen 1,0 mg/kg:aan vuorokaudessa.

Hengitystuki

Tutkimukset ENB-002-08/ENB-003-08 (11 potilasta) ja ENB-010-10 (69 potilasta) olivat molemmat avoimia, ei-satunnaistettuja, kontrolloimattomia tutkimuksia, joissa potilaat olivat lähtötilanteessa 0,1–312 viikon ikäisiä. 69 potilasta oli mukana tutkimusten loppuun saakka ja 11 lopetti osallistumisen. Potilaiden saaman hoidon mediaanikesto oli 27,6 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 90 kuukautta).

Hengitystukea oli lähtötilanteessa tarpeellista antaa 29 potilaalle 80:stä:

- 16 potilaalle oli tarpeellista antaa invasiivista hengitystukea (intubaatio tai trakeostomia) lähtötilanteessa (yksi potilas sai lyhyen jakson ei-invasiivista hengitystukea lähtötilanteessa ennen siirtoa).
 - 7 potilasta vieroitettiin invasiivisesta hengitystuesta (hengitystuen pituus 12–168 viikkoa); 4 potilasta ei enää tarvinnut minkäänlaista hengitystukea ja 3 potilasta sai ei-invasiivista hengitystukea. Näistä 7 potilaasta 5 saavutti RGI-C-pistemäärän ≥ 2 .
 - 5 potilaalle jatkettiin invasiivisen hengitystuen antamista. Näistä potilaista 4:n RGI-C-pistemäärä oli < 2 .
 - 3 potilasta kuoli saadessaan hengitystukea.
 - 1 potilas peruutti suostumuksen.
- 13 potilaalle oli tarpeellista antaa ei-invasiivista hengitystukea lähtötilanteessa.
 - 10 potilasta vieroitettiin kaikesta hengitystuesta (hengitystuen pituus 3–216 viikkoa). Näistä 10 potilaasta 9 saavutti RGI-C-pistemäärän ≥ 2 ja vain 1 potilaalla RGI-C-pistemäärä oli < 2 .
 - 2 potilaalle oli tarpeellista antaa invasiivista hengitystukea ja 1 potilaalle jatkettiin ei-invasiivisen hengitystuen antamista. Näistä 3 potilaasta kaikki kuolivat ja heidän RGI-C-pistemääränsä oli < 2 .

Hoitamaton infantiilia hypofosfatasiaa sairastavien potilaiden sairauden luonnollinen kulku viittaa siihen, että kuolleisuus on yleistä, jos hengitystuki on tarpeen.

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Asfotaasi alfan farmakokinetiikkaa arvioitiin hypofosfatasiaa sairastavilla aikuisilla 1 kuukauden pituisessa, avoimessa, suurenevilla annoksilla toteutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksen kohortti 1 ($n = 3$) sai asfotaasi alfaa 3 mg/kg laskimoon ensimmäisellä viikolla, jonka jälkeen annettiin 3 annosta $\times$ 1 mg/kg ihon alle viikon välein viikosta 2 viikkoon 4. Kohortti 2 ($n = 3$) sai asfotaasi alfaa 3 mg/kg laskimoon ensimmäisellä viikolla, jonka jälkeen annettiin 3 annosta $\times$ 2 mg/kg ihon alle viikon välein viikosta 2 viikkoon 4. Laskimoon annetun 3 mg/kg:n 1,08 tunnin pituisen infuusion jälkeen mediaaniaika (T_{max}) vaihteli välillä 1,25–1,50 tuntia, ja keskimääräinen (SD) C_{max} vaihteli välillä 42 694 (8 443) ja 46 890 (6 635) U/l tutkimuksen kohorteissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus ensimmäisen ja kolmannen ihon alle annon jälkeen vaihteli välillä 45,8–98,4 % ja T_{max} -mediaani välillä 24,2–48,1 tuntia. Kohortti 1:ssä viikoittain ihon alle annetun 1 mg/kg:n annoksen jälkeen keskimääräinen (SD) AUC-arvo annosvälillä (AUC_{τ}) oli ensimmäisen annoksen jälkeen 66 034 (19 241) ja kolmannen annoksen jälkeen 40 444 ($N = 1$) U $\cdot$ h/l. Kohortti 2:ssa viikoittain ihon alle annetun 2 mg/kg:n annoksen jälkeen keskimääräinen (SD) AUC_{τ} oli ensimmäisen annoksen jälkeen 138 595 (6 958) ja toisen annoksen jälkeen 136 109 (41 875).

Asfotaasi alfaa koskevien kaikkien kliinisten tutkimusten farmakokineettiset tiedot analysoitiin populaatiofarmakokineettisten menetelmien avulla. Populaatiofarmakokineettisen analyysin muuttujat edustavat koko hypofosfasiapotilaiden väestöä, jonka ikävaihtelu oli 1 vuorokausi – 66 vuotta, jonka ihonalainen annostus oli korkeintaan 28 mg/kg/viikossa ja joka käsitti useita eri sairauden puhkeamisajankohdan mukaisia kohortteja. Kokonaispotilasväestöstä 25 % (15 potilasta 60:stä) oli aikuisia (> 18 -vuotiaita) lähtötilanteessa. Ihon alle annon jälkeen arvioitu absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 0,602 (95 % CI: 0,567, 0,638) tai 60,2 % ja imeytymisnopeus 0,572 (95 % CI: 0,338, 0,967) vuorokaudessa tai 57,2 %. Arvioitu jakaantumistilavuus keskusverenkiertoon oli 5,66 (2,76, 11,6) litraa ja ääreisverenkiertoon 44,8 (33,2, 60,5) litraa 70 kg:n painoisella potilaalla (ja 95 %:n luottamusvälillä). Arvioitu keskusverenkierron puhdistuma oli 15,8 (13,2, 18,9) l/vrk ja ääreisverenkierron puhdistuma 51,9 (44,0, 61,2) l/vrk 70 kg:n painoisella potilaalla (ja 95 %:n luottamusvälillä). Farmakokineettiseen asfotaasi alfa -altistukseen vaikuttavia ulkoisia tekijöitä olivat valmistekohtainen aktiivisuus ja siaalihapon kokonaispitoisuus. Eliminaation keskimääräinen $\pm$ SD puoliintumisaika ihon alle annon jälkeen oli $2,28 \pm 0,58$ vuorokautta.

Asfotaasi alfan farmakokinetiikka lapsuusiässä ilmennyttä hypofosfatasiaa sairastavilla aikuispotilailla kolme kertaa viikossa annetuilla 0,5 mg/kg:n, 2 mg/kg:n ja 3 mg/kg:n annoksilla oli yhdenmukaista lapsuusiässä ilmennyttä hypofosfatasiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla havaitun farmakokinetiikan kanssa, mikä tuki lapsuusiässä ilmennyttä hypofosfatasiaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon hyväksyttyä 6 mg/kg:n viikkoannosta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella tultiin siihen johtopäätökseen, että asfotaasi alfan farmakokinetiikka on lineaarista aina 28 mg/kg/viikossa ihon alle annettuihin annoksiin saakka. Mallissa havaittiin potilaan painon vaikuttavan asfotaasi alfan puhdistuman ja jakaantumistilavuuden parametreihin. Farmakokineettisen altistuksen odotetaan lisääntyvän potilaan painon mukaan. Immunogeenisuuden vaikutus asfotaasi alfan farmakokinetiikkaan vaihteli ajan myötä immunogeenisuuden ajallisesti vaihtelevan luonteen vuoksi, ja sen arvioitiin kaiken kaikkiaan vähentävän farmakokineettistä altistusta alle 20 %:lla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotille tehdyissä ei-kliinisissä turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu mitään elinjärjestelmäkohtaisia haittavaikutuksia millään annoksella tai antotavalla.

