

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Streng 40 mg/ml šķīdums injekcijām
Streng 100 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Streng 40 mg/ml šķīdums injekcijām

Viens ml šķīduma satur 40 mg alfa asfotāzes* (*asfotase alfa*).

Katrā flakonā ir 0,3 ml šķīduma un 12 mg alfa asfotāzes (40 mg/ml).
Katrā flakonā ir 0,45 ml šķīduma un 18 mg alfa asfotāzes (40 mg/ml).
Katrā flakonā ir 0,7 ml šķīduma un 28 mg alfa asfotāzes (40 mg/ml).
Katrā flakonā ir 1,0 ml šķīduma un 40 mg alfa asfotāzes (40 mg/ml).

Streng 100 mg/ml šķīdums injekcijām

Viens ml šķīduma satur 100 mg alfa asfotāzes* (*asfotase alfa*).

Katrā flakonā ir 0,8 ml šķīduma un 80 mg alfa asfotāzes (100 mg/ml).

* Iegūta ar rekombinantās DNS tehnoloģiju no zīdītāju – Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) – šūnu kultūras.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs, mazliet opalescējošs vai opalescējošs, bezkrāsains līdz mazliet iedzeltens ūdens šķīdums; pH 7,4. Var saturēt dažas mazas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Streng ir paredzēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai pacientiem ar hipofosfatāziju, kam tā sākusies bērna vecumā, lai ārstētu slimības izpausmi kaulos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk ārstam, kam ir pieredze pacientu ar vielmaiņas traucējumiem vai kaulu bojājumiem ārstēšanā.

Devas

Alfa asfotāzes ieteicamais dozēšanas režīms ir 2 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada subkutāni trīs reizes nedēļā, vai dozēšanas režīms 1 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada subkutāni sešas reizes nedēļā.

Alfa asfotāzes maksimālā ieteicamā deva ir 6 mg/kg/nedēļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Detalizētu informāciju skatiet turpmāk atrodamajā dozēšanas shēmā.

Ķermeņa masa (kg)	Injicējot 3 x nedēļā			Injicējot 6 x nedēļā		
	Injicējamā deva	Injicējamais daudzums	Injekcijai izmantotais flakona veids	Injicējamā deva	Injicējamais daudzums	Injekcijai izmantotais flakona veids
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)

Izlaista deva

Ja alfa asfotāzes deva ir izlaista, nedrīkst injicēt dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Īpašas pacientu grupas

Pieaugušie pacienti

Alfa asfotāzes farmakokinētika, farmakodinamika un drošums ir pētīts > 18 gadus veciem pacientiem ar hipofosfatāziju. Pieaugušiem pacientiem, kam hipofosfatāzija (HPP) sākusies bērnū vecumā, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Alfa asfotāzes drošums un efektivitāte gados vecākiem pacientiem nav noteikta, šiem pacientiem nevar ieteikt konkrētu dozēšanas režīmu.

Nieru darbības traucējumi

Alfa asfotāzes drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav vērtēts, šiem pacientiem nevar ieteikt konkrētu dozēšanas režīmu.

Aknu darbības traucējumi

Alfa asfotāzes drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav vērtēts, šiem pacientiem nevar ieteikt konkrētu dozēšanas režīmu.

Lietošanas veids

Strensiq paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Tās nav paredzētas ievadīt intravenozas vai intramuskulāras injekcijas veidā.

Maksimālais zāļu daudzums vienā injekcijā nedrīkst pārsniegt 1 ml. Ja nepieciešams vairāk par 1 ml, vienlaikus var ievadīt vairākas injekcijas.

Strensiq jāievada ar sterilām vienreiz lietojamām šļircēm un injekcijas adatām. Šļircēm jābūt pietiekami maza tilpuma, lai parakstīto devu no flakona būtu iespējams ievilkst pietiekami precīzi.

Injekciju vietas jāmaina un rūpīgi jānovēro, vai nerodas iespējama reakcija pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti paši var injicēt tikai tad, ja viņi ir pienācīgi apguvuši ievadīšanas procedūras. Plašāku informāciju par rīkošanos ar zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Smaga vai dzīvībai bīstama paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, ja paaugstinātā jutība nav kontrolējama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Pacientiem, kas ārstēti ar alfa asfotāzi, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksei atbilstošām pazīmēm un simptomiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi ietvēra apgrūtinātu elpošanu, smakšanas sajūtu, periorbitālu tūsku un reiboni. Reakcijas radās dažu minūšu laikā pēc alfa asfotāzes subkutānas ievadīšanas un var rasties pacientiem, kas ārstējas ilgāk par 1 gadu. Citas paaugstinātas jutības reakcijas bija vemšana, slikta dūša, drudzis, galvassāpes, piesarkums, uzbudināmība, drebuļi, ādas eritēma, izsitumi, nieze un mutes dobuma hipestēzija. Ja rodas šādas reakcijas, ieteicams tūlīt pārtraukt terapiju un sākt attiecīgu ārstēšanu. Jāievēro neatliekamās palīdzības aktuālie medicīniskie standarti.

Pēc smagas reakcijas atsevišķiem pacientiem jāapsver alfa asfotāzes lietošanas atsākšanas riski un ieguvumi, ņemot vērā citus faktorus, kas var veicināt paaugstinātas jutības reakcijas risku, piemēram, līdzekļus esošu infekciju un/vai antibiotiku lietošanu. Ja pieņem lēmumu atsākt zāļu lietošanu, tam jānotiek medicīniskā uzraudzībā, un var apsvērt piemērotas premedikācijas izmantošanu. Pacienti jāuzrauga, vai viņiem neatkārtojas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomi.

Nepieciešamība kontrolēt nākamās zāļu ievadīšanas reizes un nepieciešamība pēc neatliekamās palīdzības pacientiem mājas aprūpē nosakāma pēc ārstējošā ārsta ieskatiem.

Smaga vai iespējami dzīvībai bīstama paaugstināta jutība ir kontrindikācija zāļu lietošanas atsākšanai, ja paaugstināta jutība nav kontrolējama (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Injekcijas izraisīta reakcija

Alfa asfotāzes ievadīšana var izraisīt vietējas reakcijas injekcijas vietā (tostarp, piemēram, eritēmu, izsitumus, krāsas izmaiņu, niezi, sāpes, papulas, mezglveida uzaugumus, atrofiju), kas definētas kā jebkāds ar to saistīts nevēlams notikums, kas radies injekcijas laikā vai līdz injekcijas saņemšanas dienas beigām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Injekciju vietu mainīšana var palīdzēt mazināt šādas reakcijas.

Visiem pacientiem, kam rodas smaga injekcijas izraisīta reakcija, jāpārtrauc Strensiq ievadīšana un jālieto atbilstošas zāles.

Lipodistrofija

Klīniskos pētījumos ar alfa asfotāzi ārstētiem pacientiem pēc vairākiem mēnešiem tika ziņots par lokalizētu lipodistrofiju, tostarp lipoatrofiju un lipohipetrofiju, infekcijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ieteicams ievērot pareizu injicēšanas tehniku un mainīt injicēšanas vietas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kraniosinostoze

Alfa asfotāzes klīniskajos pētījumos par nevēlamiem notikumiem – kraniosinostozi (saistīta ar paaugstinātu intrakraniālo spiedienu), arī par iepriekš diagnosticētas kraniosinostozes gaitas pasliktināšanos un Arnolda–Kiari (*Arnold-Chiari*) malformācijas rašanos ziņots < 5 gadus veciem hipofosfatāzijas pacientiem. Nav pietiekamu datu, lai noteiktu cēloņsakarību starp Strensiq lietošanu un kraniosinostozes progresēšanu. Kraniosinostoze kā hipofosfatāzijas izpausme dokumentēta publicētā literatūrā, to novēroja 61,3% pacientu no dzimšanas līdz 5 gadu vecumam slimības dabiskas gaitas pētījumā par neārstētiem hipofosfatāzijas pacientiem, kam slimība sākusies zīdaiņa vecumā. Kraniosinostoze var izraisīt paaugstinātu intrakraniālo spiedienu. Hipofosfatāzijas pacientiem, kas nav sasnieguši 5 gadu vecumu, ieteicama periodiska kontrole (tostarp fundoskopiskā izmeklēšana redzes nerva diska tūskas pazīmju konstatēšanai) un tūlītēja iejaukšanās, ja ir paaugstināts intrakraniālais spiediens.

Ektopiska pārkalķošanās

Alfa asfotāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar hipofosfatāziju ziņots par acs (konjunktīvas un radzenes) pārkalķošanos un nefrokalcinozi. Nav pietiekamu datu, lai noteiktu cēloņsakarību starp alfa asfotāzes lietošanu un ektopisku pārkalķošanos. Acs (konjunktīvas un radzenes) pārkalķošanās un nefrokalcinoze kā hipofosfatāzijas izpausmes ir dokumentētas publicētā literatūrā. Nefrokalcinozi novēroja 51,6% pacientu no dzimšanas līdz 5 gadu vecumam slimības dabiskas gaitas pētījumā par neārstētiem hipofosfatāzijas pacientiem, kam slimība sākusies zīdaiņa vecumā. Hipofosfatāzijas pacientiem sākumstāvoklī un pēc tam periodiski ieteicami oftalmoloģiskie izmeklējumi un nieru izmeklējumi ar ultraskaņu.

Parathormons un kalcijs serumā

Hipofosfatāzijas pacientiem, ievadot alfa asfotāzi, var palielināties parathormona koncentrācija serumā, īpaši pirmajās 12 terapijas nedēļās. Pacientiem, kurus ārstē ar alfa asfotāzi, ieteicams kontrolēt parathormona un kalcijs koncentrācijas serumā. Var būt nepieciešams papildus lietot kalciju un iekšķīgi lietojamo D vitamīnu. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Nesamērīgs ķermeņa masas pieaugums

Pacientiem var nesamērīgi pieaugt ķermeņa masa. Ieteicama diētas kontrole.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar alfa asfotāzi nav veikti. Ņemot vērā alfa asfotāzes struktūru un farmakokinētiku, maz ticams, ka tā ietekmētu ar citohromu P 450 saistīto metabolismu.

Alfa asfotāze satur audu nespecifiskas sārmainās fosfatāzes katalītisko domēnu. Alfa asfotāzes ievadīšana ietekmēs slimnīcas laboratoriju regulāri veikto sārmainās fosfatāzes līmeņa serumā mērījumu; sārmainās fosfatāzes aktivitātes mērījumi serumā var sasniegt vairākus tūkstošus vienību litrā. Tā kā enzīmu īpašības ir atšķirīgas, alfa asfotāzes aktivitātes rezultātus nedrīkst interpretēt tāpat kā sārmainās fosfatāzes aktivitāti serumā.

Sārmaino fosfatāzi (SF) izmanto kā noteikšanas reaģentu daudzās parastās laboratoriskajās analīzēs. Ja alfa asfotāze ir klīniskajos laboratoriskajos paraugos, iespējami izmainīti rezultāti.

