

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Strensiq 40 mg/ml solução injetável

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

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

Strensiq 100 mg/ml solução injetável

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).
Solução aquosa, límpida, incolor a ligeiramente amarelada; pH 7,4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

Consulte a tabela posológica seguinte para mais informações.

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

Compromisso renal e hepático

A segurança e eficácia de Strensiq em doentes com compromisso renal ou hepático não foram avaliadas e não pode ser feita qualquer recomendação posológica específica para estes doentes.

Doentes adultos

Os dados de eficácia e segurança em doentes com hipofosfatasia com mais de 18 anos são limitados.

Idosos

Não há evidência para considerações especiais quando Strensiq é administrado a doentes idosos.

Modo de administração

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

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

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

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

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

Reação à injeção

A administração de asfotase alfa pode resultar em reações no local de injeção (incluindo, entre outros, eritema, erupção cutânea, descoloração, prurido, dor, pápula, nódulo, atrofia) definidas como qualquer acontecimento adverso relacionado que ocorreu durante a injeção ou até ao fim do dia da injeção (ver secção 4.8). A alternância dos locais de injeção ajuda normalmente a controlar eficazmente estas reações. Estas foram geralmente avaliadas como não graves, com gravidade ligeira a moderada e autolimitantes.

A administração de Strensiq deve ser interrompida em qualquer doente que apresente reações graves à injeção e deve ser administrada terapêutica médica apropriada.

Craniossinostose

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

Calcificação ectópica

Em estudos clínicos com asfotase alfa foram notificadas calcificação oftálmica (conjuntival e corneana) e nefrocalcinose em doentes com hipofosfatasia. Os dados existentes são insuficientes para estabelecer uma relação causal entre a exposição a Strensiq e a calcificação ectópica. A calcificação oftálmica (conjuntival e corneana) e a nefrocalcinose, como manifestações de hipofosfatasia, estão documentadas na literatura publicada. A nefrocalcinose ocorreu em 51,6% dos doentes, entre o nascimento e os 5 anos de idade, num estudo da história natural de doentes não tratados com hipofosfatasia de início infantil. Recomendam-se exames oftalmológicos periódicos e ecografias renais em doentes com hipofosfatasia.

Hormona paratiroide e cálcio séricos

A concentração sérica de hormona paratiroide pode aumentar em doentes com hipofosfatasia aos quais se administrou asfotase alfa, especialmente durante as primeiras 12 semanas de tratamento. Recomenda-se que os níveis séricos de hormona paratiroide e cálcio sejam monitorizados em doentes tratados com asfotase alfa. Podem ser necessários suplementos de cálcio e de vitamina D oral. Ver secção 5.1.

Ganho de peso desproporcionado

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

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com asfotase alfa.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes observadas foram reações no local de injeção e reações adversas associadas à injeção. Na sua maioria, estas reações foram não graves, de intensidade ligeira a moderada. Foram notificadas reações graves associadas à injeção em 2 doentes sem descontinuação do tratamento com asfotase alfa: num doente com hipofosfatase de início infantil foram registados febre e arrepios e num doente com hipofosfatase de início juvenil foram registados hipoestesia oral, dor nas extremidades, arrepios e cefaleias.

Lista tabelada de reações adversas

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

Tabela 1: Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos em doentes com hipofosfatase (com 1 dia a 66 anos de idade)

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	frequentes	Reações anafilactoides Hipersensibilidade ²
Infeções e infestações	frequentes	Celulite no local de injeção
Doenças do sangue e do sistema linfático	frequentes	Maior tendência para formação de equimoses
Doenças do sistema nervoso	muito frequentes	Cefaleias

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reação adversa
Vasculopatias	frequentes	Afrontamentos
Doenças gastrointestinais	frequentes	Hipoestesia oral Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	muito frequentes	Eritema
	frequentes	Lipohipertrofia Cutis laxa Descoloração da pele incluindo hipopigmentação Afeções cutâneas (pele esticada)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	muito frequentes	Dor nas extremidades
	frequentes	Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequentes	Reações no local de injeção ¹ Pirexia Irritabilidade
	frequentes	Arrepios
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	muito frequentes	Contusão
	frequentes	Cicatriz

