

Deliberazione n° 260 del 17 novembre 2017

OGGETTO: PROCEDURA NEGOZIATA AI SENSI ART.63 CO.2 LETT.B D.LGS
50/2016 PER L'ACQUISTO FARMACO "STRENSIQ" E PRESA D'ATTO
DELL'ACCESSO AL FONDO AIFA 5% CON SPESA A RIMBORSO

IL DIRETTORE U.O.C. PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Premesso che

- il Direttore della UOC Farmacia, con nota del 10.07.2017 inviata a mezzo pec, ha trasmesso alla UOC Provveditorato Economato, la richiesta di acquisto del farmaco strensiq (farmaco non ancora registrato in Italia) in soluzione iniettabile da 100 mg/ml, la dichiarazione di esclusività della ditta Alexion Pharma Italy srl, oltre ai piani terapeutici di due pazienti corredata del nulla osta sanitario all'importazione del farmaco, nonché la richiesta sottoscritta dal Direttore Sanitario Aziendale e le risposte AIFA relative all'accesso al fondo AIFA 5% (all.1);
- in via prioritaria, essendo la spesa pari ad € 1.451.520,00, è stata inoltrata richiesta di autorizzazione a procedere con gara autonoma a So.Re.Sa. spa, giusta nota Prot.0020129/U del 18.10.2017 (all.2);
- in data 06.11.2017, in riscontro, è pervenuta l'autorizzazione, nota Prot. SoReSa/0020391/2017 (all.3);
- con nota prot.0021518/u del 06.11.2017 è stata richiesta offerta economica, dichiarazione di esclusività e distribuzione del farmaco alla ditta Alexion Pharma International Trading(all.4);
- con mail del 07.11.2017, in riscontro, è pervenuta l'offerta della ditta e la dichiarazione di esclusività del farmaco e della sua distribuzione, nonché i modelli di autodichiarazione inviati (all.5);

Considerato che

- che a seguito di apposite richieste da parte del Dipartimento Materno Infantile- UO Pediatria di questa AORN, con note 66008 e 66012 del 22.06.2017, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% legge 326/2003, per mesi sei con previsione del rimborso della spesa sostenuta;

Attestata

la legittimità della presente proposta di deliberazione, che è conforme alla vigente normativa in materia;

PROPONE

1. di prendere atto che, a seguito di apposite richieste da parte del Dipartimento Materno Infantile - UO Pediatria di questa AORN, con note 66008 e 66012 del 22.06.2017, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% legge 326/2003, per mesi sei con previsione del rimborso della spesa sostenuta per l'acquisto del farmaco strensiq;
2. di procedere all'acquisto del farmaco strensiq presso la ditta produttrice in esclusiva Alexion Pharma Italy srl al prezzo complessivo di € 1.451.520,00;
3. di imputare la spesa complessiva di € 483.840,00 sulla corrispondente autorizzazione n.50 conto 501010101 del bilancio 2017 e imputare la spesa complessiva di € 967.680,00 conto 501010101 del bilancio 2018 con la precisazione che l'intera spesa sarà oggetto di rimborso da parte dell'AIFA;
4. di inserire nel contratto la clausola di recesso, ai sensi del combinato disposto degli artt.92 e 100 del D.lgs 159/2011, qualora vengano accertati elementi relativi a tentativi di infiltrazione mafiosa;
5. di pubblicare integralmente la presente deliberazione;

6. di trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, nonché che al proponente, ai Direttori UOC Gestione Economico Finanziaria e Farmacia

IL DIRETTORE UOC PROVVEDITORATO
ED ECONOMATO

dr.ssa Marisa Di Sano

ATTESTAZIONE DI REGISTRAZIONE CONTABILE

Costo derivante dal presente atto

di competenza dell'esercizio 2017-18 imputabile al conto economico Soluzioni ed è da
imputare al preventivo di spesa _____ che presenta la necessaria disponibilità
è relativo ad acquisizione cespiti di cui alla Fonte di Finanziamento _____

Vista la suesposta proposta di deliberazione ed il visto di regolarità contabile, si esprime parere favorevole.