Ārstējošajam ārstam jāinformē analīzes veicošā laboratorija, ka pacients ārstējas ar zālēm, kas ietekmē SF līmeni. Pacientiem, kas ārstējas ar Strensiq, var apsvērt alternatīvas analīzes (t. i., tādas, kurām neizmanto SF konjugētu noteikšanas sistēmu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par alfa asfotāzes lietošanu grūtniecības laikā.

Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas devas terapeitiskajā diapazonā ($> 0,5$ mg/kg) grūsnām pelēm alfa asfotāzes koncentrācija augļiem bija nosakāma visām pārbaudītajām devām, kas liecina, ka alfa asfotāze iekļūst caur placentu. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Alfa asfotāzi grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Informācija par alfa asfotāzes izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar alfa asfotāzi jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ir veikti preklīniskie fertilitātes pētījumi, tie nepierādīja ietekmi uz fertilitāti un embrija un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Strensiq neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Papildu dati par zāļu lietošanas drošumu atspoguļo iedarbību 112 pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa asfotāzi ar terapijas ilgumu no 1 dienas līdz 391,9 nedēļām [7,5 gadiem] un kuriem hipofosfatāzija attīstījās perinatālā/zīdaiņa vecumā (n = 89), pusaudža vecumā (n = 22), pieaugušā vecumā (n = 1) (vecums brīdī, kad pacients tika iekļauts pētījumā, no 1 dienas līdz 66,5 gadiem). Visbiežāk novērotās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (74%). Tika saņemti daži ziņojumi par anafilaktoīdu/paaugstinātas jutības reakciju.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Ar alfa asfotāzi saistītās blakusparādības norādītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un ieteicamā termina atbilstīgi MedDRA biežuma iedalījumam – ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādības, par ko klīniskajos pētījumos ziņots hipofosfatāzijas pacientiem

Orgānu sistēmu klase	Biežuma kategorija	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	bieži	Celulīts injekcijas vietā
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	bieži	Palielināta zilumu veidošanās tendence
Imūnās sistēmas traucējumi	bieži	Anafilaktoīdas reakcijas Paaugstināta jutība ²
Vielmaiņas un uztures traucējumi	bieži	Hipokalcēmija
Nervu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	bieži	Karstuma viļņi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	bieži	Mutes dobuma hipestēzija Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	ļoti bieži	Eritēma
	bieži	Ādas krāsas izmaiņas Ādas bojājumi (izstiepta āda)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	ļoti bieži	Sāpes ekstremitātēs
	bieži	Muskuļu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	bieži	Nefrolitiāze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā ¹ Drudzis Uzbudināmība
	bieži	Drebuļi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	ļoti bieži	Kontūzija
	bieži	Rēta

¹- Ieteicamie termini, kas uzskatīti par reakcijām injekcijas vietā, norādīti tālākajā sadaļā.

²- Ieteicamie termini, kas uzskatīti par paaugstinātu jutību, norādīti tālākajā sadaļā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Reakcijas injekcijas vietā (tostarp atrofija, abscess, eritēma, krāsas maiņa, sāpes, nieze, makula, pietūkums, kontūzija, zilumu veidošanās, lipodistrofija (lipoatrofija vai lipohipertrofija), indurācija, reakcija, mezglveida uzaugums, izsitumi, papula, hematoma, iekaisums, nātrene, kalcifikācija, siltums, asiņošana, celulīts, rēta, veidojums, ekstravazācija, eksfoliācija un pūslīši injekcijas vietā) ir visbiežāk sastopamās blakusparādības, kas klīniskajos pētījumos novērotas apmēram 74% pacientu. Vairums reakciju injekcijas vietā bija vieglas un izzuda pašas, un lielākā daļa (> 99%) ziņotas kā nebūtiskas blakusparādības. Klīniskā pētījuma laikā lielākajai daļai pacientu, kam bija reakcija injekcijas vietā, pirmo reizi tā tika novērota ārstēšanās ar alfa asfotāzi pirmo 12 nedēļu laikā, bet dažiem pacientiem reakcijas injekcijas vietā tika novērotas vienu vai vairākus gadus pēc ārstēšanās ar alfa asfotāzi sākšanas.

Viens pacients izstājās no klīniskā pētījuma saistībā ar paaugstinātu jutību injekcijas vietā.

Paaugstināta jutība

Paaugstinātas jutības reakcijas ietver eritēmu/apsārtumu, pireksiju/drudzi, izsitumus, niezi, uzbudināmību, sliktu dūšu, vemšanu, sāpes, drebuļus, mutes dobuma hiperestēziju, galvassāpes, piesarkumu, tahikardiju, klepu un anafilaksei atbilstošas pazīmes un simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika saņemti arī daži ziņojumi par anafilaktoīdu/paaugstinātas jutības reakciju, un tie bija saistīti ar apgrūtinātas elpošanas pazīmēm un simptomiem, aizrīšanās sajūtu, periorbitālo tūsku un reiboni.

Imūngenitāte

Ir iespējama imūngenitāte. No klīniskajos pētījumos iesaistītajiem 109 hipofosfatāzijas pacientiem, par kuriem ir pieejami antivielu dati pēc sākumstāvokļa, 97/109 (89,0%) pacientiem bija pozitīvas analīzes uz antivielām pret zālēm kādā brīdī pēc Strensiq terapijas sākšanas. No šiem 97 pacientiem 55 (56,7%) kādā brīdī pēc sākumstāvokļa konstatēja arī neitralizējošas antivielas. Antivielu atbildreakcija (ar neitralizējošām antivielām vai bez tām) atšķīrās pēc laika. Klīniskajos pētījumos nav pierādīts, ka antivielu veidošanās ietekmētu klīnisko efektivitāti vai drošumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati no pēcreģistrācijas gadījumiem liecina, ka antivielu veidošanās var ietekmēt klīnisko efektivitāti.

Klīniskajos pētījumos nenovēroja nevēlamu notikumu tendences, kuru pamatā būtu antivielu stāvoklis. Dažiem pacientiem, kam antivielu pret zālēm (APZ) analīzes bija pozitīvas, novēroja reakcijas injekcijas vietā (RIV) un/vai paaugstinātu jutību, tomēr netika novērota atbilstoša tendence šo reakciju biežumā, kas laika gaitā tika novērotas starp pacientiem, kas uzrādīja vienmēr pozitīvus APZ rādījumus un pacientiem, kas uzrādīja vienmēr negatīvus APZ rādījumus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Alfa asfotāzes pārdozēšanas pieredze ir ierobežota. Maksimālā klīniskajos pētījumos lietotā alfa asfotāzes deva ir 28 mg/kg/nedēļā. Klīniskajos pētījumos nav novērota ar devu saistīta toksicitāte vai drošuma profila izmaiņas. Tāpēc pārdozēšanas līmenis nav noteikts. Informāciju par nevēlamo blakusparādību kontroli skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi, ATK
kods: A16AB13

Alfa asfotāze ir cilvēka rekombinantais audu nespecifiskās sārmainās fosfatāzes-Fc-dekaaspartāta sapludinātais proteīns, ko izdala inženierijas ceļā izveidotā Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu līnijā. Alfa asfotāze ir šķīstošs glikoproteīns, ko veido divas identiskas polipeptīdu ķēdes, kuru garums ir 726 aminoskābes, tas izgatavots no (i) cilvēka audu nespecifiskās sārmainās fosfatāzes katalītiskā domēna, (ii) cilvēka imūnglobulīna G1 Fc domēna un (iii) dekaaspartāta peptīda domēna.

Hipofosfatāzija

Hipofosfatāzija ir reta, smaga un iespējami letāla ģenētiska slimība, ko izraisa funkciju zuduma mutācija(-as) gēnā, kas nosaka audu nespecifisko sārmaino fosfatāzi. Hipofosfatāzija ir saistīta ar daudzām izpausmēm kaulos, ieskaitot rahītu/osteomalāciju, izmainītu kalcija un fosfāta metabolismu, traucētu augšanu un mobilitāti, elpošanas funkciju traucējumiem, kad var būt nepieciešama ventilācija, un no B6 vitamīna atkarīgiem krampjiem.

Darbības mehānisms

Alfa asfotāze – cilvēka rekombinantais audu nespecifiskās sārmainās fosfatāzes-Fc-dekaaspartāta sapludinātais proteīns ar enzimatisku aktivitāti – veicina skeleta mineralizāciju pacientiem ar hipofosfatāziju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums ENB-006-09/ENB-008-10

Pētījums ENB-006-09/ENB-008-10 bija atklāts, randomizēts pētījums. Pētījumā uzņēma trīspadsmit pacientus, 12 pacienti pētījumu pabeidza, bet 1 pacients pārtrauca dalību tajā (agrīnas pētījuma pārtraukšanas iemesls bija iepriekš plānota skoliozes operācija). Pabeidzot pētījumu, pacienti bija ārstējušies mediāni ilgāk par 76 mēnešiem (6,3 gadiem) (no 1 līdz 79 mēnešiem). Pieciem pacientiem hipofosfatāzijas simptomi bija parādījušies vecumā līdz 6 mēnešiem, un 8 pacientiem simptomi bija parādījušies vecumā pēc 6 mēnešiem. Iekļaujot pētījumā, pacientu vecums bija no 6 līdz 12 gadiem; pētījumu pabeidzot, pacientu vecums bija no 10 līdz 18 gadiem; 9 pacienti pētījuma laikā sasniedza 13 līdz 17 gadu vecumu.

Pētījumā izmantoja vēsturiskas kontroles no tiem pašiem centriem, kā pacientus, kas saņēma alfa asfotāzi, un kas tika pakļauti līdzīgam klīniskās aprūpes protokolam.

Izmaiņas rentgenogrammā pēc alfa asfotāzes iedarbības

Apmācīti radiologi pirms alfa asfotāzes lietošanas (sākumstāvoklis) un pēc zāļu lietošanas izvērtēja šādas pazīmes pacientu plaukstu un ceļu locītavu rentgenattēlos: ievērojama fīzes zonas paplašināšanās, uz āru vērsta metafīzes zonas paplašināšanās, nelīdzena pagaidu kalcifikācijas zona, metafīzes zonas izgaismojums, metadiafīzes zonas skleroze, osteopēnija, „popkorna” tipa kalcifikācija metadiafīzēs, distālo metafīžu demineralizācija, epifīzes zonas šķērsvirziena lentveida izgaismoti rajoni. Rentgenattēla izmaiņas no sākumstāvokļa izvērtēja, izmantojot Radiogrāfijas globālā iespaida par izmaiņām vērtēšanas skalu (*Radiographic Global Impression of Change rating scale*), kas ir šāda: -3=smaga pasliktināšanās, -2=vidēja pasliktināšanās, -1=minimāla pasliktināšanās, 0=izmaiņas nav, +1=minimāla uzlabošanās, +2=ievērojama uzlabošanās, +3= gandrīz pilnīga vai pilnīga izveseļošanās. Vairākums pacientu, kuri saņēma alfa asfotāzi, pirmajos 6 iedarbības mēnešos sasniedza +2 un +3 rezultātus, un, terapijai turpinoties, rezultāti bija stabili. Vēsturiskās kontroles neuzrādīja izmaiņas laika gaitā.