Rotilla havaittiin annoksesta ja ajasta riippuvaisia akuutteja injektion aiheuttamia reaktioita, jotka olivat ohimeneviä ja itsestään rajoittuvia, kun 1–180 mg/kg:n suuruisia annoksia annettiin laskimoon.

Ektooppista kalsifikaatiota ja injektiopaikan reaktioita havaittiin apinoilla, kun asfotaasi alfaa annettiin ihonalaisesti korkeintaan 10 mg/kg:n vuorokausiannoksina 26 viikon ajan. Nämä vaikutukset rajoittuivat injektiopaikkoihin, ja ne olivat osittain tai täysin palautuvia. Ektooppisesta kalsifikaatiosta ei havaittu todisteita missään muussa tutkitussa kudoksessa.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Tiineistä kaniineista, joille annettiin korkeintaan 50 mg/kg:n asfotaasi alfa - vuorokausiannoksia laskimoon, korkeintaan 75 %:lla havaittiin kuitenkin lääkevasta-aineita, mikä saattaa vaikuttaa lisääntymistoksisuuden toteamiseen.

Eläintutkimuksia ei ole tehty asfotaasi alfan mahdollisen geenitoksisuuden tai karsinogeenisuuden arvioimiseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

Kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen stabiiliuden on osoitettu olevan korkeintaan 3 tuntia 23–27 °C:een lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyypin I lasinen injektiopullo, jossa tulppa (butyylikumia), sinetti (alumiinia) ja repäisykorkki (polypropyleeniä).

Strensiq 40 mg/ml injektioneste, liuos

Injektiopullojen täyttötilavuudet ovat: 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml ja 1,0 ml

Strensiq 100 mg/ml injektioneste, liuos

Injektiopullojen täyttötilavuudet ovat: 0,8 ml

Pakkauskoot: 1 tai 12 injektiopulloa
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullot on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön, ja ne saa lävistää vain kerran. Injektiopullon sisältämä käyttämätön liuos on hävitettävä.

Strensiq-valmiste on annettava käyttämällä steriilejä kertakäyttöisiä ruiskuja ja injektioneuloja. Ruiskujen tilavuus pitää olla riittävän pieni, jotta määrätty annos voidaan vetää injektiopullosta kohtuullisella tarkkuudella. Aseptista menetelmää on käytettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Strensiq 40 mg/ml injektioneste, liuos

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 injektioneste, liuos

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28/08/2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28/04/2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

Lonza Biologics
101 International Drive
Pease International Tradeport
03801 Portsmouth
Yhdysvallat

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Strensiq-valmisteen markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan (MAH) on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, viestintävälineet, jakelumuodot ja kaikki muut ohjelmaa koskevat näkökohdat mukaan lukien, yhdessä kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman tarkoitus on opettaa potilaille ja huoltajille oikeat antomenetelmät lääkitysvirheiden sekä injektioapaikan ja injektioihin liittyvien reaktioiden, mukaan lukien yliherkkyyden, riskin varalta. Myyntiluvan haltija huolehtii siitä, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Strensiq-valmistetta myydään, kaikille potilaille/vanhemmille tai huoltajille, joiden odotetaan käyttävän Strensiq-valmistetta, toimitetaan seuraava koulutusohjelmapaketti:

- Itsepisto-opas potilaille
- Pisto-opas vanhemmille tai huoltajille, joilla on lapsipotilaita

Potilaille ja hoitajille tarkoitettuna koulutusaineiston täytyy sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

- Strensiq-valmisteen käyttöön liittyvien mahdollisten lääkintävirheiden ja injektioapaikan reaktioiden riskiä koskevat varoitukset ja ohjeet varotoimenpiteistä
- Yliherkkyysoireita on havaittu Strensiq-hoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien merkkien ja oireiden kuvaus
- Ohjeet oikean annoksen antamisesta
- Ohjeet injektioapaikan valitsemisesta sekä injektion antamisesta ja kirjaamisesta muistiin
- Yksityiskohtainen kuvaus siitä, miten Strensiq injektoidaan käyttämällä aseptista menetelmää
- Ohjeet Strensiq-valmisteen kylmäketjun varmistamisesta säilytyksen ja matkan aikana
- Tietoa haittavaikutuksista ilmoittamisesta

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUhteissa MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on luotava havainnollinen, prospektiivinen ja pitkäaikainen pitkittäisrekisteri hypofosfatasiapotilaista (HPP) taudin epidemiologiaa koskevien tietojen sekä kliinisten tulosten ja elämänlaatutietojen keräämistä varten. Lisäksi rekisteriä käytetään arvioimaan Strensiq-hoidon turvallisuutta ja tehoa hoitoa saaneilla potilailla.	Vuosittain uudelleenarviointien yhteydessä

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVAT SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 40 mg/ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Strensiq 40 mg/ml injektioneste, liuos
asfotaasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 40 mg asfotaasi alfaa.
Yksi injektiopullo sisältää 12 mg asfotaasi alfaa (12 mg/0,3 ml).
Yksi injektiopullo sisältää 18 mg asfotaasi alfaa (18 mg/0,45 ml).
Yksi injektiopullo sisältää 28 mg asfotaasi alfaa (28 mg/0,7 ml).
Yksi injektiopullo sisältää 40 mg asfotaasi alfaa (40 mg/1 ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Luettelo apuaineista: natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti,
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo, jossa 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml
12 injektiopulloa, joissa 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 40 mg/ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Strensiq 40 mg/ml injektio
Strensiq 40 mg/ml injektio
Strensiq 40 mg/ml injektio
Strensiq 40 mg/ml injektio
asfotaasi alfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVAT SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 100 mg/ml****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Strensiq 100 mg/ml injektioneste, liuos
asfotaasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 100 mg asfotaasi alfaa.
Yksi injektiopullo sisältää 80 mg asfotaasi alfaa (80 mg/0,8 ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Luettelo apuaineista: natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti,
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo, jossa 0,8 ml
12 injektiopulloa, joissa 0,8 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1015/003

EU/1/15/1015/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

STRENSIQ 100 mg/ml

80 mg/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 100 mg/ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Strensiq 100 mg/ml injektioneste
asfotaasi alfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

80 mg/0,8 ml

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Strensiq 40 mg/ml injektioneste, liuos
(12 mg/0,3 ml 18 mg/0,45 ml 28 mg/0,7 ml 40 mg/1 ml)
asfotaasi alfa

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Strensiq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Strensiq-valmistetta
3. Miten Strensiq-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Strensiq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Strensiq on ja mihin sitä käytetään

Mitä Strensiq on

Strensiq on lääke, jota käytetään hypofosfataasi kutsutun periytyvän, lapsuudessa alkaneen sairauden hoitoon. Sen vaikuttava aine on asfotaasi alfa.