IL DIRETTORE SANITARIO
Dr.ssa Antonietta Siciliano

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dr. Gaetano Gubitosa

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

nominato con D.G.R.C. n. 297 del 23.05.2017

impresso nelle funzioni con D.P.G.R.C. n.212 del 30.05.2017

deliberazione D.G. n. 1 del 31.05.2017 – immissione in servizio

- Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore dell'U.O.C. Provveditorato ed Economato;
- Visto i pareri favorevoli resi sulla stessa dal Direttore Sanitario e dal Direttore Amministrativo;

DELIBERA

Per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

- **di prendere atto** che, a seguito di apposite richieste da parte del Dipartimento Materno Infantile - UO Pediatria di questa AORN, con note 66008 e 66012 del 22.06.2017, l'AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo 5% legge 326/2003, per mesi sei con previsione del rimborso della spesa sostenuta per l'acquisto del farmaco strensiq;
 - **di procedere** all'acquisto del farmaco strensiq presso la ditta produttrice in esclusiva Alexion Pharma Italy srl al prezzo complessivo di € 1.451.520,00;
 - **imputare** spesa complessiva di € 483.840,00 sulla corrispondente autorizzazione n.50 conto 501010101 del bilancio 2017 e imputare la spesa complessiva di € 967.680,00 conto 501010101 del bilancio 2018 con la precisazione che l'intera spesa sarà oggetto di rimborso da parte dell'AIFA;
 - **inserire** nel contratto la clausola di recesso, ai sensi del combinato disposto degli artt.92 e 100 del D.lgs 159/2011, qualora vengano accertati elementi relativi a tentativi di infiltrazione mafiosa;
- trasmettere copia del presente atto al Collegio Sindacale, ai sensi di legge, nonché, oltre che al proponente, ai Direttori UOC Gestione Economico Finanziaria e Farmacia.

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante

Da "FARMACIA AORN CASERTA" <farmacia@ospedalecasertapec.it>
A "Provveditorato" <provveditorato@ospedalecasertapec.it>
Data lunedì 10 luglio 2017 - 12:47

Autorizzazione acquisto Farmaco Strensiq

Si invia in allegato la richiesta autorizzata dal Direttore Sanitario riferita al farmaco indicato in oggetto.
Si chiede di provvedere, con cortese urgenza, alla elaborazione di idoneo provvedimento al fine di
consentirne l'acquisto
UOC Farmacia

Allegato(i)

Farmaco Strensiq.pdf (435 Kb)

ALLEGATO N. 1



11-9-17
Sig. D. Lorusso
segretario esecutivo
della Farmacia
e del
P.F.

OGGETTO: Adempimenti per acquisto Strensiq.

Relativamente alla Vs pec di pari oggetto del 12 settembre 2017, per consentire l'acquisto del farmaco Strensiq, si trasmette nuovamente la documentazione necessaria:

1. Dichiarazione di esclusività della ditta Alexion Pharma Italy srl;
2. Piani terapeutici dei due pazienti;
3. N. O. sanitario all'importazione del farmaco;
4. Richiesta firmata dal Direttore Sanitario Aziendale;
5. Risposte AIFA relative all'accesso al fondo AIFA 5%;

Si precisa che il "Modulo raccolta dati paziente" non deve essere prodotto in quanto trattasi di prosecuzione di terapia per pazienti già registrati.

ALLEGATO N. 1



Alexion Pharma Italy s.r.l.

DICHIARAZIONE DI ESCLUSIVITA'

ALLEGATO N. 1

Con la presente Alexion Italy dichiara che alla data odierna 21 settembre 2017 è possibile acquistare la specialità medicinale Strensiq (Asfotase Alfa) solo presso Alexion Pharma International Operation UC College Business & Technology Park, Blanchardstown, Dublin 15, Ireland I.