Kaulu biopsija

Kaulu iezīmēšanai pirms kaulu biopsijas tetraciklīnu ievadīja divos 3 dienuursos (ar 14 dienu intervālu starp tiem). Kaulu biopsijas cauri zarnu kaula šķautnēm ieguva izmantojot standarta procedūru. Biopsiju histoloģiskajai analīzei izmantoja lietojumprogrammu *Osteomeasure* (*Osteometrics*, ASV). Nomenklatūrā, simbolos un mērvienībās ievēroja Amerikas Kaulu un minerālu pētniecības biedrības (*American Society for Bone and Mineral Research*) rekomendācijas.

10 pacientiem no protokolam atbilstošās kopas (izslēdzot tos pacientus, kuri starp sākumstāvokli un 24. nedēļu saņēma iekšķīgi lietojamu D vitamīnu), kuriem pirms un pēc alfa asfotāzes lietošanas veica kaula biopsiju cauri zarnu kaula šķautnēm:

- vidējais (SN) osteoīda biezums bija 12,8 (3,5) μ m sākumstāvoklī un 9,5 (5,1) μ m 24. nedēļā;
- vidējais (SN) osteoīda tilpums / kaula tilpums bija 11,8 (5,9)% sākumstāvoklī un 8,6 (7,2)% 24. nedēļā;
- vidējais (SN) mineralizācijas kavēšanās laiks bija 93 (70) dienas sākumstāvoklī un 119 (225) dienas 24. nedēļā.

Augšana

Augšanas līknēs attēloja garumu, ķermeņa masu un galvas apkārtmēru (procentiļu līkņu sērijas, kurās attēlo sadalījumu) tās pieejamas Slimību kontroles un profilakses centrā (*Centers for Disease Control and Prevention*), ASV. Šos atsaucē datus ieguva no reprezentatīva veselu bērnu parauga, un tie nav specifiski bērniem ar īpašām veselības aprūpes vajadzībām; tos izmantoja, jo bērniem ar hipofosfatāziju augšanas līkņu nav.

Šiem pacientiem, kuri lietoja alfa asfotāzi: 11/13 pacientu novērojams pastāvīgs, acīmredzami izlīdzinošs auguma pieaugums, ko pierāda pakāpeniska pārvietošanās uz augstāku procentili *CDC* augšanas līknēs. 1/13 pacientu nenovēroja acīmredzamu auguma izlīdzinājumu un 1 pacientam nebija pietiekami daudz datu, lai veiktu izvērtējumu. Progress pa Tanera posmiem bija atbilstošs.

Vēsturisko kontroļu novērojumu periodā: 1/16 pacientu novēroja acīmredzamu izlīdzinošu auguma pieaugumu, 12/16 pacientu nenovēroja acīmredzamu izlīdzinošu auguma pieaugumu un 3/16 pacientu dati nebija pārlicinoši.

Dažiem pacientiem pētījuma laikā bija nepieciešami iekšķīgi lietojama D vitamīna papildterapija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījums ENB-002-08/ENB-003-08

Pētījums ENB-002-08/ENB-003-08 bija atklāts pētījums bez randomizācijas un nekontrolēts.

Sākotnējā pētījumā uzņēma 11 pacientus, un 10 pacienti piedalījās pagarinājuma pētījumā, no kuriem 9 pacienti pabeidza pagarinājuma pētījumu. Pētījuma pabeigšanas brīdī pacienti bija saņēmuši mediānā vairāk nekā 79 mēnešus (6,6 gadus) ilgu terapiju (no 1 līdz > 84 mēnešiem). Visiem pacientiem hipofosfatāzija bija sākusies pirms 6 mēnešu vecuma. Sākot ārstēšanu pētījumā, pacientu vecums bija no 0,5 līdz 35 mēnešiem.

Salīdzinot ar sākumstāvokļa rentgenattēliem, 24. nedēļā 7/11 pacientu, veicot pilnu analīzi, pēc Radiogrāfijas globālā iespaida par izmaiņām vērtēšanas skalas (*Radiographic Global Impression of Change*) rezultāts bija +2. RGI-C skalas mērījumos rahīta smaguma pakāpes uzlabošanās saglabājās vismaz turpmākos 72 novērošanas mēnešus (tostarp 4 pacientiem vismaz 84 mēnešus).

5/11 pētāmo pacientu novēroja acīmredzamu izlīdzinošu ķermeņa garuma pieaugumu. Pēdējā novērtējumā (n = 10, no kuriem 9 bija vismaz 72 mēnešu terapija) mediānais Z rādītāja uzlabojums salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni garumam/augstumam bija 1,93 un ķermeņa masai – 2,43. Ķermeņa garuma pieauguma svārstības bija acīmredzamas, un šādiem gados jaunākiem pacientiem tās var atspoguļot smagāku slimību un biežāku saslimstību.

Pētījums ENB-010-10

Pētījums ENB-010-10 bija kontrolēts, atklāts pētījums, kurā piedalījās 69 pacienti vecumā no 1 dienas līdz 72 mēnešiem ar perinatālā/zīdaiņa vecuma hipofosfatāziju. Vidējais vecums pazīmju/simptomu parādīšanās sākumā bija 1,49 mēneši. Pirmās 4 nedēļas pacienti saņēma STRENSIQ 6 mg/kg nedēļā. Visi pacienti uzsāka pētījumu ar alfa asfotāzes devu 6 mg/kg nedēļā. Pētījuma laikā 11 pacientiem alfa asfotāzes deva tika palielināta. No šiem 11 pacientiem 9 pacientiem devas tika palielinātas konkrēti ar

mērķi uzlabot klīnisko atbildes reakciju. 38 pacienti tika ārstēti vismaz 2 gadus (24 mēnešus) un 6 pacienti tika ārstēti vismaz 5 gadus (60 mēnešus).

48. nedēļā 50 no 69 pacientiem (72,5%) pilnajā analīzē tika sasniegti Radiogrāfijas globālā iespaids par izmaiņām vērtēšanas skalas rādītāji ≥ 2 , un tika uzskatīts, ka pacientiem ir atbildes reakcija. Mediāni uzlabojumi RGI-C rādītājā saglabājās visā terapijas laikā, kas svārstījās no 0,9 līdz 302,3 nedēļām, pat ja pēc 96. nedēļas novēroja mazāk pacientu (pēc 96. nedēļas novēroja pavisam 29 pacientus un pēc 192. nedēļas novēroja ≤ 8 pacientus).

Augšanas līknēs attēloja garumu, ķermeņa masu un galvas apkārtmēru (procentiļu līkņu sērijas, kurās attēlo sadalījumu), tās pieejamas Slimību kontroles un profilakses centrā (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), ASV. Pavisam 24 no 69 pacientiem (35%) novēroja acīmredzamu izlīdzinošu ķermeņa garuma pieaugumu un 32 no 69 pacientiem (46%) novēroja acīmredzamu izlīdzinošu ķermeņa masas pieaugumu, ko pierāda pakāpeniska pārvietošanās uz augstāku procentiļu *CDC* augšanas līknēs. 40 no 69 pacientiem un 32 no 69 pacientiem nenovēroja acīmredzamu izlīdzinošu pieaugumu attiecīgi attiecībā uz ķermeņa garumu un ķermeņa masu. Par 4 pacientiem nebija pietiekami daudz datu, lai būtu iespējams izvērtējums, un informāciju par 1 pacientu nevarēja pārliecinoši noteikt.

Pētījums ENB-009-10

Pētījums ENB-009-10 bija atklāts, randomizēts pētījums. Primārajam ārstēšanas posmam pacientus nejauši iedalīja ārstēšanas grupās. Pētījumā uzņēma deviņpadsmit pacientus, 14 pacienti pētījumu pabeidza, bet 5 pacienti pārtrauca dalību tajā. Pabeidzot pētījumu, pacienti bija ārstējušies mediāni ilgāk par 60 mēnešiem (no 24 līdz 68 mēnešiem). 4 pacientiem hipofosfatāzija bija sākusies pirms 6 mēnešu vecuma, 14 pacientiem tā bija sākusies vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem, un vienam pacientiem tā bija sākusies vecumā, kas lielāks par 18 gadiem. Iekļaušanas vecums bija no 13 līdz 66 gadiem, pētījuma beigās pacientu vecums bija no 17 līdz 72 gadiem.

Šajā pētījumā pacientiem pusaudžu (un pieaugušo) vecumā nenovēroja acīmredzamu garuma pieaugumu.

Kā daļa no kontroles grupas vai pirms un pēc alfa asfotāzes lietošanas pacientiem veica biopsiju cauri zarnu kaula šķautnēm:

- kontroles grupa, standarta aprūpe (5 izvērtējami pacienti): vidējais (SN) mineralizācijas kavēšanās laiks sākumstāvoklī bija 226 (248) dienas un 24 nedēļā 304 (211) dienas;
- 0,3 mg/kg/dienā alfa asfotāzes grupā (4 izvērtējami pacienti): vidējais (SN) mineralizācijas kavēšanās laiks sākumstāvoklī bija 1236 (1468) dienas un 48. nedēļā 328 (200) dienas;
- 0,5 mg/kg/dienā alfa asfotāzes grupā (5 izvērtējami pacienti): vidējais (SN) mineralizācijas kavēšanās laiks sākumstāvoklī bija 257 (146) dienas un 48. nedēļā 130 (142) dienas.

Pēc apmēram 48 nedēļām visiem pacientiem pielāgoja režīmu, saņemot ieteicamo devu 1,0 mg/kg/dienā.

Mākslīgās elpināšanas atbalsts

Pētījumā ENB-002-08/ENB-003-08 (11 pacienti) un pētījumā ENB-010-10 (69 pacienti) – abi bija atklāti pētījumi bez randomizācijas un kontroles – par pacientiem, kuru vecums sākumpozīcijā bija no 0,1 līdz 312 nedēļām, 69 pacienti pabeidza pētījumus, bet 11 pārtrauca dalību tajā. Pacienti saņēma terapiju mediāni 27,6 mēnešus (diapazonā no 1 dienas līdz 90 mēnešiem). 29 no 80 pacientiem sākumpozīcijā bija nepieciešama mākslīgā elpināšana:

- 16 pacientiem bija nepieciešama invazīva mākslīgā elpināšana (intubācija vai traheostomija) sākumpozīcijā (vienu pacientu sākumpozīcijā īsu brīdi neinvazīvi elpināja pirms pārvešanas):
 - 7 pacienti tika atradināti no invazīvas mākslīgās elpināšanas iekārtas (mākslīgās elpināšanas ilgums bija no 12 līdz 168 nedēļām), 4 pacientiem tika izbeigta jebkāda mākslīgā elpināšana, un 3 pacientiem tika veikta neinvazīva mākslīgā elpināšana. Pieci no 7 pacientiem sasniedza RGI-C rezultātu ≥ 2 ,
 - 5 pacientiem turpināja invazīvu mākslīgo elpināšanu, 4 no viņiem RGI-C rezultāts bija < 2 ,
 - 3 pacienti nomira, kamēr bija pievienoti mākslīgās elpināšanas iekārtai,
 - 1 pacients atsaucās piekrišanu;
- 13 pacientiem sākumpozīcijā bija nepieciešama neinvazīva mākslīgā elpināšana.