Mikä on hypofosfatasia

Hypofosfatasiaa sairastavilla potilailla on niukasti alkalinen fosfataasi -nimistä entsyymiä, joka on tärkeä monissa kehon toiminnoissa mukaan lukien luiden ja hampaiden kunnollisessa kovettumisessa. Potilaiden luuston kasvuun ja vahvuuteen liittyy ongelmia, mistä voi seurata luunmurtumia, luukipua ja kävelyvaikeuksia sekä hengitysvaikeuksia ja kouristuskohtausten vaara.

Mihin Strensiq-valmistetta käytetään

Strensiq-valmisteen sisältämä vaikuttava aine voi korvata puuttuvan entsyymin (alkalisen fosfataasin) hypofosfatasiaassa. Sitä käytetään pitkäkestoisessa entsyyminkorvaushoidossa oireiden hallitsemiseksi.

Mitä hyötyjä Strensiq-valmisteen käytöstä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa

Strensiq-valmisteen käytöllä on osoitettu olevan hyötyä potilaiden luuston mineralisaatiossa ja pituuskasvussa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Strensiq-valmistetta

Älä käytä Strensiq-valmistetta

Jos olet vaikeasti allerginen asfotaasi alfalle (ks. alla oleva kohta 'Varoitukset ja varotoimet') tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Strensiq-valmistetta.

- Asfotaasi alfaa saaneilla potilailla on esiintynyt allergisia reaktioita mukaan lukien lääkärinhoitoa vaativia, anafylaksiaa muistuttavia hengenvaarallisia allergisia reaktioita. Anafylaksiaa muistuttavia oireita ovat olleet hengitysvaikeudet, tukehtumisen tunne, pahoinvointi, turvotus silmien ympärillä ja huimaus. Reaktiot ovat ilmenneet joidenkin minuuttien kuluessa asfotaasi alfan ottamisesta, ja niitä voi esiintyä potilailla, jotka ovat ottaneet asfotaasi alfaa yli vuoden ajan. Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista, lopeta Strensiq-hoito ja hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi. Jos saat anafylaktisen reaktion tai sitä muistuttavia oireita, lääkäri keskustele kanssasi jatkotoimenpiteistä ja mahdollisesta Strensiq-hoidon uudelleen aloittamisesta lääkärin valvonnassa. Noudata aina lääkärin antamia ohjeita.
- Lääkevasta-aineiksi kutsuttuja veren proteiineja saattaa kehittyä Strensiq-valmisteele hoidon aikana. Käänny lääkärin puoleen, jos huomaat Strensiq-valmisteen tehon heikentyvän.
- Rasvakyhmyjä tai rasvakudoksen vähentymistä ihon pinnalla (paikallista lipodystrofiaa) on raportoitu Strensiq-valmistetta käyttävillä potilailla usean kuukauden jälkeen. Lue kohdassa 3 olevat injektion annon suositukset huolellisesti. Lipodystrofian riskin pienentämiseksi on tärkeää vaihdella pistokohtaa seuraavien paikkojen välillä: vatsan alue, reisi ja hartialihas.
- Joitakin silmiin liittyviä haittavaikutuksia (esim. silmän [sidekalvon ja sarveiskalvon] kalkkiutumista) on ilmoitettu tutkimuksissa sekä Strensiq-valmistetta käyttävillä potilailla että niillä, jotka eivät ole sitä käyttäneet. Nämä haittavaikutukset liittyvät todennäköisesti hypofosfatasiaan. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle ilmaantuu näköhäiriöitä.
- Pään luiden varhaista yhteenkasvamista (kraniosynostoosia) alle 5-vuotiailla lapsilla on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa hypofosfatasiaa sairastavilla imeväisillä sekä Strensiq-valmisteen käytön yhteydessä ja silloin, kun valmistetta ei ole käytetty. Keskustele lääkärin kanssa, jos havaitset mitä tahansa muutoksia vauvasi pään muodossa.
- Jos sinulle annetaan Strensiq-hoitoa, sinulle saattaa ilmentua pistokohdan reaktio (kipua, kyhmy, ihottumaa, värimuutoksia) lääkkeen annon aikana tai sen jälkeisinä tunteina. Jos sinulla ilmenee voimakas reaktio pistokohdassa, kerro siitä heti lääkärille.
- Lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suureneminen ja alhaisia kalsiumtasoja on ilmoitettu esiintyneen tutkimuksissa. Sen vuoksi lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan kalsiumlisä ja suun kautta otettavia D-vitamiinilisä tarpeen mukaan.
- Painonnousua saattaa esiintyä Strensiq-hoidon aikana. Lääkäri antaa ruokavalio-ohjeita tarpeen mukaan.

Muut lääkevalmisteet ja Strensiq

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jos sinulle on tehtävä laboratoriokokeita (verikokeita), kerro lääkärille, että saat Strensiq-hoitoa. Strensiq saattaa vääristää tiettyjen kokeiden tuloksia, jolloin ne ovat liian suuria tai pieniä. Siksi Strensiq-hoitoa saavalle on ehkä käytettävä muuntayppistä koetta.

Raskaus

Strensiq-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Tehokkaan ehkäisyn käyttämistä hoidon aikana on harkittava naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, voiko Strensiq-valmistetta kulkeutua rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Lääkäri auttaa silloin päättämään, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Strensiq-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Strensiq-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei odoteta olevan mitään vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa joistakin Strensiq-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia injektiopulloa kohden eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Strensiq-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa kuvataan tai kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Lääkäri, jolla on kokemusta aineenvaihdunta- tai luusairauksien hoidosta selostaa sinulle Strensiq-valmisteen käytön. Lääkäriltä tai erikoissairaanhoitajalta saaman opastuksen jälkeen voit pistää Strensiq-valmisteen itse kotona.

Annos

- Saamasi annos perustuu painoosi.
- Lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen, joka on yhteensä 6 mg asfotaasi alfaa painokiloa kohden joka viikko, joko 1 mg/kg:n asfotaasi alfa -injektiona 6 kertaa viikossa tai 2 mg/kg:n asfotaasi alfa -injektiona 3 kertaa viikossa, lääkärin suosituksesta riippuen. Annokset annetaan ihonalaisena injektiona (ks. alla olevasta annostuskaaviosta tietoja painosi mukaan injektoitavasta määrästä ja käytettävistä injektiopullon tyypeistä).
- Lääkärin on säädettävä annosta säännöllisesti kehon painon muuttuessa.
- Maksimimäärä injektiota kohden ei saa olla suurempi kuin 1 ml. Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin 1 ml, sinun on pistettävä useita injektioita välittömästi peräjäälkeen.