¹ Os termos preferidos considerados como reações no local de injeção são apresentados na secção seguinte

² Os termos preferidos considerados como hipersensibilidade são apresentados na secção seguinte

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de injeção

As reações no local de injeção (incluindo eritema no local de injeção, descoloração, dor, prurido, mácula, tumefação, equimose, hipertrofia, induração, reação, atrofia, nódulo, erupção cutânea, pápula, hematoma, inflamação, urticária, calor, hemorragia, celulite e massa) são as reações adversas mais frequentes observadas em cerca de 73% dos doentes em estudos clínicos. A frequência das reações no local de injeção foi mais elevada em doentes com hipofosfatase de início juvenil e em doentes que receberam injeções 6 vezes por semana (em comparação com 3 vezes por semana). A maioria das reações no local de injeção foram ligeiras e autolimitantes e nenhuma foi notificada como um acontecimento adverso grave. Dois doentes tiveram reações no local de injeção que levaram a diminuições da dose de asfotase alfa.

Um doente tratado em ensaios clínicos teve uma reação grave no local de injeção consistindo em descoloração no local de injeção que levou à descontinuação do tratamento.

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade incluem eritema/rubor, pirexia/febre, irritabilidade, náuseas, dores, rigidez/arrepios, hipoestesia oral, cefaleias e sinais e sintomas consistentes com anafilaxia (ver secção 4.4).

Imunogenicidade

Existe um potencial para imunogenicidade. Em 69 doentes com hipofosfatase incluídos nos ensaios clínicos e que têm dados após o início do ensaio, 56 (81,2%) testaram positivos para anticorpos anti-medamento em qualquer dado momento após receberem tratamento com Strensiq. Destes 56 doentes, 25 (44,6%) também tinham presentes anticorpos neutralizantes. A resposta de anticorpos (com ou sem a presença de anticorpos neutralizantes) apresentou uma natureza variável em função do tempo. Não se demonstrou que o desenvolvimento de anticorpos afetasse a eficácia ou a segurança clínicas (ver secção 5.2).

Nos ensaios clínicos não se observaram tendências nos acontecimentos adversos com base no estado de anticorpos. Além disso, os doentes confirmados positivos para anticorpos não apresentaram sinais de hipersensibilidade ou taquifilaxia após a administração subcutânea de asfotase alfa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com a sobredosagem com asfotase alfa. Para o tratamento de reações adversas, ver secções 4.4 e 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Hipofosfatasia

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

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

O estudo ENB-006-09/ENB-008-10 foi um estudo aberto, não aleatorizado. Foram incluídos 13 doentes. Cinco doentes apresentaram hipofosfatasia antes dos 6 meses de idade e 8 doentes apresentaram-na depois dos 6 meses de idade. A idade de inclusão no estudo variou entre 6 e 12 anos de idade. Doze doentes permanecem no estudo. O estudo utilizou controlos históricos do mesmo centro dos doentes que foram tratados com asfotase alfa e que tinham sido submetidos a um protocolo semelhante de tratamento clínico.

Os efeitos da asfotase alfa no aspeto das radiografias

Radiologistas devidamente formados avaliaram radiografias, obtidas antes e após o início do estudo, dos pulsos e joelhos de doentes que apresentavam os seguintes sinais: alargamento fisário aparente, dilatação metafisária, irregularidade da zona provisória de calcificação, radiolucências metafisárias,

esclerose meta-diafisária, osteopenia, calcificação tipo “pipoca” nas metadiáfises, desmineralização das metáfises distais, bandas transversais radiolucidas subfisárias e línguas radiolucidas. As alterações radiográficas em relação ao início do estudo foram depois classificadas utilizando a escala de classificação da Impressão Global Radiográfica da Alteração como: -3=agravamento grave, -2=agravamento moderado, -1=agravamento mínimo, 0=sem alterações, +1=cura mínima, +2=cura substancial, +3=cura completa ou quase completa. Os doentes tratados com asfotase alfa passaram para pontuações de +2 e +3 durante os primeiros 6 meses de exposição e esta alteração manteve-se com a continuação do tratamento. Os controlos históricos não apresentaram alterações com o decorrer do tempo.