- 10 pacienti tika atradināti no jebkādas mākslīgās elpināšanas (mākslīgās elpināšanas laiks no 3 līdz 216 nedēļām). 9 no 10 pacientiem sasniedza RGI-C rezultātu ≥ 2 , bet tikai 1 sasniedza RGI-C rezultātu < 2 .
- 2 pacientiem bija nepieciešama invazīva mākslīgā elpināšana un 1 pacientam turpināja neinvazīvu mākslīgo elpināšanu, visi 3 pacienti nomira ar RGI-C rezultātu < 2 .

Neārstētu hipofosfatāzijas pacientu, kam slimība sākusies zīdaiņa vecumā, raksturīgā anamnēzē liecina par augstiem mirstības rādītājiem, ja nepieciešama mākslīgā elpināšana.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa asfotāzes farmakokinētiku novērtēja 1 mēnesi ilgā daudzcentru, atklātā, devu palielinošā pētījumā, pieaugušajiem ar hipofosfatāziju. Pētījuma 1. kohortā ($n = 3$) pacienti alfa asfotāzi saņēma 3 mg/kg intravenozi pirmajā nedēļā, pēc tam 3 devas pa 1 mg/kg subkutāni ik pēc nedēļas no 2. līdz 4. nedēļai. 2. kohortā ($n = 3$) pacienti alfa asfotāzi saņēma 3 mg/kg i/v pirmajā nedēļā, pēc tam 3 devas pa 2 mg/kg subkutāni ik pēc nedēļas no 2. līdz 4. nedēļai. Pēc 3 mg/kg 1,08 stundās intravenozās infūzijas pētītajās kohortās vidējais laiks (T_{max}) bija no 1,25 līdz 1,50 stundām, bet vidējā (SN) C_{max} bija no 42 694 (8443) līdz 46 890 (6635) v/l. Absolūtā biopieejamība pēc pirmās un trešās subkutānās ievadīšanas bija no 45,8 līdz 98,4%, vidējais T_{max} bija no 24,2 līdz 48,1 stundai. Pēc 1 mg/kg reizi nedēļā subkutānās ievadīšanas 1. kohortā vidējais (SN) AUC visā devu saņemšanas intervālā (AUC_{τ}) bija 66 034 (19 241) un 40 444 ($N = 1$) v*st./l attiecīgi pēc pirmās un trešās devas. Pēc 2 mg/kg reizi nedēļā subkutānās ievadīšanas 2. kohortā vidējais (SN) AUC_{τ} bija 138 595 (6958) un 136 109 (41 875) attiecīgi pēc pirmās un trešās devas.

No visiem alfa asfotāzes klīniskajiem pētījumiem iegūtos farmakokinētikas datus analizēja ar populācijas farmakokinētikas metodēm. Populācijas farmakokinētikas analizē raksturotie farmakokinētikas mainīgie lielumi ataino vispārējo hipofosfatāzijas pacientu populāciju pēc šādiem rādītājiem: vecums no 1 dienas līdz 66 gadiem, subkutānas devas līdz 28 mg/kg/nedēļā un slimības sākšanās laika kohortas. Divdesmit pieci procenti (15 no 60) no kopējās pacientu populācijas sākumpozīcijā bija pieaugušie (> 18 gadu vecumā). Aprēķinātā absolūtā biopieejamība un uzsūkšanās ātrums pēc subkutānās ievadīšanas bija attiecīgi 0,602 (95% TI: 0,567, 0,638) vai 60,2% un 0,572 (95% TI: 0,338, 0,967)/dienā vai 57,2%. Aprēķinātais izkliedes centrālais un perifērais tilpums pacientam ar ķermeņa masu 70 kg (un 95% TI) bija attiecīgi 5,66 (2,76, 11,6) l un 44,8 (33,2, 60,5) l. Aprēķinātais centrālais un perifērais klīrenss pacientam ar ķermeņa masu 70 kg (un 95% TI) bija attiecīgi 15,8 (13,2, 18,9) l/dienā un 51,9 (44,0, 61,2) l/dienā. Nebūtiskie faktori, kas ietekmē alfa asfotāzes farmakokinētisko iedarbību, bija zāļu formai raksturīgā aktivitāte un kopējais sālskābes saturs. Vidējais $\pm$ SN eliminācijas pusperiods pēc subkutānās ievadīšanas bija $2,28 \pm 0,58$ dienas. Pieaugušiem pacientiem ar bērna vecumā iegūtu hipofosfatāziju alfa asfotāzes farmakokinētika 0,5, 2 un 3 mg/kg devās, kas tika ievadītas trīs reizes nedēļā, atbilda tiem rādītājiem, kas bija novēroti pediatriem pacientiem ar hipofosfatāzijas attīstīšanos bērna vecumā, tādējādi atbalstot apstiprināto devu 6 mg/kg nedēļā, ārstējot pieaugušu pacientu ar bērna vecumā attīstījušos hipofosfatāziju.

Linearitāte/nonlinearitāte

Atbilstīgi populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem secināja, ka alfa asfotāze uzrāda lineāru farmakokinētiku subkutānās devās līdz 28 mg/kg/nedēļā. Modeli konstatēja, ka ķermeņa masa ietekmē alfa asfotāzes klīrensa un izkliedes tilpuma parametrus. Paredzams, ka, jo lielāka ķermeņa masa, jo lielāka būs farmakokinētiskā iedarbība. Imūngenitātes ietekme uz alfa asfotāzes farmakokinētiku laika gaitā atšķīrās laikā atšķirīgo imūngenitātes īpašību dēļ, un kopumā aprēķināts, ka imūngenitāte farmakokinētisko iedarbību samazina par mazāk nekā 20%.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskās drošuma pārbaudēs žurkām nenovēroja ķermeņa sistēmām raksturīgu nevēlamu iedarbību ne ar vienu devu vai ievadīšanas veidu.

Žurkām, intravenozi ievadot devas no 1 līdz 180 mg/kg, novēroja no devas un laika atkarīgas injekcijas izraisītas akūtas reakcijas, kas bija īslaicīgas un izzuda pašas.

Pērtiķiem, subkutāni ievadot alfa asfotāzes dienas devas līdz 10 mg/kg 26 nedēļas, novēroja ektopisku pārkaļķošanu un reakcijas injekcijas vietā. Šādu iedarbību novēroja tikai injekcijas vietās, un tā bija daļēji vai pilnīgi pārejoša.

Nevienos citos pārbaudītajos audos nenovēroja ektopiskas pārkaļķošanās pazīmes.

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti vai toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr grūsnām trušu mātītēm intravenozi ievadīja alfa asfotāzes devas līdz 50 mg/kg/dienā, un antivielas pret zālēm tika noteiktas līdz 75% dzīvnieku, kas varētu ietekmēt reproduktīvās toksicitātes noteikšanu.

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu alfa asfotāzes iespējamu genotoksicitāti un kancerogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds

Nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts

Nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

Pierādīts, ka ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas līdz 3 stundām temperatūrā no 23°C līdz 27°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar aizbāzni (butilgumijas), aizsargvāciņu (alumīnija) un noņemamu vāciņu (polipropilēna).

Strensiq 40 mg/ml šķīdums injekcijām

Flakonos iepildītais tilpums: 0,3 ml; 0,45 ml; 0,7 ml; 1,0 ml

Strensiq 100 mg/ml šķīdums injekcijām

Flakonos iepildītais tilpums: 0,8 ml

Iepakojuma lielumi: 1 vai 12 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs flakons paredzēts lietošanai tikai vienu reizi, pārdurt to drīkst tikai vienreiz. Flakonā atlikušais neizlietotais šķīdums jāizmet.

Strensiq jāievada ar sterilām vienreiz lietojamām šļircēm un injekcijas adatām. Šļircēm jābūt pietiekami maza tilpuma, lai parakstīto devu no flakona būtu iespējams ievilkt pietiekami precīzi. Jāizmanto aseptiska metode.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Strensiq 40 mg/ml šķīdums injekcijām

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 šķīdums injekcijām

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 28/08/2015

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 28/04/2020

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Lonza Biologics
101 International Drive
Pease International Tradeport
03801 Portsmouth
Amerikas Savienotās Valstis

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms Strensiq izlaides katrā dalībvalstī jāvienojas ar valsts piekritīgo iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, arī par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas sistēmām un visiem pārējiem programmas elementiem vai iezīmēm.

Izglītojošās programmas mērķis ir sniegt pacientiem un aprūpētājiem norādījumus par piemērotām zāļu ievades metodēm, norādot zāļu kļūdainas lietošanas riskus un reakcijas injekcijas vietā, un ar injekciju saistītas reakcijas, ietverot paaugstinātu jutību.

RAĪ jāpārliciecinās, ka ik dalībvalstī, kuras tirgū nonāks Strensiq, visu pacientu/viņu vecāku vai aprūpētāju (kas, domājams, izmantos Strensiq) rīcībā būs šāds izglītojošs komplekts:

- metodisks materiāls pacientam par pašinjicēšanu;
- metodisks materiāls vecākiem vai aprūpētājiem par injicēšanu bērnam.

Izglītojošajos materiālos pacientiem un aprūpētājiem jāiekļauj šādas galvenās sastāvdaļas:

- brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecībā uz zāļu kļūdainas lietošanas iespējamo risku un reakcijām injekcijas vietā saistībā ar Strensiq lietošanu;
- pacientiem, kas ārstēti ar Strensiq, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, jāiekļauj to pazīmju un simptomu apraksts;
- norādījumi par pareizu ievadāmo devu;
- norādījumi par injekcijas vietas izvēli, injekcijas veikšanu un reģistrēšanu;
- detalizēts apraksts par Strensiq injicēšanu ar aseptiskiem paņēmieniem;
- informācija par nepārtrauktu turēšanu vēsumā, kad Strensiq glabā un pārvadā;
- informācija par blakusparādību ziņošanas sistēmu.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
RAĪ jāizveido ar datiem pamatots, horizontāls, perspektīvs, ilgtermiņa pacientu ar HPP reģistrs, lai vāktu informāciju par slimības epidemioloģiju, reģistrējot arī datus par klīnisko iznākumu un dzīves kvalitāti, un lai izvērtētu drošuma un efektivitātes datus pacientiem, ko ārstē ar Strensiq.	Ikgadējā atkārtotā novērtējuma ietvaros reizi gadā

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 40 mg/ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Strensiq 40 mg/ml šķīdums injekcijām
asfotase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml šķīduma satur 40 mg alfa asfotāzes.
Katrā flakonā ir 12 mg alfa asfotāzes (12 mg/0,3 ml).
Katrā flakonā ir 18 mg alfa asfotāzes (18 mg/0,45 ml).
Katrā flakonā ir 28 mg alfa asfotāzes (28 mg/0,7 ml).
Katrā flakonā ir 40 mg alfa asfotāzes (40 mg/1 ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielu saraksts: nātrijs hlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, ūdens injekcijām.

Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons ar 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml
12 flakoni ar 0,3 [0,45; 0,7; 1] ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizmet.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

STRENSIQ 40 mg/ml

12 mg/0,3 ml

18 mg/0,45 ml

28 mg/0,7 ml

40 mg/1 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS 40 mg/ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 100 mg/ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Strensiq 100 mg/ml šķīdums injekcijām
asfotase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml šķīduma satur 100 mg alfa asfotāzes.
Katrā flakonā ir 80 mg alfa asfotāzes (80 mg/0,8 ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielu saraksts: nātrija hlorīds, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, ūdens injekcijām.

Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons ar 0,8 ml
12 flakoni ar 0,8 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums jāizmet.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1015/003

EU/1/15/1015/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

STRENSIQ 100 mg/ml

80 mg/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS 100 mg/ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

80 mg/0,8 ml

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Strensiq 40 mg/ml šķīdums injekcijām
(12 mg/0,3 ml 18 mg/0,45 ml 28 mg/0,7 ml 40 mg/1 ml)
asfotase alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Strensiq un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Strensiq lietošanas
3. Kā lietot Strensiq
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Strensiq
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Strensiq un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Strensiq

Strensiq ir zāles, ko lieto bērnībā sākušās iedzimtas slimības hipofosfatāzijas ārstēšanai. Tās satur aktīvo vielu alfa asfotāzi.

Kas ir hipofosfatāzija

Pacientiem ar hipofosfatāziju ir zems enzīma, ko dēvē par sārmaino fosfatāzi, līmenis; enzīms ir nozīmīgs vairākām organisma funkcijām, tostarp pienācīgai kaulu un zobu mineralizācijai. Pacientiem ir traucēta kaulu augšana un izturība, kā dēļ var rasties kaulu lūzumi, kaulu sāpes un grūtības staigāt, kā arī apgrūtināta elpošana un krampju (lēkmju) risks.

Kādam nolūkam Strensiq lieto

Hipofosfatāzijas gadījumā Strensiq aktīvā viela var aizstāt trūkstozo enzīmu (sārmaino fosfatāzi). To lieto ilgstošā enzīmu aizstājterapijā, lai ārstētu simptomus.

Kādi Strensiq lietošanas ieguvumi novēroti klīniskajos pētījumos

Strensiq lietošanā novēroti ieguvumi pacientiem: skeleta mineralizācija un augšana.

2. Kas Jums jāzina pirms Strensiq lietošanas

Nelietojiet Strensiq šādos gadījumos

Ja Jums ir smaga alerģija pret alfa asfotāzi (skatīt tālāk sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Strensiq lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Pacientiem, kas saņem alfa asfotāzi, ir bijušas alerģiskas reakcijas, tostarp dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas, kam nepieciešama ārstēšana līdzīgi anafilaksei. Pacientiem, kam novēroja anafilaksei līdzīgus simptomus, bija apgrūtināta elpošana, smakšanas sajūta, slikta dūša, pietūkums ap acīm un reibonis. Reakcijas radās dažu minūšu laikā pēc alfa asfotāzes lietošanas un var rasties pacientiem, kas alfa asfotāzi lietojuši ilgāk par vienu gadu. Ja Jums rodas kādi no šiem simptomiem, pārtrauciet Strensiq lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.
Ja Jums radīsies anafilaktiska reakcija vai epizode ar līdzīgiem simptomiem, ārsti ar Jums apspriedīs tālākās darbības un iespējamību atsākt Strensiq lietošanu medicīniskā uzraudzībā. Vienmēr ievērojiet ārsta norādījumus.
- Ārstēšanās laikā asinīs var veidoties olbaltumvielas pret Strensiq, šo procesu sauc arī par antivielu veidošanos pret zālēm. Ja jūtat samazinātu Strensiq efektivitāti, konsultējieties ar ārstu.
- Pēc vairākiem mēnešiem pacientiem, kuri lietoja Strensiq, tika ziņots par tauku uzkrāšanos vai taukaudu samazināšanos uz ādas virsmas (lokalizētu lipodistrofiju) injekcijas vietās. Lai uzzinātu rekomendācijas injekcijām, uzmanīgi izlasiet 3. punktu. Lai samazinātu lipodistrofijas risku, ir svarīgi mainīt injekcijas vietu, injekcijas pārmaiņus veicot vēdera zonā, augšstilbā un deltveida muskulī.
- Pētījumos, gan lietojot, gan nelietojot Strensiq, ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar acīm (piemēram, kalcija uzkrāšanās acī [konjunktīvas un radzenes pārkaļķošanās]); tas, iespējams, saistāms ar hipofosfatāziju; ja Jums rodas redzes traucējumi, konsultējieties ar ārstu.
- Klīniskajos pētījumos zīdaiņiem ar hipofosfatāziju, gan lietojot, gan nelietojot Strensiq, par 5 gadiem jaunākiem bērniem ziņots par agrīnu galvas kaulu saplūšanu (kraniosinostozī). Konsultējieties ar ārstu, ja novērojat sava mazuļa galvas formas izmaiņas.
- Ja ārstējaties ar Strensiq, zāļu injekcijas laikā vai dažās stundās pēc tās injekcijas vietā Jums var rasties reakcija (sāpes, mezgliņš, izsitumi, krāsas izmaiņas). Ja Jums injekcijas vietā rodas smaga reakcija, nekavējoties pastāstiet to ārstam.
- Pētījumos ziņots par parathormona koncentrācijas palielināšanos un zemu kalcija līmeni. Nepieciešamības gadījumā tā dēļ ārsts var Jums lūgt lietot kalcija un iekšķīgi lietojama D vitamīna papildterapiju.
- Ārstējoties ar Strensiq, iespējams ķermeņa masas pieaugums. Ja nepieciešams, ārsts sniegs padomus par diētu.

Citas zāles un Strensiq

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jums jāveic laboratoriskas analīzes (jānodod analizēšanai asinis), pastāstiet ārstam, ka ārstējaties ar Strensiq. Strensiq dēļ dažu analīžu rezultāti var uzrādīt nepatiesi augstākas vai zemākas vērtības. Tāpēc, ja ārstējaties ar Strensiq, iespējams, būs jāizmanto cita veida analīzes.

Grūtniecība

Strensiq grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm, kam var iestāties grūtniecība, jāapsver efektīvas pretapaugļošanās metodes lietošana ārstēšanās laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Strensiq var izdalīties mātes pienā. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Tad ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt Strensiq lietošanu, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Strensiq lietošanas mātei.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par dažām Strensiq sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Strensiq

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts vai farmaceits, vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmācai. Strensiq lietošanu Jums paskaidros ārsts, kam ir pieredze pacientu ar vielmaiņas vai ar kauliem saistītu slimību ārstēšanā. Pēc tam kad ārsts vai specializēta medmāsa būs Jūs apmācījis, Strensiq varēsiet sev injicēt pats mājās.

Deva

- Jūsu deva būs atkarīga no ķermeņa masas.
- Pareizo devu aprēķinās ārsts, tā būs kopā 6 mg alfa asfotāzes uz kg ķermeņa masas nedēļā, ko ievada vai nu kā 1 mg/kg alfa asfotāzes injekciju 6 reizes nedēļā, vai kā 2 mg/kg alfa asfotāzes 3 reizes nedēļā – tas atkarīgs no ārsta ieteikuma. Katru devu ievada, injicējot zem ādas (subkutāni), (plašāku informāciju par atbilstīgi ķermeņa masai injicējamo daudzumu un izmantojamo flakonu veidu skatiet tālāk dozēšanas shēmā).
- Mainoties ķermeņa masai, ārsts regulāri pielāgos devas.
- Vienas injekcijas maksimālajam tilpumam nevajadzētu būt lielākam par 1 ml. Ja nepieciešams ievadīt vairāk par 1 ml, jāievada vairākas injekcijas vienu uzreiz pēc otras.

Injicējot 3 x nedēļā

Ķermeņa masa (kg)	Injicējamais daudzums	Izmantojamā flakona krāsa
3	0,15 ml	Tumši zila
4	0,20 ml	Tumši zila
5	0,25 ml	Tumši zila
6	0,30 ml	Tumši zila
7	0,35 ml	Oranža
8	0,40 ml	Oranža
9	0,45 ml	Oranža
10	0,50 ml	Gaiši zila
11	0,55 ml	Gaiši zila
12	0,60 ml	Gaiši zila
13	0,65 ml	Gaiši zila
14	0,70 ml	Gaiši zila
15	0,75 ml	Sārta
16	0,80 ml	Sārta
17	0,85 ml	Sārta
18	0,90 ml	Sārta
19	0,95 ml	Sārta
20	1 ml	Sārta
25	0,50 ml	Zaļa
30	0,60 ml	Zaļa
35	0,70 ml	Zaļa
40	0,80 ml	Zaļa

Injicējot 6 x nedēļā

Ķermeņa masa (kg)	Injicējamais daudzums	Izmantojamā flakona krāsa
6	0,15 ml	Tumši zila
7	0,18 ml	Tumši zila
8	0,20 ml	Tumši zila
9	0,23 ml	Tumši zila
10	0,25 ml	Tumši zila
11	0,28 ml	Tumši zila
12	0,30 ml	Tumši zila
13	0,33 ml	Oranža
14	0,35 ml	Oranža
15	0,38 ml	Oranža
16	0,40 ml	Oranža
17	0,43 ml	Oranža
18	0,45 ml	Oranža
19	0,48 ml	Gaiši zila
20	0,50 ml	Gaiši zila
25	0,63 ml	Gaiši zila
30	0,75 ml	Sārta
35	0,88 ml	Sārta
40	1 ml	Sārta
50	0,50 ml	Zaļa
60	0,60 ml	Zaļa
70	0,70 ml	Zaļa
80	0,80 ml	Zaļa
90	0,90 ml	Zaļa (x2)
100	1 ml	Zaļa (x2)

Ieteikumi injicēšanai

- Injekcijas vietā var rasties reakcija. Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet 4. punktu, lai zinātu, kādas ir iespējamās blakusparādības.
- Injicējot regulāri, injekciju vieta jāmaina – tām jābūt dažādām ķermeņa vietām, lai palīdzētu mazināt iespējamās sāpes un kairinājumu.
- Vispiemērotākās vietas injicēšanai ir vietas, kurās zem ādas ir daudz tauku (augšstilbi, rokas (deltveida muskulis), vēders un dibens). Jums vispiemērotākās vietas apspriediet ar ārstu vai medmāsu.