Jos injektoidaan 3 kertaa viikossa

Kehon paino (kg)	Injektoitava määrä	Käytettävän injektio-pullon väri
3	0,15 ml	Tumman sininen
4	0,20 ml	Tumman sininen
5	0,25 ml	Tumman sininen
6	0,30 ml	Tumman sininen
7	0,35 ml	Oranssi
8	0,40 ml	Oranssi
9	0,45 ml	Oranssi
10	0,50 ml	Vaalean sininen
11	0,55 ml	Vaalean sininen
12	0,60 ml	Vaalean sininen
13	0,65 ml	Vaalean sininen
14	0,70 ml	Vaalean sininen
15	0,75 ml	Vaalean punainen
16	0,80 ml	Vaalean punainen
17	0,85 ml	Vaalean punainen
18	0,90 ml	Vaalean punainen
19	0,95 ml	Vaalean punainen
20	1 ml	Vaalean punainen
25	0,50 ml	Vihreä
30	0,60 ml	Vihreä
35	0,70 ml	Vihreä
40	0,80 ml	Vihreä

Jos injektoidaan 6 kertaa viikossa

Kehon paino (kg)	Injektoitava määrä	Käytettävän injektio-pullon väri
6	0,15 ml	Tumman sininen
7	0,18 ml	Tumman sininen
8	0,20 ml	Tumman sininen
9	0,23 ml	Tumman sininen
10	0,25 ml	Tumman sininen
11	0,28 ml	Tumman sininen
12	0,30 ml	Tumman sininen
13	0,33 ml	Oranssi
14	0,35 ml	Oranssi
15	0,38 ml	Oranssi
16	0,40 ml	Oranssi
17	0,43 ml	Oranssi
18	0,45 ml	Oranssi
19	0,48 ml	Vaalean sininen
20	0,50 ml	Vaalean sininen
25	0,63 ml	Vaalean sininen
30	0,75 ml	Vaalean punainen
35	0,88 ml	Vaalean punainen
40	1 ml	Vaalean punainen
50	0,50 ml	Vihreä
60	0,60 ml	Vihreä
70	0,70 ml	Vihreä
80	0,80 ml	Vihreä
90	0,90 ml	Vihreä (x2)
100	1 ml	Vihreä (x2)

Injektion annon suositukset

- Sinulle saattaa ilmaantua reaktio injektion antopaikkaan. Lue kohta 4 huolellisesti ennen tämän lääkkeen käyttöä, jotta tiedät millaisia haittavaikutuksia voi esiintyä.

- Kun injektioita annetaan säännöllisesti, injektiopaikkaa on vaihdettava eri ihoalueiden välillä mahdollisen kivun ja ärsytyksen vähentämiseksi.
- Sopivimmat injektiopaikat ovat sellaisia, joissa ihon alainen rasvakerros on runsas (reidet, käsivarret (hartialihas), vatsa ja pakarat). Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sinulle sopivimmista injektiopaikoista.

Ennen Strensiq-valmisteen pistämistä, lue seuraavat ohjeet tarkasti

- Jokainen injektiopullo on tarkoitettu kertakäyttöön, eikä sitä saa lävistää neulalla kuin kerran. Strensiq-nesteen pitää näyttää kirkkaalta, hieman opalisoivalta tai opalisoivalta, värittömältä tai hieman kellertävältä, ja siinä saattaa näkyä muutamia pieniä, läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia. Jos neste on poikkeavan väristä tai siinä on paakkuja tai suuria hiukkasia, älä käytä sitä ja ota uusi injektiopullo. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
- Jos pistät tämän lääkkeen itse, lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja näyttää sinulle, kuinka lääke valmistetaan ja pistetään. Älä pistä tätä lääkettä itse, ellei sinua ole opetettu ja ellet ymmärrä toimenpidettä.

Miten Strensiq pistetään

Vaihe 1: Strensiq-annoksen valmistelu

1. Pese kätesi huolellisesti vedellä ja saippualla.
2. Ota avaamaton Strensiq-injektiopullo (avaamattomat Strensiq-injektiopullot) jääkaapista 15–30 minuuttia ennen pistämistä, jotta neste ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi. Älä lämmitä Strensiq-valmistetta millään muulla tavalla (esimerkiksi mikroaaltouunissa tai kuumassa vedessä). Kun injektiopullo(t) on otettu jääkaapista, Strensiq-valmiste on käytettävä korkeintaan 3 tunnin kuluessa.
3. Poista suojakorkki Strensiq-injektiopullo(i)sta. Poista muovisuojaus ruiskusta, jota aiot käyttää.
4. Käytä aina uutta ruiskua, joka on suojamuovissa.
5. Aseta suurempi injektioneula (esim. 25 G) suojakorkki kiinnitettynä tyhjän ruiskun päähän, paina alaspäin ja kierrä myötäpäivään, kunnes neula on tiukasti kiinni ruiskussa.
6. Poista neulan muovinen suojakorkki. Varo satuttamasta itseäsi neulalla.
7. Vedä ruiskuun annostasi vastaava määrä ilmaa vetämällä mäntää.

Vaihe 2: Strensiq-liuoksen vetäminen injektiopullosta



1. Pidä kiinni ruiskusta ja injektiopullosta ja työnnä neula steriilin kumitulpan läpi injektiopulloon.
2. Työnnä ruiskussa oleva ilma injektiopulloon työntämällä mäntä kokonaan sisään.



3. Käännä injektiopullo ja ruisku ylösalaisin, jotta neula on liuoksessa. Vedä oikea annos ruiskuun vetämällä mäntää.



4. Ennen neulan poistamista injektiopullostä, tarkista, että ruiskuun on vedetty oikea määrä ja ettei ruiskussa näy ilmakuplia. Jos ruiskussa näkyy kuplia, pidä ruiskua neula ylöspäin ja koputa ruiskun säiliötä kevyesti, kunnes kuplat kohoavat ruiskun yläosaan.
5. Kun kaikki kuplat ovat ruiskun yläosassa, työnnä kuplat ruiskusta takaisin injektiopulloon työntämällä mäntää varovasti.
6. Ilmakuplien poistamisen jälkeen tarkista uudelleen, että olet vetänyt ruiskuun oikean määrän lääkettä. Saatat tarvita useampia injektiopulloja oikeaan annokseen tarvittavan täyden määrän vetämiseksi ruiskuun.

Vaihe 3: Pistämiseen käytettävän neulan kiinnittäminen ruiskuun

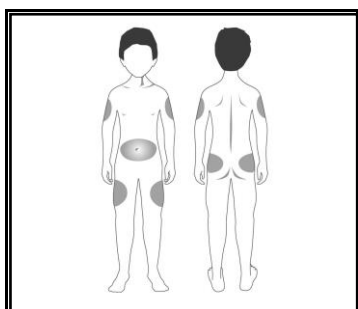
1. Poista neula injektiopullostä. Kiinnitä suojakorkki yhdellä kädellä asettamalla korkki tasaiselle alustalle, työntämällä neula korkkiin, kääntämällä ruisku pystyyn ja napsauttamalla korkki kiinni vain yhdellä kädellä.
2. Irrota suurempi injektioneula varovasti painamalla alaspäin ja kiertämällä vastapäivään. Hävitä neula suojakorkkeineen laittamalla se terävän jätteen säiliöön.
3. Aseta pienempi injektioneula (esim. 27 G tai 29 G) suojakorkki kiinnitettynä täytetyn ruiskun päähän, paina alaspäin ja kierrä myötäpäivään, kunnes neula on tiukasti kiinni ruiskussa. Irrota neulan korkki vetämällä suoraan.
4. Pidä ruiskua neula ylöspäin ja poista mahdolliset ilmakuplat koputtamalla sormella ruiskun säiliötä.