Biopsia óssea

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

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

Crescimento

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

Nos doentes tratados com asfotase alfa: 9/13 doentes apresentaram uma recuperação aparente e persistente do ganho de altura como demonstrado pela mudança com o tempo para um percentil mais alto nos gráficos de crescimento do CDC; 3/13 doentes não apresentaram uma recuperação aparente do ganho de altura e 1 doente não tinha dados suficientes para permitir uma decisão. O progresso através dos estadios de Tanner pareceu apropriado.

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

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

Estudo ENB-002-08/ENB-003-08

O estudo ENB-002-08/ENB-003-08 foi um estudo aberto, não aleatorizado, não controlado. Foram incluídos 11 doentes e 9 doentes permanecem no estudo. O início da hipofosfatase ocorreu antes dos 6 meses em todos os doentes. A idade de inclusão no estudo variou entre 0,5 a 35 meses de idade. 7/11 doentes do conjunto completo de análise atingiram pontuações pela escala de Impressão Global Radiográfica da Alteração de +2 na Semana 24 em comparação com as radiografias iniciais. 5/11 indivíduos apresentaram uma recuperação aparente do ganho de altura. A flutuação do ganho de altura foi aparente e pode refletir a doença mais grave e a taxa mais elevada de morbilidade nestes doentes mais jovens.

Estudo ENB-009-10

O estudo ENB-009-10 foi um estudo aberto, aleatorizado. Foram incluídos 19 doentes e 18 doentes permanecem no estudo. O início da hipofosfatase ocorreu antes dos 6 meses em 4 doentes, entre os 6 meses e os 18 anos em 12 doentes e depois dos 18 anos em 2 doentes. A idade de início da hipofosfatase não era conhecida num doente. A idade de inclusão variou entre 13 e 66 anos. Neste estudo, os doentes adolescentes (e adultos) não apresentaram ganho de altura aparente. Os doentes foram submetidos a biopsia óssea transilíaca como parte de um grupo de controlo ou antes e após exposição à asfotase alfa:

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

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

Apoio ventilatório

Nos estudos ENB-002-08/ENB-003-08 (11 doentes) e ENB-010-10 (26 doentes), em que ambos foram estudos abertos, não aleatorizados, não controlados, de doentes com 0,1 a 310 semanas de idade no início, 21 em 37 doentes necessitaram de apoio ventilatório:

- 14 doentes necessitaram de apoio ventilatório invasivo (intubação ou traqueostomia) no início (um foi submetido a um período breve de ventilação não invasiva no início antes da mudança).
 - 7 doentes foram retirados gradualmente da ventilação (período de tempo em ventilação entre 24 e 168 semanas), tendo todos atingido uma pontuação pela escala de Impressão Global Radiográfica da Alteração (RGI-C) ≥ 2
 - 3 doentes continuaram com apoio ventilatório, pontuação pela escala de RGI-C ≤ 2
 - 3 doentes morreram durante o apoio ventilatório
 - 1 doente retirou o consentimento
- 7 doentes iniciaram ventilação não invasiva (BiPAP ou CPAP) após o início (2 doentes necessitaram de apoio de curta duração com ventilação invasiva).
 - 5 doentes foram retirados gradualmente da ventilação (período de tempo em ventilação entre 4 semanas e 48 semanas)
 - 2 doentes morreram

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Strensiq em um ou mais subgrupos da população pediátrica em hipofosfatase (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da asfotase alfa foi avaliada num estudo, com doses crescentes, aberto, multicêntrico, com a duração de um mês em adultos com hipofosfatase. A coorte 1 (n = 3) do estudo foi medicada com asfotase alfa na dose de 3 mg/kg por via intravenosa na primeira semana, seguida de 3 doses de 1 mg/kg por via subcutânea, em intervalos semanais desde a semana 2 até à semana 4. A coorte 2 (n = 3) foi medicada com asfotase alfa na dose de 3 mg/kg por via intravenosa na primeira semana, seguida de 3 doses de 2 mg/kg por via subcutânea, em intervalos semanais desde a semana 2