Il farmaco non è al momento autorizzato in Italia e può essere acquisito solo da ditta estera.

Alice Ramari

Business Operations Leader

Alexion Italy

direzione sanitaria

Da: FARMACIA AORN CASERTA <farmacia@ospedalecasertapec.it>
Inviato: venerdì 7 luglio 2017 10:22
A: direzione sanitaria
Oggetto: Richiesta importazione farmaco Strensiq ai sensi della L. 326/03
Allegati: Paziente A.R..pdf; Paziente V.R..pdf

Priorità: Alta

Si chiede di autorizzare l'importazione della specialità Strensiq per i pz. A.R. e V.R. come da allegate richieste.
Per tali richieste AIFA ha approvato l'accesso al fondo del 5% ai sensi della L.326/03 per i farmaci orfani permettendo la continuità terapeutica per ulteriori 6 mesi, considerati gli effetti positivi ottenuti nel 1° ciclo di 6 mesi già effettuati su entrambi i pazienti.

UOC Farmacia
Dott.ssa Anna Dello Stritto

ALLEGATO N. 1

07/07/17
Si autorizza - Per il paziente superiore per effettuare
le sostituzioni e necessitate del farmaco.



[Handwritten signature]

A.O.R.N. "SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" di Caserta
Dipartimento materno-infantile - Unità Operativa di Pediatria
Direttore: dott. Pasquale Femiano
Tel-fax 0823- 232233

ALLEGATO N. 1

A.O. UOC ASB Generali - UOC e Protocollo Generale
Protocollo: 0013503/E Data: 27/06/2017 12:38
Uffici: UOC Protocollo
Classifica:



Al Direttore Sanitario de
AORN S. Anna e S. Sebastiano
Dott. GIULIO LIBERATORE

Oggetto: Richiesta d'importazione della specialità medicinale Asfotase Alfa (Strensiq®) ai sensi della L. 326/03

In data 21/06/2017 è stato approvato, da parte di AIFA con Det. N°2101/DG/2017, l'accesso al fondo del 5% ai sensi della legge 326/03 per i farmaci orfani per consentire il proseguo di terapia per ulteriori 6 mesi.

Con la presente si richiede l'autorizzazione ad effettuare l'ordine di importazione del farmaco orfano Asfotase Alfa (Strensiq®), in attesa di commercializzazione in Italia, tramite l'azienda Alexion Pharma Trading International.

Asfotase Alfa è indicato per il trattamento dell'Ipofosfatasia in pazienti di qualunque età con insorgenza pediatrica. La paziente V. R. nata il 21/01/1995, è affetta da questa grave malattia genetica rara ed è seguita nel nostro reparto.

AIFA ha autorizzato l'accesso al fondo del 5% per i farmaci orfani per un ciclo terapeutico di 6 mesi, per un costo totale di euro 483.840,00. Tale importo, come indicato nella lettera ricevuta da AIFA, verrà totalmente rimborsato dalla stessa previo invio delle fatture di acquisto.

Alla presente si allega l'autorizzazione a trattare il paziente V. R. firmata dal Direttore Generale AIFA, prof. Mario Melazzini e relativa determina AIFA.

Caserta, 27/06/2017

In fede,

Dott. Vincenzo Castaldo

Azienda Ospedaliera
S. Anna e S. Sebastiano - Caserta
U.O.C. Pediatria
U.O.S. di Endocrinologia e Diabetologia
Pediatria
Responsabile: Dr. Vincenzo CASTALDO

Firma per approvazione

Al Direttore SOC.
Femiano Pasquale

Y
AZIENDA OSPEDALIERA
Sant' Anna e Sebastiano Caserta
Direttore Sanitario
Dr. Giulio Liberatore