Tarkista silmämääräisesti, että ruiskun sisältämä annos on oikea.

Lääkkeen määrä injektiota kohden ei saa olla suurempi kuin 1 ml. Jos määrä on suurempi, injektioita on annettava useampi kuin yksi käyttämällä eri injektiopaikkoja.

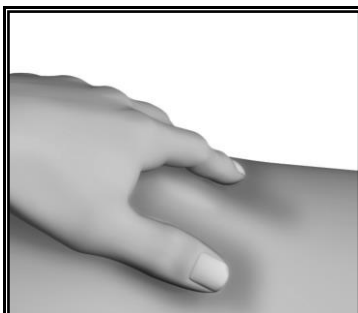
Nyt olet valmis pistämään oikean annoksen.

Vaihe 4: Strensiq-valmisteen pistäminen



1. Valitse pistokohta (reidet, vatsa, käsivarret (hartialihäs), pakarät). Sopivimmat injektiopaikat on merkitty harmaalla kuvassa. Lääkäri neuvo sinua mahdollisten injektiopaikkojen valinnassa.

HUOM: älä käytä alueita, joissa tunnet kyhmyjä, kovia lihassolmuja tai kipua, ja kerro näistä lääkärille.

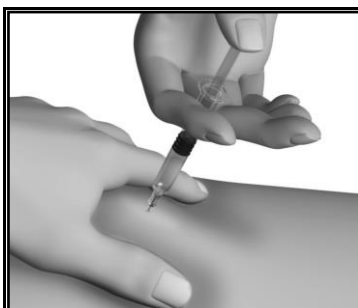


2. Nipistä valitun injektiopaikan ihoa kevyesti peukalolla ja etusormella.



3. Pidä ruiskusta kiinni kuten kynästä tai tikasta, työnnä neula koholla olevaan ihoon siten, että pistokulma on 45°–90° ihon pintaan nähden.

Potilaille, joilla on vähän rasvaa ihon alla tai ohut iho, saattaa 45°:een kulma olla parempi.



4. Jatka ihosta kiinnipitämistä ja pistä lääke työntämällä ruiskun mäntä hitaasti ja tasaisesti kokonaan sisään.
5. Poista neula, vapauta ihopoimu ja laita pumpulituppo tai sideharso varovasti pistokohdan päälle muutamaksi sekunniksi.

Tämä auttaa sulkemaan kudoksessa olevan pistokohdan ja estämään mahdollisen vuodon. Älä hiero pistokohtaa injektion jälkeen.

Jos tarvitset toisen pistoksen sinulle määrätyn annoksen saamiseksi, ota toinen Strensiq-injektiopullo ja toista vaiheet 1–4.

Vaihe 5: Tarvikkeiden hävittäminen

Kerää ruiskut, injektiopullot ja neula yhteen terävän jätteen säiliöön. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja neuvoo, miten saat terävän jätteen säiliöön.

Jos käytät enemmän Strensiq-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että sinulle on vahingossa annettu suurempi annos Strensiq-valmistetta kuin sinulle on määrätty, kysy neuvoa lääkäriltä.

Jos unohdat käyttää Strensiq-valmistetta

Älä pistä kahta annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota yhteys lääkäriin ohjeita varten.

Katso lisätietoja osoitteesta: asfotaasialfa-potilas.fi



Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos et ole varma mitä alla olevat haittavaikutukset ovat, pyydä lääkäriä selittämään ne sinulle.

Vakavimpia asfotaasi alfaa saaneilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia ovat olleet allergiset reaktiot mukaan lukien lääkärinhoitoa vaativat, anafylaksiaa muistuttavat hengenvaaralliset allergiset reaktiot. Tämä haittavaikutus on yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä). Näiden vakavien allergisten reaktioiden oireita ovat olleet hengitysvaikeudet, tukehtumisen tunne, pahoinvointi, turvotus silmien ympärillä ja huimaus. Reaktiot ovat ilmenneet joidenkin minuuttien kuluessa asfotaasi alfan käyttämisestä, ja niitä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet asfotaasi alfaa yli vuoden ajan. **Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista, lopeta Strensiq-hoito ja hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi.**

Myös muita allergisia reaktioita (yliherkkyyssreaktioita) saattaa esiintyä yleisesti. Niiden oireita voivat olla ihon punoitus, kuume, ihottuma, kutina, ärtyisyys, pahoinvointi, oksentelu, kipu, vilunväreet, suun tunnottomuus, päänsärky, kasvojen punoitus, sydämen nopealyöntisyys ja yskä. **Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista, lopeta Strensiq-hoito ja hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi.**

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä

Pistokohdan reaktiot lääkkeen piston aikana tai piston jälkeisinä tunteina (mikä voi aiheuttaa punoitusta, värimuutoksia, kutinaa, kipua, rasvakyhmyjä tai rasvakudoksen vähentymistä ihon pinnalla, ihoalueen vaalenemista [hypopigmentaatiota] ja/tai turvotusta)

Kuume (pyreksia)

Ärtyisyys

Ihon punoitus (eryteema)

Kipu käsissä ja jaloissa (raajakipu)

Mustelma (ruhjevamma)

Päänsärky

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

Ihon venyminen, ihon värjäytyminen

Pahoinvointi

Suun tunnottomuus (oraalinen hypoestesia)

Lihassärky (myalgia)

Arpi

Lisääntynyt alttius mustelmille

Kuumat aallot

Ihoinfektio pistokohdassa (pistokohdan selluliitti)

Veren kalsiumpitoisuuden lasku (hypokalsemia)

Munuaiskivitauti

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Strensiq-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektiopullon avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä välittömästi (enintään 3 tunnin kuluessa huoneenlämmössä, 23 °C – 27 °C).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Strensiq sisältää

Vaikuttava aine on asfotaasi alfa. Yksi ml liuosta sisältää 40 mg asfotaasi alfaa.

Yksi 0,3 ml:n injektiopullo liuosta (40 mg/ml) sisältää 12 mg asfotaasi alfaa.

Yksi 0,45 ml:n injektiopullo liuosta (40 mg/ml) sisältää 18 mg asfotaasi alfaa.

Yksi 0,7 ml:n injektiopullo liuosta (40 mg/ml) sisältää 28 mg asfotaasi alfaa.

Yksi 1 ml:n injektiopullo liuosta (40 mg/ml) sisältää 40 mg asfotaasi alfaa.

Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Strensiq on kirkas, hieman opalisoiva tai opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä vedenkaltainen injektioneste (liuos) injektiopullossa, joka sisältää 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml tai 1 ml liuosta. Saattaa sisältää muutamia pieniä, läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.

Pakkauskoot: 1 tai 12 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Ranska

Valmistaja

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park, Blanchardstown

Dublin 15

Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Strensiq 100 mg/ml injektioneste, liuos (80 mg/0,8 ml) asfotaasi alfa

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Strensiq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Strensiq-valmistetta
3. Miten Strensiq-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Strensiq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Strensiq on ja mihin sitä käytetään

Mitä Strensiq on

Strensiq on lääke, jota käytetään hypofosfataasi kutsutun periytyvän, lapsuudessa alkaneen sairauden hoitoon. Sen vaikuttava aine on asfotaasi alfa.