Pirms Strensiq injicēšanas lūdzam uzmanīgi izlasīt tālākos norādījumus.

- Katrs flakons paredzēts lietošanai vienu reizi, pārdukt to drīkst tikai vienreiz. Strensiq šķidrumam jābūt caurspīdīgam, mazliet opalescējošam vai opalescējošam, bezkrāsainam līdz mazliet iedzeltenam, un tas var saturēt dažas mazas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas. Neizmantojiet šķidrumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur gabaliņus vai lielas daļiņas, un paņemiet jaunu flakonu. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

- Ja šīs zāles sev injicēsiet pats, ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums parādīs, kā tās sagatavot un injicēt. Neinjicējiet šīs zāles pats, ja vien neesat apmācīts to darīt un sapratis procedūru.

Kā injicēt Strensiq

1. darbība. Strensiq devas sagatavošana

1. Rokas kārtīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni.
2. Neatvērt(-os) Strensiq flakonu(-us) izņemiet no ledusskapja 15–30 minūtes pirms injicēšanas, lai šķidrums sasiltu līdz istabas temperatūrai. Nesildiet Strensiq nekādā citā veidā (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī). Pēc flakona(-u) izņemšanas no ledusskapja Strensiq jāizlieto ne vēlāk kā 3 stundu laikā.
3. No Strensiq flakona(-iem) noņemiet aizsargvāciņu. No izmantojamās šļirces noņemiet plastmasas aizsargapvalku.
4. Vienmēr lietojiet plastmasas aizsargapvalkā iepakotu jaunu šļirci.
5. Tukšajai šļircei uzlieciet lielāka kanāla adatu (piemēram, 25 G) un, nenoņemot aizsargvāciņu, uzstūmiet adatu šļircei un pagrieziet pulksteņrādītāju kustības virzienā, stingri pievelkot.
6. Noņemiet plastmasas vāciņu, kas nosedz šļirces adatu. Rīkojieties uzmanīgi, lai sevi nesavainotu ar adatu.
7. Atvelciet virzuli, šļircē ievēlot tik daudz gaisa, kas atbilst Jūsu devai.

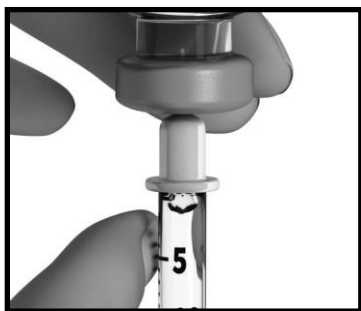
2. darbība. Strensiq šķīduma izvilksana no flakona



1. Turot šļirci un flakonu, adatu caur sterilo gumijas blīvi ievadiet flakonā.
2. Virzuli iestūmiet līdz galam, lai gaisu ievadītu flakonā.



3. Flakonu un šļirci apvērsiet. Adatu atstājiet šķīdumā un velciet virzuli, šļircē ievēlot pareizo devu.



4. Pirms adatas izvilkšanas no flakona pārbaudiet, vai ir ievilkts atbilstošs tilpums un vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja šļircē ir burbuļi, šļirci turiet ar adatu vērstu uz augšu un viegli uzsitiet pa šļirces sāniem, līdz burbuļi uzpeld augšā.
5. Kad visi burbuļi uzpeldējuši šļirces augšā, uzmanīgi stumiet virzuli, burbuļus izvadot no šļirces atpakaļ flakonā.

6. Pēc burbuļu likvidēšanas vēlreiz pārbaudiet zāļu devu šļircē, lai pārliecinātos, ka ievilkts pareizais daudzums. Lai ievilktu visu nepieciešamo daudzumu pareizās devas iegūšanai, Jums var būt jālieto vairāki flakoni.

3. darbība. Injekciju adatas uzlikšana šļircei

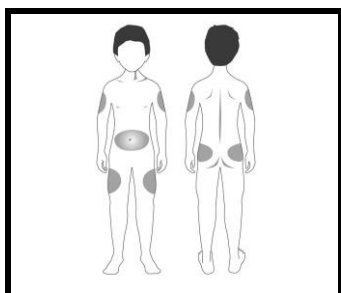
1. Izvelciet adatu no flakona. Ar vienu roku uzlieciet tai vāciņu – nolieciet vāciņu uz līdzenas virsmas, ievirziet tajā adatu, paceliet augšup un cieši nostipriniet uz adatas tikai ar vienu roku.
2. Uzmanīgi noņemiet lielākā kanāla adatu, stumjot uz leju un pagriežot pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam. Adatu ar aizsargvāciņu ievietojiet asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.
3. Piepildītajai šļircei uzlieciet mazāka kanāla adatu (piemēram, 27 vai 29 G) un, nenoņemot aizsargvāciņu, uzstūmiet adatu šļircei un pagriežiet pulksteņrādītāju kustības virzienā, stingri pievelkot. Vāciņu taisnā virzienā novelciet no adatas.
4. Šļirci turiet ar augšup vērstu adatu un ar pirkstu uzsitiet pa šļirces korpusu, lai likvidētu visus gaisa burbuļus.

Vizuāli pārbaudiet, vai šļircē ievilkts pareizs daudzums.

Injekcijas tilpums nedrīkst būt lielāks par 1 ml. Ja tā tomēr nav, dažādās ķermeņa vietās jāveic vairākas injekcijas.

Tagad Jūs esat gatavs injicēt pareizo devu.

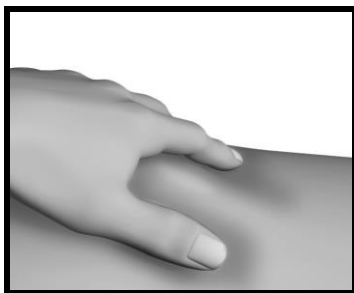
4. darbība. Strensiq injicēšana



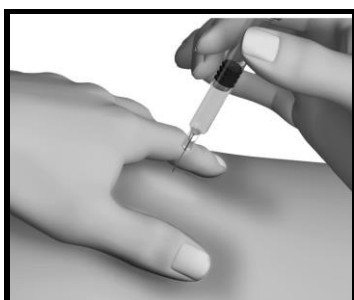
1. Izvēlieties injekcijas vietu (augšstilbi, vēders, rokas (deltveida muskulis), dibens). Piemērotākās vietas injicijai ir iezīmētas attēlā ar pelēku krāsu. Ārsts Jums ieteiks iespējamās injekciju vietas.

IEVĒRĪBAI: neizvēlieties vietas, kurās sajūkami uztūkumi, cieti mezgli vai sāpes; ja kaut ko tādu

atrodat, konsultējieties ar ārstu.

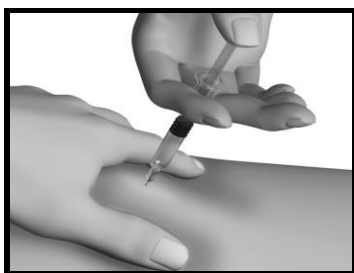


2. Izvēlētajā injekcijas vietā ar īkšķi un rādītājpirkstu viegli saspiediet ādu.



3. Šļirci turot kā zīmuli vai šautriņu, paceltajā ādā ievadiet adatu, lai tā būtu no 45° līdz 90° leņķī pret ādas virsmu.

Pacientiem, kam ir maz zemādas tauku vai plāna āda, ieteicams varētu būt 45° leņķis.



4. Vēl aizvien saturot ādu, šļirces virzuli lēni un vienmērīgi stumiet līdz galam, lai injicētu zāles.
5. Izvelciet adatu, atlaidiet saspiesto ādu un uz dažām sekundēm injekcijas vietai viegli uzlieciet vates vai marles gabalu.

Tas palīdzēs noslēgt pārdurtos audus un novērsīs noplūdi. Injekcijas vietu pēc injekcijas neberzējiet.

Ja parakstītās devas ievadīšanai nepieciešama otra injekcija, paņemiet vēl vienu Strensiq flakonu un atkārtojiet 1.–4. darbību.

5. darbība. Materiālu likvidēšana

Lūdzu, savāciet savas šļirces, flakonus un adatu konteinerā, kas paredzēts asiem priekšmetiem. Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ieteiks, kā iegūt konteineri asiem priekšmetiem.

Ja esat lietojis Strensiq vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jums nejauši ievadīta lielāka Strensiq deva nekā parakstītā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Strensiq

Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, un konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja neesat pārliecināti, ka saprotat, kādas ir tālāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam tās izskaidrot.

Visbūtiskākās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri lietoja alfa asfotāzi, bijušas alerģiskas reakcijas, tostarp dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas, kam nepieciešama ārstēšana līdzīgi anafilaksei. Šī blakusparādība ir bieži sastopama [var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10]. Pacientiem, kam novēroja šīs būtiskās alerģiskās reakcijas, bija apgrūtināta elpošana, smakšanas sajūta, slikta dūša, pietūkums ap acīm un reibonis. Reakcijas radās dažu minūšu laikā pēc alfa asfotāzes lietošanas un var rasties pacientiem, kas alfa asfotāzi lietojuši ilgāk par vienu gadu. **Ja Jums rodas kādi no šiem simptomiem, pārtrauciet Strensiq lietošanu un nekavējoties vēršieties pēc medicīniskās palīdzības.**

Bieži var rasties arī citas alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izpausties kā apsārtums (eritēma), drudzis, izsitumi, nieze, uzbudināmība, slikta dūša, vemšana, sāpes, drebuļi, mutes nejutīgums (mutes dobuma hipestēzija), galvassāpes, pietvīkums, ātra sirdsdarbība (tahikardija) un klepus. **Ja Jums rodas kādi no šiem simptomiem, pārtrauciet Strensiq lietošanu un nekavējoties vēršieties pēc medicīniskās palīdzības.**

Ļoti bieži: var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Reakcijas injekcijas vietā zāļu injicēšanas laikā vai dažās stundās pēc tās (kas var izraisīt apsārtumu, krāsas izmaiņu, niezi, sāpes, tauku uzkrāšanos vai taukaidu samazināšanos uz ādas virsmas, ādas hipopigmentāciju un/vai pietūkumu).

Drudzis.

Uzbudināmība.

Ādas apsārtums (eritēma).

Sāpīgas plaukstas un pēdas (sāpes ekstremitātēs).

Zilumi (sasitumi).

Galvassāpes.

Bieži: var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10

Izstiepta āda, ādas krāsas izmaiņas.

Slikta dūša.

Mutes nejutīgums (mutes dobuma hipestēzija).

Muskuļu sāpes (mialģija).

Rēta.

Palielināta zilumu veidošanās tendence.

Karstuma viļņi.

Ādas infekcija injekcijas vietā (celulīts injekcijas vietā).

Samazināts kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija).