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Area Pre-Autorizzazione

Roma, 22/06/17

Dott. Vincenzo Castaldo
Dipartimento materno-infantile
U.O. di Pediatria
A.O.R.N. "Sant'Anna e San Sebastiano"
Via Ferdinando Palasciano
81100 - Caserta
drcastaldo@libero.it

Dott.ssa Stefania Cuccagna
Ufficio contabilità e bilancio
Aifa Sede
s.cuccagna@aifa.gov.it

ALLEGATO N. 1

Dott.ssa Ida Fortino
Area Strategica ed economia del farmaco
Aifa Sede
i.fortino@aifa.gov.it

OGGETTO: Richiesta di accesso al fondo del 5% legge 326/2003 – I rinnovo per l'acquisto del medicinale asfotase alfa (Strensiq) per il trattamento di un paziente affetto da ipofosfatasia ad esordio pediatrico.

Gentilissimo Dott. Castaldo,
il fondo in oggetto al quale è stata fatta richiesta di rinnovo da parte dell'U.O. di Pediatria dell'A.O.R.N. "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta per il trattamento con il medicinale Strensiq del paziente A.R., nato il 28/09/1992, affetto da ipofosfatasia congenita, è destinato a promuovere l'impiego di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie (art. 48 comma 19 lettera a, del DL 30 settembre 2003 n.269 convertito dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003).

Il Segretariato dell'Area Pre-Autorizzazione dell'AIFA, nella seduta del 15 maggio 2017, ha espresso parere favorevole alla suddetta richiesta al fine di garantire la continuità

terapeutica. Si richiede di fornire un follow-up semestrale al fine di verificare gli effetti del suddetto farmaco.

La procedura prevede, pertanto, la possibilità di acquisto del medicinale dalla ditta farmaceutica nei quantitativi limitati per la fornitura pari a 6 mesi di terapia con un costo complessivo di euro 967.680, come da determinazione allegata.

L'Aifa, a ricezione della documentazione giustificativa della spesa necessaria al trattamento del paziente, provvede al rimborso delle fatture già pagate al fine della copertura economica della spesa.

Cordiali saluti.

Il Direttore Generale
Mario Giovanni Melazzini



REGIONE CAMPANIA AORN "S. Anna e S. Sebastiano" CASERTA

Codice a barra N. _____

CENTRO PRESCRITTORE U.O.C di Pediatria CODICE STRUTTURA 907

IL SOTTOSCRITTO DOTT. Castaldo Vincenzo CODICE PRESCRITTORE: NA14037

IN SERVIZIO PRESSO QUESTA UNITÀ OPERATIVA DICHIARA CHE IL PAZIENTE CON CODICE FISCALE:

CODICE FISCALE PAZIENTE: RBTVLR95A61B963D

DIAGNOSI: IPOFOSFATASIA

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	DOSE	POSOLOGIA	CICLO TERAPEUTICO	FASCIA S.S.N.				
Asfotase Alfa	Soluzione iniettabile	80mg	2mg/kg/die	6 mesi	A	PHT	H	C	
					A	PHT	H	C	
DESCRIZIONE ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO				CODICE	A CARICO DEL S.S.N.				
					SI	NO			
					SI	NO			
DESCRIZIONE FISIOKINESITERAPIA				CODICE	A CARICO DEL S.S.N.				
					SI	NO			
					SI	NO			
DIAGNOSI #N					ICD9				
PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	DOSE	POSOLOGIA	CICLO TERAPEUTICO	FASCIA S.S.N.				
					A	PHT	H	C	
					A	PHT	H	C	
DESCRIZIONE ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO				CODICE	A CARICO DEL S.S.N.				
					SI	NO			
					SI	NO			
DESCRIZIONE FISIOKINESITERAPIA				CODICE	A CARICO DEL S.S.N.				
					SI	NO			
					SI	NO			