Mikä on hypofosfatasia

Hypofosfatasiaa sairastavilla potilailla on niukasti alkalinen fosfataasi -nimistä entsyymiä, joka on tärkeä monissa kehon toiminnoissa mukaan lukien luiden ja hampaiden kunnollisessa kovettumisessa. Potilaiden luuston kasvuun ja vahvuuteen liittyy ongelmia, mistä voi seurata luunmurtumia, luukipua ja kävelyvaikeuksia sekä hengitysvaikeuksia ja kouristuskohtausten vaara.

Mihin Strensiq-valmistetta käytetään

Strensiq-valmisteen sisältämä vaikuttava aine voi korvata puuttuvan entsyymin (alkalisen fosfataasin) hypofosfatasiaassa. Sitä käytetään pitkäkestoisessa entsyyminkorvaushoidossa oireiden hallitsemiseksi.

Mitä hyötyjä Strensiq-valmisteen käytöstä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa

Strensiq-valmisteen käytöllä on osoitettu olevan hyötyä potilaiden luuston mineralisaatiossa ja pituuskasvussa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Strensiq-valmistetta

Älä käytä Strensiq-valmistetta

Jos olet vaikeasti allerginen asfotaasi alfalle (ks. alla oleva kohta 'Varoitukset ja varotoimet') tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Strensiq-valmistetta.

- Asfotaasi alfaa saaneilla potilailla on esiintynyt allergisia reaktioita mukaan lukien lääkärinhoitoa vaativia, anafylaksiaa muistuttavia hengenvaarallisia allergisia reaktioita. Anafylaksiaa muistuttavia oireita ovat olleet hengitysvaikeudet, tukehtumisen tunne, pahoinvointi, turvotus silmien ympärillä ja huimaus. Reaktiot ovat ilmenneet joidenkin minuuttien kuluessa asfotaasi alfan ottamisesta, ja niitä voi esiintyä potilailla, jotka ovat ottaneet asfotaasi alfaa yli vuoden ajan. Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista, lopeta Strensiq-hoito ja hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi.
- Jos saat anafylaktisen reaktion tai sitä muistuttavia oireita, lääkäri keskustelee kanssasi jatkotoimenpiteistä ja mahdollisesta Strensiq-hoidon uudelleen aloittamisesta lääkärin valvonnassa. Noudata aina lääkärin antamia ohjeita.
- Lääkevasta-aineiksi kutsuttuja veren proteiineja saattaa kehittyä Strensiq-valmisteele hoidon aikana. Käänny lääkärin puoleen, jos huomaat Strensiq-valmisteen tehon heikentyvän.
- Rasvakyhmyjä tai rasvakudoksen vähentymistä ihon pinnalla (paikallista lipodystrofiaa) on raportoitu Strensiq-valmistetta käyttävillä potilailla usean kuukauden jälkeen. Lue kohdassa 3 olevat injektion annon suositukset huolellisesti. Lipodystrofian riskin pienentämiseksi on tärkeää vaihdella pistokohtaa seuraavien paikkojen välillä: vatsan alue, reisi ja hartialihäs.
- Joitakin silmiin liittyviä haittavaikutuksia (esim. silmän [sidekalvon ja sarveiskalvon] kalkkiutumista) on ilmoitettu tutkimuksissa sekä Strensiq-valmistetta käyttävillä potilailla että niillä, jotka eivät ole sitä käyttäneet. Nämä haittavaikutukset liittyvät todennäköisesti hypofosfatasiaan. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle ilmaantuu näköhäiriöitä.
- Pään luiden varhaista yhteenkasvamista (kraniosynostoosia) alle 5-vuotiailla lapsilla on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa hypofosfatasiaa sairastavilla imeväisillä sekä Strensiq-valmisteen käytön yhteydessä ja silloin, kun valmistetta ei ole käytetty. Keskustele lääkärin kanssa, jos havaitset mitä tahansa muutoksia vauvasi pään muodossa.
- Jos sinulle annetaan Strensiq-hoitoa, sinulle saattaa ilmentua pistokohdan reaktio (kipua, kyhmy, ihottumaa, värimuutoksia) lääkkeen annon aikana tai sen jälkeisinä tunteina. Jos sinulla ilmenee voimakas reaktio pistokohdassa, kerro siitä heti lääkärille.
- Lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suureneminen ja alhaisia kalsiumtasoja on ilmoitettu esiintyneen tutkimuksissa. Sen vuoksi lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan kalsiumlisä ja suun kautta otettavia D-vitamiinilisä tarpeen mukaan.
- Painonnousua saattaa esiintyä Strensiq-hoidon aikana. Lääkäri antaa ruokavalio-ohjeita tarpeen mukaan.

Muut lääkevalmisteet ja Strensiq

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jos sinulle on tehtävä laboratoriokokeita (verikokeita), kerro lääkärille, että saat Strensiq-hoitoa. Strensiq saattaa vääristää tiettyjen kokeiden tuloksia, jolloin ne ovat liian suuria tai pieniä. Siksi Strensiq-hoitoa saavalle on ehkä käytettävä muuntotyypistä koetta.

Raskaus

Strensiq-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Tehokkaan ehkäisyn käyttämistä hoidon aikana on harkittava naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, voiko Strensiq-valmistetta kulkeutua rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Lääkäri auttaa silloin päättämään, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Strensiq-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Strensiq-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei odoteta olevan mitään vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa joistakin Strensiq-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia injektiopulloa kohden eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Strensiq-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa kuvataan tai kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Lääkäri, jolla on kokemusta aineenvaihdunta- tai luusairauksien hoidosta selostaa sinulle Strensiq-valmisteen käytön. Lääkäriltä tai erikoissairaanhoitajalta saaman opastuksen jälkeen voit pistää Strensiq-valmisteen itse kotona.

Annos

- Saamasi annos perustuu painoosi.
- Lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen, joka on yhteensä 6 mg asfotaasi alfaa painokiloa kohden joka viikko, joko 1 mg/kg:n asfotaasi alfa -injektiona 6 kertaa viikossa tai 2 mg/kg:n asfotaasi alfa -injektiona 3 kertaa viikossa, lääkärin suosituksesta riippuen. Annokset annetaan ihonalaisena injektiona (ks. alla olevasta annostuskaaviosta tietoja painosi mukaan injektoitavasta määrästä ja käytettävistä injektiopullon tyypeistä).
- Lääkärin on säädettävä annosta säännöllisesti kehon painon muuttuessa.
- Maksimimäärä injektioita kohden ei saa olla suurempi kuin 1 ml. Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin 1 ml, sinun on pistettävä useita injektioita välittömästi peräjäälkeen.