até à semana 4. Após a dose de 3 mg/kg por perfusão intravenosa durante 1,08 horas, o tempo mediano (T_{max}) variou entre 1,25 e 1,50 horas e a C_{max} (DP) média variou entre 42694 (8443) e 46890 (6635) U/l nas coortes estudadas. A biodisponibilidade absoluta após a primeira e a terceira administração subcutânea variou entre 45,8 e 98,4% com um T_{max} mediano variando entre 24,2 e 48,1 horas. Após a administração subcutânea semanal de 1 mg/kg na Coorte 1, a AUC (DP) média no intervalo entre administrações (AUC_τ) foi de 66034 (19241) e de 40444 (N = 1) U**h*/l, respetivamente após a primeira e a terceira dose. Após a administração subcutânea semanal de 2 mg/kg na Coorte 2, a AUC_τ (DP) média foi de 138595 (6958) e de 136109 (41875), respetivamente após a primeira e a terceira dose.

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

Linearidade/não linearidade

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada até 1 hora a uma temperatura entre 23°C e 27°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C –8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 2 ml (vidro Tipo I) com uma rolha (borracha butílica) e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho (polipropileno) de destacar.

Strensiq 40 mg/ml solução injetável

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

Strensiq 100 mg/ml solução injetável

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

Apresentações: embalagens exteriores de 1 ou 12 frascos para injetáveis
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alexion Europe SAS
1-15, Avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
França

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

Strensiq 40 mg/ml solução injetável

EU/1/15/1015/001

EU/1/15/1015/002

EU/1/15/1015/005

EU/1/15/1015/006

EU/1/15/1015/007

EU/1/15/1015/008

EU/1/15/1015/009

EU/1/15/1015/010

Strensiq 100 mg/ml solução injetável

EU/1/15/1015/003

EU/1/15/1015/004

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

28/08/2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• **Relatórios periódicos de segurança**

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

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

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

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

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

O programa educacional destina-se a dar instruções aos doentes e prestadores de cuidados sobre as técnicas de administração correta para abordar os riscos de erros de medicação e reações no local de injeção.

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

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

Os guias destinados ao doente/pais ou prestadores de cuidados deverão conter as seguintes mensagens chave:

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

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

Descrição	Data limite
O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá concretizar um estudo de Fase 2a aberto, aleatorizado, multicêntrico de Strensiq em doentes com hipofosfatasia (HPP) para: (i) avaliar a farmacocinética de Strensiq em adultos após administração da dose aconselhada em crianças; (ii) fornecer os dados da resposta à dose relativas ao pirofosfato inorgânico (PPi) e ao piridoxal-5`-fosfato (PLP) plasmáticos e explorar a evidência de benefício clínico. A fim de assegurar que os dados são fiáveis, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar um protocolo do estudo incluindo as técnicas aceitáveis para colheita de sangue, conservação e doseamento dos biomarcadores PPi e PLP, a serem acordados pelo CHMP antes do início do estudo.	31 de março de 2018
O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá prolongar os estudos ENB-008-10 e ENB-009-10 para fornecer dados de eficácia (tais como, embora não limitados às pontuações da escala RGI-C, alterações da altura e peso, determinações dos biomarcadores) em doentes com 13 a 18 anos de idade.	31 de março de 2017

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

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

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR 40 mg/ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Strensiq 40 mg/ml solução injetável
asfotase alfa

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico monohidratado, água para preparações injetáveis.

Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

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

Alexion Europe SAS
1-15, Avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
França

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

EU/1/15/1015/001
EU/1/15/1015/002
EU/1/15/1015/005
EU/1/15/1015/006
EU/1/15/1015/007
EU/1/15/1015/008
EU/1/15/1015/009
EU/1/15/1015/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

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

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS 40 mg/ml

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

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

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

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

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

Strensiq 100 mg/ml solução injetável
asfotase alfa

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico monohidratado, água para preparações injetáveis.

Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis de 0,8 ml

12 frascos para injetáveis de 0,8 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

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

Alexion Europe SAS
1-15, Avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
França

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

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

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS 100 mg/ml

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

Strensiq 100 mg/ml injeção
asfotase alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

80 mg/0,8 ml

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

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

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Strensiq e para que é utilizado

O que é Strensiq

Strensiq é um medicamento utilizado para tratar a doença hereditária hipofosfatasia. Contém a substância ativa asfotase alfa.

O que é a hipofosfatasia

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

Para que é utilizado Strensiq

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

Quais foram os benefícios de Strensiq demonstrados em ensaios clínicos

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Strensiq

Não utilize Strensiq

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

Advertências e precauções

- Observaram-se reações alérgicas em doentes aos quais se administrou asfotase alfa, incluindo reações alérgicas potencialmente fatais que requerem tratamento médico semelhantes à anafilaxia. Os doentes que apresentaram sintomas semelhantes à anafilaxia tinham dificuldade em respirar, sensação de asfixia, náuseas, inchaço em redor dos olhos e tonturas. As reações ocorreram minutos após tomarem asfotase alfa e podem ocorrer em doentes a tomar asfotase alfa durante mais de um ano. Se tiver qualquer um destes sintomas, pare imediatamente de tomar Strensiq e consulte um médico.
- Caso sofra uma reação anafilática ou outro acontecimento com sintomas semelhantes, o seu médico discutirá consigo as etapas seguintes e a possibilidade de reiniciar a administração de Strensiq com supervisão médica. Siga sempre as instruções do seu médico.
- Em estudos foram notificados alguns efeitos secundários relacionados com os olhos, tanto em doentes que utilizavam Strensiq como em doentes que não o utilizavam, provavelmente associados à hipofosfatasia. Fale com o seu médico no caso de perturbações da visão.
- Foi notificada a fusão precoce dos ossos da cabeça em crianças com menos de 5 anos de idade em ensaios clínicos de crianças com hipofosfatasia, com e sem a utilização de Strensiq. Informe o seu médico se detetar qualquer alteração na forma da cabeça do seu bebé.
- Se está a ser tratado com Strensiq, pode ter uma reação no local da injeção (dor, nódulo, erupção na pele, alteração da cor da pele) durante a injeção do medicamento ou nas horas que se seguem à injeção. Se tiver qualquer reação grave no local de injeção, informe imediatamente o seu médico.
- Foi notificado um aumento da concentração da hormona paratiroide e níveis baixos de cálcio em estudos. Como consequência, o seu médico poderá pedir-lhe para tomar suplementos de cálcio e de vitamina D oral, se necessário.
- Pode ocorrer um ganho de peso durante o seu tratamento com Strensiq. O seu médico dar-lhe-á conselhos dietéticos, se necessário.

Outros medicamentos e Strensiq

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

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

Gravidez e amamentação

Strensiq não deve ser utilizado durante a gravidez ou a amamentação a menos que medicamento necessário.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Informações importantes sobre alguns componentes de Strensiq

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

3. Como utilizar Strensiq

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

formação dada pelo médico ou por um enfermeiro especializado, pode injetar Strensiq a si próprio em casa.

Posologia

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

Se injetar 3 vezes por semana

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

Se injetar 6 vezes por semana

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

Utilização em crianças e adolescentes

Como em adultos, a dose recomendada de Strensiq em crianças e adolescentes é de 6 mg de asfotase alfa por kg por semana. As doses terão de ser ajustadas regularmente pelo seu médico de acordo com as mudanças do peso corporal.

Recomendações para a injeção

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

Antes de injetar Strensiq, leia atentamente as seguintes instruções

- Cada frasco para injetáveis é para **utilização única** e só deve ser perfurado uma vez. Só se deve utilizar uma solução aquosa límpida e incolor a ligeiramente amarelada, sem sinais visíveis de deterioração. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados imediatamente.
- Se injetar este medicamento a si próprio, ser-lhe-á indicado como preparar e injetar o medicamento pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Não injete este medicamento a si próprio, a menos que tenha recebido formação e compreenda o procedimento.

Como injetar Strensiq:

Lave muito bem as mãos com água e sabão.