Nierakmeņi (nefrolitiāze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Strensiq

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der.līdz” un uz flakona marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc flakona atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties (maksimāli 3 stundu laikā istabas temperatūrā – no 23°C līdz 27°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Strensiq satur

Aktīvā viela ir alfa asfotāze. Katrs ml šķīduma satur 40 mg alfa asfotāzes.

Katrs 0,3 ml šķīduma flakons (40 mg/ml) satur 12 mg alfa asfotāzes.

Katrs 0,45 ml šķīduma flakons (40 mg/ml) satur 18 mg alfa asfotāzes.

Katrs 0,7 ml šķīduma flakons (40 mg/ml) satur 28 mg alfa asfotāzes.

Katrs 1 ml šķīduma flakons (40 mg/ml) satur 40 mg alfa asfotāzes.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts un ūdens injekcijām.

Strensiq ārējais izskats un iepakojums

Strensiq pieejams kā caurspīdīgs, mazliet opalescējošs vai opalescējošs, bezkrāsains līdz mazliet iedzeltens ūdens šķīdums injekcijām flakonos, kuros ir 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml un 1 ml šķīduma. Var saturēt dažas mazas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas.

Iepakojuma lielumi – 1 vai 12 flakoni.

Jūsu valstī visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francija

Ražotājs

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park, Blanchardstown

Dublin 15

Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Strensiq 100 mg/ml šķīdums injekcijām
(80 mg/0,8 ml)
asfotase alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Strensiq un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Strensiq lietošanas
3. Kā lietot Strensiq
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Strensiq
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Strensiq un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Strensiq

Strensiq ir zāles, ko lieto bērnībā sākušās iedzimtas slimības hipofosfatāzijas ārstēšanai. Tās satur aktīvo vielu alfa asfotāzi.

Kas ir hipofosfatāzija

Pacientiem ar hipofosfatāziju ir zems enzīma, ko dēvē par sārmaino fosfatāzi, līmenis; enzīms ir nozīmīgs vairākām organisma funkcijām, tostarp pienācīgai kaulu un zobu mineralizācijai. Pacientiem ir traucēta kaulu augšana un izturība, kā dēļ var rasties kaulu lūzumi, kaulu sāpes un grūtības staigāt, kā arī apgrūtināta elpošana un krampju (lēkmju) risks.

Kādam nolūkam Strensiq lieto

Hipofosfatāzijas gadījumā Strensiq aktīvā viela var aizstāt trūkstošo enzīmu (sārmaino fosfatāzi). To lieto ilgstošā enzīmu aizstājterapijā, lai ārstētu simptomus.

Kādi Strensiq lietošanas ieguvumi novēroti klīniskajos pētījumos

Strensiq lietošanā novēroti ieguvumi pacientiem: skeleta mineralizācija un augšana.

2. Kas Jums jāzina pirms Strensiq lietošanas

Nelietojiet Strensiq šādos gadījumos

Ja Jums ir smaga alerģija pret alfa asfotāzi (skatīt tālāk sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Strensiq lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Pacientiem, kas saņem alfa asfotāzi, ir bijušas alerģiskas reakcijas, tostarp dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas, kam nepieciešama ārstēšana līdzīgi anafilaksei. Pacientiem, kam novēroja anafilaksei līdzīgus simptomus, bija apgrūtināta elpošana, smakšanas sajūta, slikta dūša, pietūkums ap acīm un reibonis. Reakcijas radās dažu minūšu laikā pēc alfa asfotāzes lietošanas un var rasties pacientiem, kas alfa asfotāzi lietojuši ilgāk par vienu gadu. Ja Jums rodas kādi no šiem simptomiem, pārtrauciet Strensiq lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.
Ja Jums radīsies anafilaktiska reakcija vai epizode ar līdzīgiem simptomiem, ārsti ar Jums apspriedīs tālākās darbības un iespējamību atsākt Strensiq lietošanu medicīniskā uzraudzībā. Vienmēr ievērojiet ārsta norādījumus.
- Ārstēšanās laikā asinīs var veidoties olbaltumvielas pret Strensiq, šo procesu sauc arī par antivielu veidošanos pret zālēm. Ja jūtat samazinātu Strensiq efektivitāti, konsultējieties ar ārstu.
- Pēc vairākiem mēnešiem pacientiem, kuri lietoja Strensiq, tika ziņots par tauku uzkrāšanos vai taukaidu samazināšanos uz ādas virsmas (lokalizētu lipodistrofiju) injekcijas vietās. Lai uzzinātu rekomendācijas injekcijām, uzmanīgi izlasiet 3. punktu. Lai samazinātu lipodistrofijas risku, ir svarīgi mainīt injekcijas vietu, injekcijas pārmaiņus veicot vēdera zonā, augšstilbā un deltveida muskulī.
- Pētījumos, gan lietojot, gan nelietojot Strensiq, ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar acīm (piemēram, kalcija uzkrāšanās acī [konjunktīvas un radzenes pārkaļķošanās]); tas, iespējams, saistāms ar hipofosfatāziju; ja Jums rodas redzes traucējumi, konsultējieties ar ārstu.
- Klīniskajos pētījumos zīdaiņiem ar hipofosfatāziju, gan lietojot, gan nelietojot Strensiq, par 5 gadiem jaunākiem bērniem ziņots par agrīnu galvas kaulu saplūšanu (kraniosinostozī). Konsultējieties ar ārstu, ja novērojat sava mazuļa galvas formas izmaiņas.
- Ja ārstējaties ar Strensiq, zāļu injekcijas laikā vai dažās stundās pēc tās injekcijas vietā Jums var rasties reakcija (sāpes, mezgliņš, izsitumi, krāsas izmaiņas). Ja Jums injekcijas vietā rodas smaga reakcija, nekavējoties pastāstiet to ārstam.
- Pētījumos ziņots par parathormona koncentrācijas palielināšanos un zemu kalcija līmeni. Nepieciešamības gadījumā tā dēļ ārsts var Jums lūgt lietot kalcija un iekšķīgi lietojama D vitamīna papildterapiju.
- Ārstējoties ar Strensiq, iespējams ķermeņa masas pieaugums. Ja nepieciešams, ārsts sniegs padomus par diētu.

Citas zāles un Strensiq

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jums jāveic laboratoriskas analīzes (jānodod analizēšanai asinis), pastāstiet ārstam, ka ārstējaties ar Strensiq. Strensiq dēļ dažu analīžu rezultāti var uzrādīt nepatiesi augstākas vai zemākas vērtības. Tāpēc, ja ārstējaties ar Strensiq, iespējams, būs jāizmanto cita veida analīzes.

Grūtniecība

Strensiq grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm, kam var iestāties grūtniecība, jāapsver efektīvas pretapaugļošanās metodes lietošana ārstēšanās laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Strensiq var izdalīties mātes pienā. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Tad ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt Strensiq lietošanu, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Strensiq lietošanas mātei.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par dažām Strensiq sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Strensiq

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts vai farmaceits, vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai. Strensiq lietošanu Jums paskaidros ārsts, kam ir pieredze pacientu ar vielmaiņas vai ar kauliem saistītu slimību ārstēšanā. Pēc tam kad ārsts vai specializēta medmāsa būs Jūs apmācījis, Strensiq varēsiet sev injicēt pats mājās.

Deva

- Jūsu deva būs atkarīga no ķermeņa masas.
- Pareizo devu aprēķinās ārsts, tā būs kopā 6 mg alfa asfotāzes uz kg ķermeņa masas nedēļā, ko ievada vai nu kā 1 mg/kg alfa asfotāzes injekciju 6 reizes nedēļā, vai kā 2 mg/kg alfa asfotāzes 3 reizes nedēļā – tas atkarīgs no ārsta ieteikuma. Katru devu ievada, injicējot zem ādas (subkutāni), (plašāku informāciju par atbilstīgi ķermeņa masai injicējamo daudzumu un izmantojamo flakonu veidu skatiet tālāk dozēšanas shēmā).
- Mainoties ķermeņa masai, ārsts regulāri pielāgos devas.
- Vienas injekcijas maksimālajam tilpumam nevajadzētu būt lielākam par 1 ml. Ja nepieciešams ievadīt vairāk par 1 ml, jāievada vairākas injekcijas vienu uzreiz pēc otras.

Injicējot 3 x nedēļā

Ķermeņa masa (kg)	Injicējamais daudzums	Izmantojamā flakona krāsa
3	0,15 ml	Tumši zila
4	0,20 ml	Tumši zila
5	0,25 ml	Tumši zila
6	0,30 ml	Tumši zila
7	0,35 ml	Oranža
8	0,40 ml	Oranža
9	0,45 ml	Oranža
10	0,50 ml	Gaiši zila
11	0,55 ml	Gaiši zila
12	0,60 ml	Gaiši zila
13	0,65 ml	Gaiši zila
14	0,70 ml	Gaiši zila
15	0,75 ml	Sārta
16	0,80 ml	Sārta
17	0,85 ml	Sārta
18	0,90 ml	Sārta
19	0,95 ml	Sārta
20	1 ml	Sārta
25	0,50 ml	Zaļa
30	0,60 ml	Zaļa
35	0,70 ml	Zaļa
40	0,80 ml	Zaļa

Injicējot 6 x nedēļā

Ķermeņa masa (kg)	Injicējamais daudzums	Izmantojamā flakona krāsa
6	0,15 ml	Tumši zila
7	0,18 ml	Tumši zila
8	0,20 ml	Tumši zila
9	0,23 ml	Tumši zila
10	0,25 ml	Tumši zila
11	0,28 ml	Tumši zila
12	0,30 ml	Tumši zila
13	0,33 ml	Oranža
14	0,35 ml	Oranža
15	0,38 ml	Oranža
16	0,40 ml	Oranža
17	0,43 ml	Oranža
18	0,45 ml	Oranža
19	0,48 ml	Gaiši zila
20	0,50 ml	Gaiši zila
25	0,63 ml	Gaiši zila
30	0,75 ml	Sārta
35	0,88 ml	Sārta
40	1 ml	Sārta
50	0,50 ml	Zaļa
60	0,60 ml	Zaļa
70	0,70 ml	Zaļa
80	0,80 ml	Zaļa
90	0,90 ml	Zaļa (x2)
100	1 ml	Zaļa (x2)

Ieteikumi injicēšanai

- Injekcijas vietā var rasties reakcija. Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet 4. punktu, lai zinātu, kādas ir iespējamās blakusparādības.
- Injicējot regulāri, injekciju vieta jāmaina – tām jābūt dažādām ķermeņa vietām, lai palīdzētu mazināt iespējamās sāpes un kairinājumu.
- Vispiemērotākās vietas injicēšanai ir vietas, kurās zem ādas ir daudz tauku (augšstilbi, rokas (deltveida muskulis), vēders un dibens). Jums vispiemērotākās vietas apspriediet ar ārstu vai medmāsu.