Jos injektoidaan 3 kertaa viikossa

Kehon paino (kg)	Injektoitava määrä	Käytettävän injektio-pullon väri
3	0,15 ml	Tumman sininen
4	0,20 ml	Tumman sininen
5	0,25 ml	Tumman sininen
6	0,30 ml	Tumman sininen
7	0,35 ml	Oranssi
8	0,40 ml	Oranssi
9	0,45 ml	Oranssi
10	0,50 ml	Vaalean sininen
11	0,55 ml	Vaalean sininen
12	0,60 ml	Vaalean sininen
13	0,65 ml	Vaalean sininen
14	0,70 ml	Vaalean sininen
15	0,75 ml	Vaalean punainen
16	0,80 ml	Vaalean punainen
17	0,85 ml	Vaalean punainen
18	0,90 ml	Vaalean punainen
19	0,95 ml	Vaalean punainen
20	1 ml	Vaalean punainen
25	0,50 ml	Vihreä
30	0,60 ml	Vihreä
35	0,70 ml	Vihreä
40	0,80 ml	Vihreä

Jos injektoidaan 6 kertaa viikossa

Kehon paino (kg)	Injektoitava määrä	Käytettävän injektio-pullon väri
6	0,15 ml	Tumman sininen
7	0,18 ml	Tumman sininen
8	0,20 ml	Tumman sininen
9	0,23 ml	Tumman sininen
10	0,25 ml	Tumman sininen
11	0,28 ml	Tumman sininen
12	0,30 ml	Tumman sininen
13	0,33 ml	Oranssi
14	0,35 ml	Oranssi
15	0,38 ml	Oranssi
16	0,40 ml	Oranssi
17	0,43 ml	Oranssi
18	0,45 ml	Oranssi
19	0,48 ml	Vaalean sininen
20	0,50 ml	Vaalean sininen
25	0,63 ml	Vaalean sininen
30	0,75 ml	Vaalean punainen
35	0,88 ml	Vaalean punainen
40	1 ml	Vaalean punainen
50	0,50 ml	Vihreä
60	0,60 ml	Vihreä
70	0,70 ml	Vihreä
80	0,80 ml	Vihreä
90	0,90 ml	Vihreä (x2)
100	1 ml	Vihreä (x2)

Injektion annon suositukset

- Sinulle saattaa ilmaantua reaktio injektion antopaikkaan. Lue kohta 4 huolellisesti ennen tämän lääkkeen käyttöä, jotta tiedät millaisia haittavaikutuksia voi esiintyä.
- Kun injektioita annetaan säännöllisesti, injektiopaikkaa on vaihdettava eri ihoalueiden välillä mahdollisen kivun ja ärsytyksen vähentämiseksi.
- Sopivimmat injektiopaikat ovat sellaisia, joissa ihon alainen rasvakerros on runsas (reidet, käsivarret (hartialahas), vatsa ja pakarat). Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sinulle sopivimmista injektiopaikoista.

Ennen Strensiq-valmisteen pistämistä, lue seuraavat ohjeet tarkasti

- Jokainen injektiopullo on tarkoitettu kertakäyttöön, eikä sitä saa lävistää neulalla kuin kerran. Strensiq-nesteen pitää näyttää kirkkaalta, hieman opalisoivalta tai opalisoivalta, värittömältä tai hieman kellertävältä, ja siinä saattaa näkyä muutamia pieniä, läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia. Jos neste on poikkeavan väristä tai siinä on paakkuja tai suuria hiukkasia, älä käytä sitä ja ota uusi injektiopullo. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
- Jos pistät tämän lääkkeen itse, lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja näyttää sinulle, kuinka lääke valmistetaan ja pistetään. Älä pistä tätä lääkettä itse, ellei sinua ole opetettu ja ellet ymmärrä toimenpidettä.

Miten Strensiq pistetään:

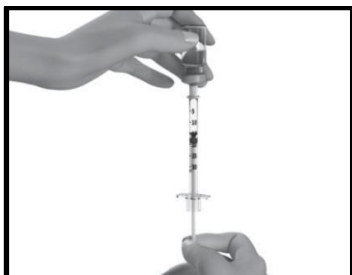
Vaihe 1: Strensiq-annoksen valmistelu

1. Pese kätesi huolellisesti vedellä ja saippualla.
2. Ota avaamaton Strensiq-injektiopullo (avaamattomat Strensiq-injektiopullot) jääkaapista 15–30 minuuttia ennen pistämistä, jotta neste ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi. Älä lämmitä Strensiq-valmistetta millään muulla tavalla (esimerkiksi mikroaaltouunissa tai kuumassa vedessä). Kun injektiopullo(t) on otettu jääkaapista, Strensiq-valmiste on käytettävä korkeintaan 3 tunnin kuluessa.
3. Poista suojakorkki Strensiq-injektiopullo(i)sta. Poista muovisuojuus ruiskusta, jota aiot käyttää.
4. Käytä aina uutta ruiskua, joka on suojamuovissa.
5. Aseta suurempi injektioneula (esim. 25 G) suojakorkki kiinnitettynä tyhjän ruiskun päähän, paina alaspäin ja kierrä myötäpäivään, kunnes neula on tiukasti kiinni ruiskussa.
6. Poista neulan muovinen suojakorkki. Varo satuttamasta itseäsi neulalla.
7. Vedä ruiskuun annostasi vastaava määrä ilmaa vetämällä mäntää.

Vaihe 2: Strensiq-liuoksen vetäminen injektiopullosta



1. Pidä kiinni ruiskusta ja injektiopullosta ja työnnä neula steriilin kumitulpan läpi injektiopulloon.
2. Työnnä ruiskussa oleva ilma injektiopulloon työntämällä mäntä kokonaan sisään.



3. Käännä injektiopullo ja ruisku ylösalaisin, jotta neula on liuoksessa. Vedä oikea annos ruiskuun vetämällä mäntää.



4. Ennen neulan poistamista injektiopullosta, tarkista, että ruiskuun on vedetty oikea määrä ja ettei ruiskussa näy ilmakuplia. Jos ruiskussa näkyy kuplia, pidä ruiskua neula ylöspäin ja koputa ruiskun säiliötä kevyesti, kunnes kuplat kohoavat ruiskun yläosaan.
5. Kun kaikki kuplat ovat ruiskun yläosassa, työnnä kuplat ruiskusta takaisin injektiopulloon työntämällä mäntää varovasti.

6. Ilmakuplien poistamisen jälkeen tarkista uudelleen, että olet vetänyt ruiskuun oikean määrän lääkettä. Saatat tarvita useampia injektiopulloja oikeaan annokseen tarvittavan täyden määrän vetämiseksi ruiskuun.

Vaihe 3: Pistämiseen käytettävän neulan kiinnittäminen ruiskuun

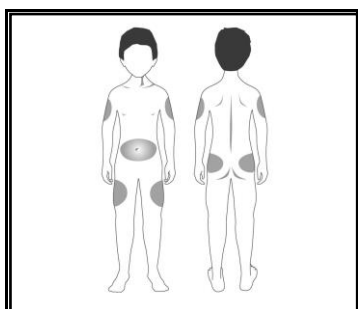
1. Poista neula injektiopullosta. Kiinnitä suojakorkki yhdellä kädellä asettamalla korkki tasaiselle alustalle, työntämällä neula korkkiin, kääntämällä ruisku pystyyn ja napsauttamalla korkki kiinni vain yhdellä kädellä.
2. Irrota suurempi injektioneula varovasti painamalla alaspäin ja kiertämällä vastapäivään. Hävitä neula suojakorkkeineen laittamalla se terävän jätteen säiliöön.
3. Aseta pienempi injektioneula (esim. 27 G tai 29 G) suojakorkki kiinnitettynä täytetyn ruiskun päähän, paina alaspäin ja kierrä myötäpäivään, kunnes neula on tiukasti kiinni ruiskussa. Irrota neulan korkki vetämällä suoraan.
4. Pidä ruiskua neula ylöspäin ja poista mahdolliset ilmakuplat koputtamalla sormella ruiskun säiliötä.