Retire a cápsula de fecho de proteção do frasco para injetáveis de Strensiq.

Depois de ser retirado do frigorífico, Strensiq deve ser utilizado no período máximo de 1 hora.

Retire o plástico de proteção da seringa que vai ser utilizada.

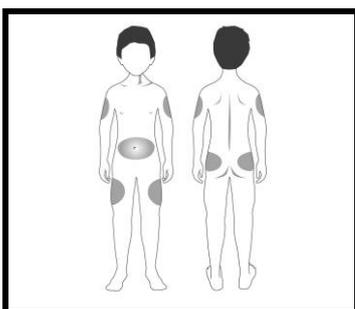
Utilize sempre uma seringa nova que esteja dentro de um plástico protetor.

Tome atenção para não se ferir com a agulha.

Extraia a dose correta de Strensiq para a seringa. Pode necessitar de utilizar vários frascos para injetáveis para extrair a quantidade completa que é necessária para atingir a dose correta.

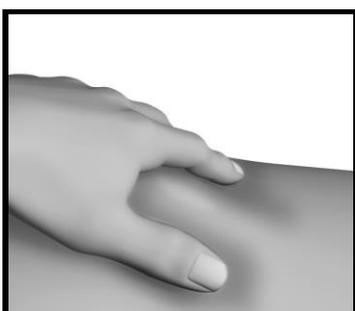
Controle visualmente que o volume na seringa é o volume correto.

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



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

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

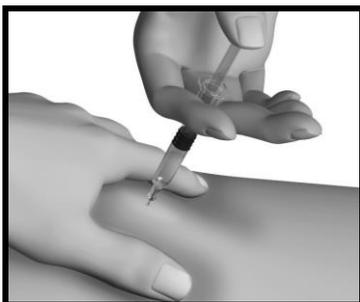


Aperte suavemente a pele da zona de injeção escolhida entre o polegar e o dedo indicador.



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

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



Retire a agulha, liberte a prega de pele e coloque cuidadosamente um bocado de algodão ou de gaze sobre o local de injeção durante alguns segundos.

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

Não friccione o local de injeção depois da injeção. Recolha todas as seringas, frascos para injetáveis e agulhas e coloque-os num recipiente para objetos cortantes. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro aconselhá-lo-ão sobre como obter um recipiente para objetos cortantes.

Ao mesmo tempo que continua a segurar na pele, prima o êmbolo da seringa para injetar o medicamento contando lentamente até 10.

Se utilizar mais Strensiq do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar Strensiq

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

Para mais informações queira consultar: infodoentes-aa.pt



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

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

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

Reações no local de injeção durante a injeção do medicamento ou nas horas que se seguem à injeção (que podem causar vermelhidão, alterações da cor, comichão, dor e/ou inchaço).

Febre (pirexia), irritabilidade

Vermelhidão da pele (eritema)

Dor nas mãos e pés

Contusão (nódoa negra)

Dores de cabeça

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

Arrepios

Massas de gordura na superfície da pele (lipohipertrofia), pele flácida (*cutis laxa*), pele esticada, alteração da cor da pele, incluindo uma zona mais clara da pele (hipopigmentação da pele)

Sensação de enjoo (náuseas), boca dormente (hipoestesia oral)

Dores nos músculos (mialgia)

Cicatriz

Maior tendência para fazer nódoas negras

Afrontamentos

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Strensiq

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

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

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após abertura do frasco para injetáveis, o medicamento deve ser utilizado imediatamente (no período de 1 hora no máximo).

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**O que é Strensiq**

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

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

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

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

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

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

Qual o aspeto de Strensiq e conteúdo da embalagem

Strensiq é apresentado como uma solução injetável aquosa, límpida, incolor a ligeiramente amarelada, acondicionada em frascos para injetáveis contendo 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml e 1 ml de solução.

Apresentações de 1 ou 12 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Alexion Europe SAS
1-15, Avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
França

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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

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

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

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

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Strensiq e para que é utilizado

O que é Strensiq

Strensiq é um medicamento utilizado para tratar a doença hereditária hipofosfatasia. Contém a substância ativa asfotase alfa.