Pirms Strensiq injicēšanas lūdzam uzmanīgi izlasīt tālākos norādījumus.

- Katrs flakons paredzēts lietošanai vienu reizi, pārdurt to drīkst tikai vienreiz. Strensiq šķidrumam jābūt caurspīdīgam, mazliet opalescējošam vai opalescējošam, bezkrāsainam līdz mazliet iedzeltenam, un tas var saturēt dažas mazas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas. Neizmantojiet šķidrumu, ja tas ir mainījis krāsu vai satur gabaliņus vai lielas daļiņas, un paņemiet jaunu flakonu. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

- Ja šīs zāles sev injicēsiet pats, ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums parādīs, kā tās sagatavot un injicēt. Neinjicējiet šīs zāles pats, ja vien neesat apmācīts to darīt un sapratis procedūru.

Kā injicēt Strensiq

1. darbība. Strensiq devas sagatavošana

1. Rokas kārtīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni.
2. Neatvērt(-os) Strensiq flakonu(-us) izņemiet no ledusskapja 15–30 minūtes pirms injicēšanas, lai šķidrums sasiltu līdz istabas temperatūrai. Nesildiet Strensiq nekādā citā veidā (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī). Pēc flakona(-u) izņemšanas no ledusskapja Strensiq jāizlieto ne vēlāk kā 3 stundu laikā.
3. No Strensiq flakona(-iem) noņemiet aizsargvāciņu. No izmantojamās šļirces noņemiet plastmasas aizsargapvalku.
4. Vienmēr lietojiet plastmasas aizsargapvalkā iepakotu jaunu šļirci.
5. Tukšajai šļircei uzlieciet lielāka kanāla adatu (piemēram, 25 G) un, nenoņemot aizsargvāciņu, uzstūmiet adatu šļircei un pagrieziet pulksteņrādītāju kustības virzienā, stingri pievelkot.
6. Noņemiet plastmasas vāciņu, kas nosedz šļirces adatu. Rīkojieties uzmanīgi, lai sevi nesavainotu ar adatu.
7. Atvelciet virzuli, šļircē ievēlot tik daudz gaisa, kas atbilst Jūsu devai.

2. darbība. Strensiq šķīduma izvilksana no flakona



1. Turot šļirci un flakonu, adatu caur sterilo gumijas blīvi ievadiet flakonā.
2. Virzuli iestūmiet līdz galam, lai gaisu ievadītu flakonā.



3. Flakonu un šļirci apvērsiet. Adatu atstājiēt šķīdumā un velciet virzuli, šļircē ievēkot pareizo devu.
4. Pirms adatas izvilkšanas no flakona pārbaudiet, vai ir ievilkts atbilstošs tilpums un vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja šļircē ir burbuļi, šļirci turiet ar adatu vērstu uz augšu un viegli uzsitiet pa šļirces sāniem, līdz burbuļi uzpeld augšā.
5. Kad visi burbuļi uzpeldējuši šļirces augšā, uzmanīgi stumiet virzuli, burbuļus izvadot no šļirces atpakaļ flakonā.

6. Pēc burbuļu likvidēšanas vēlreiz pārbaudiet zāļu devu šļircē, lai pārliecinātos, ka ievilkts pareizais daudzums. Lai ievēlktu visu nepieciešamo daudzumu pareizās devas iegūšanai, Jums var būt jālieto vairāki flakoni.

3. darbība. Injekciju adatas uzlikšana šļircei

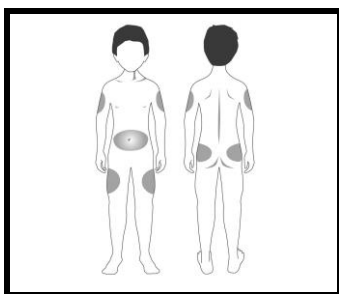
1. Izvēlciet adatu no flakona. Ar vienu roku uzliciet tai vāciņu – nolieciet vāciņu uz līdzēnas virsmas, ievēlriet tajā adatu, paceliet augšup un cieši nostipriniet uz adatas tikai ar vienu roku.
2. Uzmanīgi noņemiet lielākā kanāla adatu, stumjot uz leju un pagriežot pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam. Adatu ar aizsargvāciņu ievēltojiēt asiem priekšmetiem paredzētajā kontēinerā.
3. Piepildītājai šļircei uzliciet mazāka kanāla adatu (piemēram, 27 vai 29 G) un, nēnoņemot aizsargvāciņu, uzstūmēl adatu šļircei un pagrieziēt pulksteņrādītāju kustības virzienā, stingri pievēlkt. Vāciņu taisnā virzienā novelciet no adatas.
4. Šļirci turiet ar augšup vērstu adatu un ar pirkstu uzsitiet pa šļirces korpusu, lai likvidētu visus gaisa burbuļus.

Vizuāli pārbaudiet, vai šļircē ievēlktš pareizs daudzums.

Injekcijas tilpums nedrīkst būt lielāks par 1 ml. Ja tā tomēr nav, dažādās ķērmēņa vietās jāvēic vairākas injekcijas.

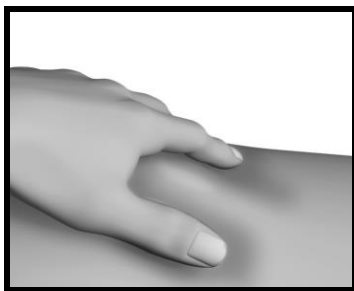
Tagad Jūs esat gatavs injicēt pareizo devu.

4. darbība. Strensiq injicēšana



1. Izvēlieties injekcijas vietu (augšstilbi, vēders, rokas (deltvēda muskulis), dēbens). Piemērotākās vietas injekcijai ir iezīmētas attēlā ar pelēku krāsu. Ārsts Jums ieteiks iespējamās injekciju vietas.

IEVĒRĪBAI: neizvēlieties vietas, kurās sajūtami uztūkumi, cieti mezglē vai sāpes; ja kaut ko tādu atrodat, konsultējieties ar ārstu.

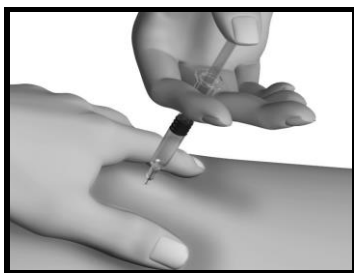


2. Izvēlētajā injekcijas vietā ar īkšķi un rādītājpirkstu viegli saspiediet ādu.



3. Šļirci turot kā zīmuli vai šautriņu, paceltajā ādā ievadiet adatu, lai tā būtu no 45° līdz 90° leņķī pret ādas virsmu.

Pacientiem, kam ir maz zemādas tauku vai plāna āda, ieteicams varētu būt 45° leņķis.



4. Vēl aizvien saturot ādu, šļirces virzuli lēni un vienmērīgi stumiet līdz galam, lai injicētu zāles.
5. Izvelciet adatu, atlaidiet saspiesto ādu un uz dažām sekundēm injekcijas vietai viegli uzlieciet vates vai marles gabalu.

Tas palīdzēs noslēgt pārdurtos audus un novērsīs noplūdi. Injekcijas vietu pēc injekcijas neberzējiet.

Ja parakstītās devas ievadīšanai nepieciešama otra injekcija, paņemiet vēl vienu Strensiq flakonu un atkārtojiet 1.–4. darbību.

5. darbība. Materiālu likvidēšana

Lūdzu, savāciet savas šļirces, flakonus un adatu konteinerā, kas paredzēts asiem priekšmetiem. Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ieteiks, kā iegūt konteineri asiem priekšmetiem.

Ja esat lietojis Strensiq vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jums nejauši ievadīta lielāka Strensiq deva nekā parakstītā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Strensiq

Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, un konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja neesat pārliecināti, ka saprotat, kādas ir tālāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam tās izskaidrot.

Visbūtiskākās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri lietoja alfa asfotāzi, bijušas alerģiskas reakcijas, tostarp dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas, kam nepieciešama ārstēšana līdzīgi anafilaksei. Šī blakusparādība ir bieži sastopama [var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10]. Pacientiem, kam novēroja šīs būtiskās alerģiskās reakcijas, bija apgrūtināta elpošana, smakšanas sajūta, slikta dūša, pietūkums ap acīm un reibonis. Reakcijas radās dažu minūšu laikā pēc alfa asfotāzes lietošanas un var rasties pacientiem, kas alfa asfotāzi lietojuši ilgāk par vienu gadu. **Ja Jums rodas kādi no šiem simptomiem, pārtrauciet Strensiq lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.**

Bieži var rasties arī citas alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), kas var izpausties kā apsārtums (eritēma), drudzis, izsitumi, nieze, uzbudināmība, slikta dūša, vemšana, sāpes, drebuļi, mutes nejutīgums (mutes dobuma hipestēzija), galvassāpes, pietūkums, ātra sirdsdarbība (tahikardija) un klepus. **Ja Jums rodas kādi no šiem simptomiem, pārtrauciet Strensiq lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.**

Ļoti bieži: var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Reakcijas injekcijas vietā zāļu injicēšanas laikā vai dažās stundās pēc tās (kas var izraisīt apsārtumu, krāsas izmaiņu, niezi, sāpes, tauku uzkrāšanos vai taukaudu samazināšanos uz ādas virsmas, ādas hipopigmentāciju un/vai pietūkumu).

Drudzis.

Uzbudināmība.

Ādas apsārtums (eritēma).

Sāpīgas plaukstas un pēdas (sāpes ekstremitātēs).

Zilumi (sasitumi).

Galvassāpes.

Bieži: var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10

Izstiepta āda, ādas krāsas izmaiņas.

Slikta dūša.

Mutes nejutīgums (mutes dobuma hipestēzija).

Muskuļu sāpes (mialģija).

Rēta.

Palielināta zilumu veidošanās tendence.

Karstuma viļņi.

Ādas infekcija injekcijas vietā (celulīts injekcijas vietā).

Samazināts kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija).

Nierakmeņi (nefrolitiāze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Strensiq

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der.līdz” un uz flakona marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc flakona atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties (maksimāli 3 stundu laikā istabas temperatūrā – no 23°C līdz 27°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Strensiq satur

Aktīvā viela ir alfa asfotāze. Katrs ml šķīduma satur 100 mg alfa asfotāzes.

Katrs 0,8 ml šķīduma flakons (100 mg/ml) satur 80 mg alfa asfotāzes.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts un ūdens injekcijām.

Strensiq ārējais izskats un iepakojums

Strensiq pieejams kā caurspīdīgs, mazliet opalescējošs vai opalescējošs, bezkrāsains līdz mazliet iedzeltenš ūdens šķīdums injekcijām flakonos, kuros ir 0,8 ml šķīduma. Var saturēt dažas mazas, caurspīdīgas vai baltas daļiņas.

Iepakojuma lielumi – 1 vai 12 flakoni.

Jūsu valstī visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Francija

Ražotājs

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park, Blanchardstown

Dublin 15

Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.