Tarkista silmämääräisesti, että ruiskun sisältämä annos on oikea.

Lääkkeen määrä injektioita kohden ei saa olla suurempi kuin 1 ml. Jos määrä on suurempi, injektioita on annettava useampi kuin yksi käyttämällä eri injektiopaikkoja.

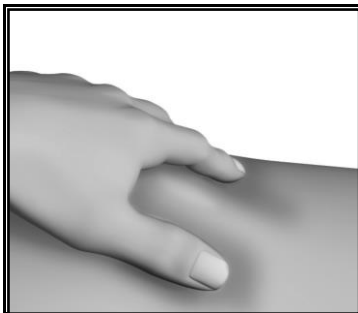
Nyt olet valmis pistämään oikean annoksen.

Vaihe 4: Strensiq-valmisteen pistäminen

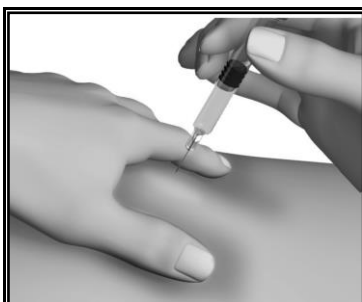


1. Valitse pistokohta (reidet, vatsa, käsivarret (hartialihas), pakarat). Sopivimmat injektiopaikat on merkitty harmaalla kuvassa. Lääkäri neuvo sinua mahdollisten injektiopaikkojen valinnassa.

HUOM: älä käytä alueita, joissa tunnet kyyhmyjä, kovia lihassolmuja tai kipua, ja kerro näistä lääkärille.

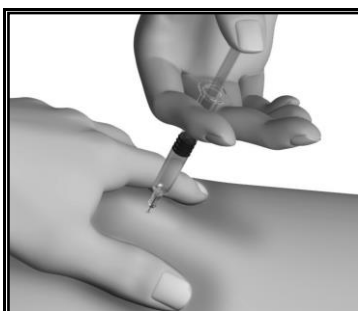


2. Nipistä valitun injektioaikan ihoa kevyesti peukalolla ja etusormella.



3. Pidä ruiskusta kiinni kuten kynästä tai tikasta, työnnä neula koholla olevaan ihoon siten, että pistokulma on 45°–90° ihon pintaan nähden.

Potilaille, joilla on vähän rasvaa ihon alla tai ohut iho, saattaa 45°:een kulma olla parempi.



4. Jatka ihosta kiinnipitämistä ja pistä lääke työntämällä ruiskun mäntä hitaasti ja tasaisesti kokonaan sisään.
5. Poista neula, vapauta ihopoimu ja laita pumpulituppo tai sideharso varovasti pistokohdan päälle muutamaksi sekunniksi.

Tämä auttaa sulkemaan kudoksessa olevan pistokohdan ja estämään mahdollisen vuodon. Älä hiero pistokohtaa injektion jälkeen.

Jos tarvitset toisen pistoksen sinulle määrätyn annoksen saamiseksi, ota toinen Strensiq-injektiopullo ja toista vaiheet 1–4.

Vaihe 5: Tarvikkeiden hävittäminen

Kerää ruiskut, injektiopullot ja neula yhteen terävän jätteen säiliöön. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja neuvoo, miten saat terävän jätteen säiliöön.

Jos käytät enemmän Strensiq-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että sinulle on vahingossa annettu suurempi annos Strensiq-valmistetta kuin sinulle on määrätty, kysy neuvoa lääkäriltä.

Jos unohdat käyttää Strensiq-valmistetta

Älä pistä kahta annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota yhteys lääkäriin ohjeita varten.

Katso lisätietoja osoitteesta: asfotaasialfa-potilas.fi



Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos et ole varma mitä alla olevat haittavaikutukset ovat, pyydä lääkärää selittämään ne sinulle.

Vakavimpia asfotaasi alfaa saaneilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia ovat olleet allergiset reaktiot mukaan lukien lääkärinhoitoa vaativat, anafylaksiaa muistuttavat hengenvaaralliset allergiset reaktiot. Tämä haittavaikutus on yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä). Näiden vakavien allergisten reaktioiden oireita ovat olleet hengitysvaikeudet, tukehtumisen tunne, pahoinvointi, turvotus silmien ympärillä ja huimaus. Reaktiot ovat ilmenneet joidenkin minuuttien kuluessa asfotaasi alfan käyttämisestä, ja niitä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet asfotaasi alfaa yli vuoden ajan. **Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista, lopeta Strensiq-hoito ja hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi.**

Myös muita allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita) saattaa esiintyä yleisesti. Niiden oireita voivat olla ihon punoitus, kuume, ihottuma, kutina, ärtyisyys, pahoinvointi, oksentelu, kipu, vilunväreet, suun tunnottomuus, päänsärky, kasvojen punoitus, sydämen nopealyöntisyys ja yskä. **Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista, lopeta Strensiq-hoito ja hakeudu lääkärinhoitoon välittömästi.**

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä

Pistokohdan reaktiot lääkkeen piston aikana tai piston jälkeisinä tunteina (mikä voi aiheuttaa punoitusta, värimuutoksia, kutinaa, kipua, rasvakyhmyjä tai rasvakudoksen vähentymistä ihon pinnalla, ihoalueen vaalenemista [hypopigmentaatiota] ja/tai turvotusta)

Kuume (pyreksia)

Ärtyisyys

Ihon punoitus (eryteema)

Kipu käsissä ja jaloissa (raajakipu)

Mustelma (ruhjevamma)

Päänsärky

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä 10:stä

Ihon venyminen, ihon värjäytyminen

Pahoinvointi

Suun tunnottomuus (oraalinen hypoestesia)

Lihassärky (myalgia)

Arpi

Lisääntynyt alttius mustelmille

Kuumat aallot

Ihoinfektio pistokohdassa (pistokohdan selluliitti)

Veren kalsiumpitoisuuden lasku (hypokalsemia)

Munuaiskivitauti

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit

ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Strensiq-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektiopullon avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä välittömästi (enintään 3 tunnin kuluessa huoneenlämmössä, 23 °C – 27 °C).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Strensiq sisältää

Vaikuttava aine on asfotaasi alfa. Yksi ml liuosta sisältää 100 mg asfotaasi alfaa.

Yksi 0,8 ml:n injektiopullo liuosta (100 mg/ml) sisältää 80 mg asfotaasi alfaa.

Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Strensiq on kirkas, hieman opalisoiva tai opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä vedenkaltainen injektioneste (liuos) injektiopullossa, joka sisältää 0,8 ml liuosta. Saattaa sisältää muutamia pieniä, läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.

Pakkauskoot: 1 tai 12 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.