O que é a hipofosfatasia

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

Para que é utilizado Strensiq

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

Quais foram os benefícios de Strensiq demonstrados em ensaios clínicos

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Strensiq

Não utilize Strensiq

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

Advertências e precauções

- Observaram-se reações alérgicas em doentes aos quais se administrou asfotase alfa, incluindo reações alérgicas potencialmente fatais que requerem tratamento médico semelhantes à anafilaxia. Os doentes que apresentaram sintomas semelhantes à anafilaxia tinham dificuldade em respirar, sensação de asfixia, náuseas, inchaço em redor dos olhos e tonturas. As reações ocorreram minutos após tomarem asfotase alfa e podem ocorrer em doentes a tomar asfotase alfa durante mais de um ano. Se tiver qualquer um destes sintomas, pare imediatamente de tomar Strensiq e consulte um médico.
- Caso sofra uma reação anafilática ou outro acontecimento com sintomas semelhantes, o seu médico discutirá consigo as etapas seguintes e a possibilidade de reiniciar a administração de Strensiq com supervisão médica. Siga sempre as instruções do seu médico.
- Em estudos foram notificados alguns efeitos secundários relacionados com os olhos, tanto em doentes que utilizavam Strensiq como em doentes que não o utilizavam, provavelmente associados à hipofosfatasia. Fale com o seu médico no caso de perturbações da visão.
- Foi notificada a fusão precoce dos ossos da cabeça em crianças com menos de 5 anos de idade em ensaios clínicos de crianças com hipofosfatasia, com e sem a utilização de Strensiq. Informe o seu médico se detetar qualquer alteração na forma da cabeça do seu bebé.
- Se está a ser tratado com Strensiq, pode ter uma reação no local da injeção (dor, nódulo, erupção na pele, alteração da cor da pele) durante a injeção do medicamento ou nas horas que se seguem à injeção. Se tiver qualquer reação grave no local de injeção, informe imediatamente o seu médico.
- Foi notificado um aumento da concentração da hormona paratiroide e níveis baixos de cálcio em estudos. Como consequência, o seu médico poderá pedir-lhe para tomar suplementos de cálcio e de vitamina D oral, se necessário.
- Pode ocorrer um ganho de peso durante o seu tratamento com Strensiq. O seu médico dar-lhe-á conselhos dietéticos, se necessário.

Outros medicamentos e Strensiq

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

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

Gravidez e amamentação

Strensiq não deve ser utilizado durante a gravidez ou a amamentação a menos que medicamento necessário.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Informações importantes sobre alguns componentes de Strensiq

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

3. Como utilizar Strensiq

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

formação dada pelo médico ou por um enfermeiro especializado, pode injetar Strensiq a si próprio em casa.

Posologia

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

Se injetar 3 vezes por semana

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

Se injetar 6 vezes por semana

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

Utilização em crianças e adolescentes

Como em adultos, a dose recomendada de Strensiq em crianças e adolescentes é de 6 mg de asfotase alfa por kg por semana. As doses terão de ser ajustadas regularmente pelo seu médico de acordo com as mudanças do peso corporal.

Recomendações para a injeção

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

Antes de injetar Strensiq, leia atentamente as seguintes instruções

- Cada frasco para injetáveis é para **utilização única** e só deve ser perfurado uma vez. Só se deve utilizar uma solução aquosa límpida e incolor a ligeiramente amarelada, sem sinais visíveis de deterioração. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados imediatamente.
- Se injetar este medicamento a si próprio, ser-lhe-á indicado como preparar e injetar o medicamento pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Não injete este medicamento a si próprio, a menos que tenha recebido formação e compreenda o procedimento.

Como injetar Strensiq:

Lave muito bem as mãos com água e sabão.

Retire a cápsula de fecho de proteção do frasco para injetáveis de Strensiq.

Depois de ser retirado do frigorífico, Strensiq deve ser utilizado no período máximo de 1 hora.

Retire o plástico de proteção da seringa que vai ser utilizada.