Cosentino

10/02/2016

A.O. "S. Anna e S. Sebastiano" - Caserta
Dott. Vincenzo Castaldo
NA 014037

Vincenzo Castaldo

REGIONE CAMPANIA AORN "S. Anna e S. Sebastiano" CASERTA

Codice a barra N. _____

CENTRO PRESCRITTORE U.O.C di Pediatria CODICE STRUTTURA 907

IL SOTTOSCRITTO DOTT. Castaldo Vincenzo .CODICE PRESCRITTORE: NA14037
IN SERVIZIO PRESSO QUESTA UNITÀ OPERATIVA DICHIARA CHE IL PAZIENTE CON CODICE FISCALE:
CODICE FISCALE PAZIENTE: RBTNDR92P28B715J

DIAGNOSI: IPOFOSFATASIA

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	DOSE	POSOLOGIA	CICLO TERAPEUTICO	FASCIA S.S.N.			
Asfotase Alfa	Soluzione iniettabile	60mg	1mg/kg/die	6 mesi	A	PHT	H	C
					A	PHT	H	C

DESCRIZIONE ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO	CODICE	A CARICO DEL S.S.N.	
		SI	NO
		SI	NO

DESCRIZIONE FISIOKINESITERAPIA	CODICE	A CARICO DEL S.S.N.	
		SI	NO
		SI	NO

DIAGNOSI #N	ICD9

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA	DOSE	POSOLOGIA	CICLO TERAPEUTICO	FASCIA S.S.N.			
					A	PHT	H	C
					A	PHT	H	C

DESCRIZIONE ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO	CODICE	A CARICO DEL S.S.N.	
		SI	NO
		SI	NO

DESCRIZIONE FISIOKINESITERAPIA	CODICE	A CARICO DEL S.S.N.	
		SI	NO
		SI	NO

Costa
10/02/2016

Vincenzo Castaldo

A.O. "S. Anna e S. Sebastiano" - Caserta
Dott. Vincenzo Castaldo
NA 014037



ALLEGATO N. 2

**Unità Operativa Complessa
Provveditorato ed Economato**
Telefono 0823-232462 0823-232531
e-mail: provveditorato@ospedalecaserta.it
pec: provveditorato@ospedalecasertapec.it

Al Direttore Generale
So.Re.Sa. spa
ufficiogare@pec.soresa.it

Oggetto: Legge regionale n.4 del 15.03.2011. Decreti Commissariali n. 58/2012 e 11/2012. Richiesta autorizzazione per espletamento in autonomia di procedura di gara per la fornitura di 18 CF del medicinale estero asfotase alfa "Strensiq 100mg/ml".

Al sensi della normativa richiamata in oggetto, si chiede espressa autorizzazione per l'espletamento in autonomia di procedura aperta per l'affidamento del seguente servizio:

OGGETTO	n.18 cf Farmaco estero "Strensiq" 100mg/ml
BASE D'ASTA COMPLESSIVA	€ 1.451.520,00
METODO DI CALCOLO BASE D'ASTA	Prezzo di listino in attesa negoziazione AIFA e commercializzazione in Italia. Il costo del farmaco per sei mesi di terapia per n.2 pazienti è stato inserito nel fondo AIFA 5% come da n.2 note allegate (prot.n.66012 e n.1201) e, pertanto, sarà oggetto di rimborso AIFA.
SUDDIVISIONE IN LOTTI	no
CND (ove applicabile)	no
TIPOLOGIA DI GARA	procedura negoziata con la ditta Alexion Pharma Int. Trading di Dublino (Irlanda)
TIPOLOGIA DI ACQUISTO	acquisto diretto
DURATA CONTRATTO (in mesi)	6
OPZIONI, PROROGHE E RINNOVI (ove previsto)	no
CRITERI DI AGGIUDICAZIONE	prezzo più basso
ACQUISTO INSERITO IN PROGRAMMAZIONE ANNUALE	no