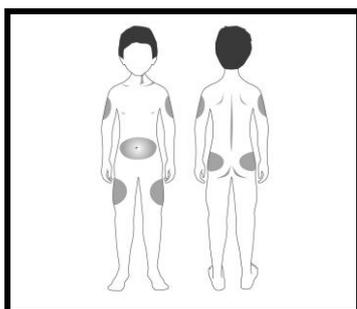
Utilize sempre uma seringa nova que esteja dentro de um plástico protetor.

Tome atenção para não se ferir com a agulha.

Extraia a dose correta de Strensiq para a seringa. Pode necessitar de utilizar vários frascos para injetáveis para extrair a quantidade completa que é necessária para atingir a dose correta.

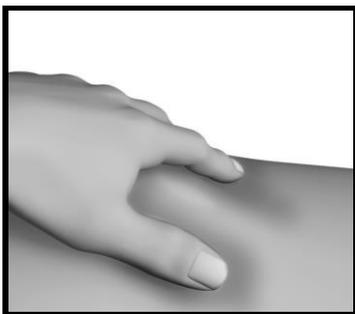
Controle visualmente que o volume na seringa é o volume correto.

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

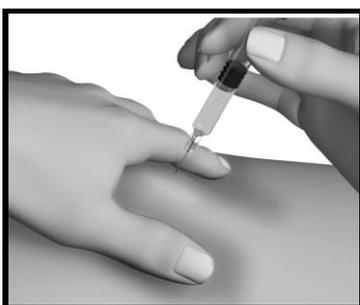


Escolha um local para a injeção (coxas, abdómen, braços, nádegas) As áreas mais convenientes para injeção estão assinaladas a cinzento na figura. O seu médico aconselhá-lo-á sobre os locais de injeção possíveis.

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

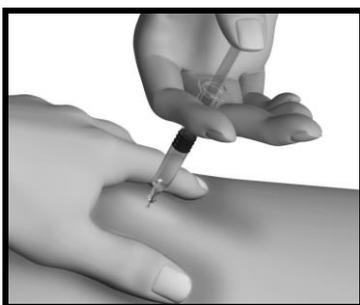


Aperte suavemente a pele da zona de injeção escolhida entre o polegar e o dedo indicador.



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

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



Retire a agulha, liberte a prega de pele e coloque cuidadosamente um bocado de algodão ou de gaze sobre o local de injeção durante alguns segundos.

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

Não friccione o local de injeção depois da injeção. Recolha todas as seringas, frascos para injetáveis e agulhas e coloque-os num recipiente para objetos cortantes. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro aconselhá-lo-ão sobre como obter um recipiente para objetos cortantes.

Ao mesmo tempo que continua a segurar na pele, prima o êmbolo da seringa para injetar o medicamento contando lentamente até 10.

Se utilizar mais Strensiq do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar Strensiq

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

Para mais informações queira consultar: infodoentes-aa.pt



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

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

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

Reações no local de injeção durante a injeção do medicamento ou nas horas que se seguem à injeção (que podem causar vermelhidão, alterações da cor, comichão, dor e/ou inchaço).

Febre (pirexia), irritabilidade

Vermelhidão da pele (eritema)

Dor nas mãos e pés

Contusão (nódoa negra)

Dores de cabeça

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

Arrepios

Massas de gordura na superfície da pele (lipohipertrofia), pele flácida (*cutis laxa*), pele esticada, alteração da cor da pele, incluindo uma zona mais clara da pele (hipopigmentação da pele)

Sensação de enjoo (náuseas), boca dormente (hipoestesia oral)

Dores nos músculos (mialgia)

Cicatriz

Maior tendência para fazer nódoas negras

Afrontamentos

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Strensiq

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

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

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após abertura do frasco para injetáveis, o medicamento deve ser utilizado imediatamente (no período de 1 hora no máximo).

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que é Strensiq

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

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

Qual o aspeto de Strensiq e conteúdo da embalagem

Strensiq é apresentado como uma solução injetável aquosa, límpida, incolor a ligeiramente amarelada, acondicionada em frascos para injetáveis contendo 0,8 ml de solução.

Apresentações de 1 ou 12 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Alexion Europe SAS
1-15, Avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
França

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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

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

Outras fontes de informação

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