Il Direttore UOC Provveditorato ed Economato
dott.ssa Marisa Di Sano

Il Direttore Sanitario
dott.ssa Antonietta Siciliano

In accordo con

Il Direttore Generale
Dott. Mario Nicola Viorio Ferrante

Il Direttore Amministrativo
dott. Gaetano Supitosp

ALLEGATO N. 3

Al Direttore Generale
A.O. "SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
PEC: PROVVEDITORATO@OSPEDALECASERTAPEC.IT

e al Referente Aziendale
per il processo autorizzativo

Protocollo in Uscita: SoReSa/0020391/2017

Oggetto: Legge Regionale n. 4 del 15.03.2011. Decreti Commissariali n.58/2011 e n. 11/2012.
Richiesta di autorizzazione per espletamento in autonomia procedura di gara d'appalto per la
fornitura di "nr.13 cf farmaco estero strensiq 100mg/ml"

A riscontro della nota di codesta Azienda prot. 20129/U (prot. SoReSa/0019032/2017 del 18/10/2017) si
autorizza l'espletamento diretto di autonoma procedura di gara con l'inserimento nel contratto d'appalto
di apposita clausola risolutiva espressa per l'ipotesi che intervengano successivi analoghi affidamenti da
parte di So.Re.Sa. S.p.A. in seguito a gare centralizzate.

Si precisa, altresì, che la responsabilità circa le modalità di scelta del contraente, la tipologia e le condizioni
economiche dell'acquisto, i criteri di affidamento e il finanziamento della spesa occorrente ricade
esclusivamente in capo alla stazione appaltante.

Si rammenta che, ai sensi dell'art. 15 comma 13 lett. d) del D.L. 95/2012, gli Enti del Servizio Sanitario
Nazionale sono obbligati ad utilizzare, per l'acquisto di beni e servizi relativi alle categorie merceologiche
presenti nella piattaforma CONSIP, gli strumenti di acquisto e negoziazione telematici messi a disposizione
della stessa CONSIP e che i contratti stipulati in violazione sono nulli, costituiscono illecito disciplinare e
sono causa di responsabilità amministrativa.

La presente autorizzazione ha valore di 6 mesi dalla ricezione della stessa e si comunica, inoltre, che
occorrerà inviare alla scrivente Stazione Appaltante copia del provvedimento definitivo di aggiudicazione
entro 10 giorni dall'intervenuta esecutività dello stesso.

Distinti saluti.

Il Direttore Operativo
Centrale di Committenza
Dott. Francesco Luciano
Francesco Luciano

Il Direttore Generale
So.Re.Sa. SpA
(dott. Gianluca Posiglione)
Gianluca Posiglione

25-11-17
Sp. De Lorenzis
P.P.



Azienda Ospedaliera di Caserta

"Sant'Anna e San Sebastiano"

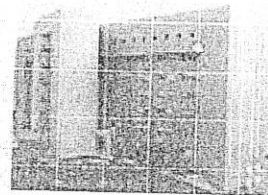
di rilievo nazionale e di alta specializzazione

Via Palasciano – 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzione generale@ospedalecasertapec.it – direzione generale@ospedalecaserta.it



Unità Operativa Complessa Provveditorato ed Economato

ALLEGATO N. 4

A.O.O. UOC Affari Generali - Ufficio Protocollo Generale

Protocollo: 0021518/U Data: 06/11/2017 13:18

Ufficio: UFFICIO PROTOCOLLO

Classifica:



Spett.le

Alexion Pharma International Trading

salvatore.funiciello@alexion.com

alice.ramari@alexion.com

OGGETTO: Fornitura Strensiq

Si invita codesta società a voler formulare e far pervenire, nel più breve tempo possibile, migliore offerta per la fornitura del farmaco Strensiq, per sei mesi di terapia per nr.2 pazienti, per un totale di 18 confezioni da 100mg/ml.

SI PREGA DI TRASMETTERE EVENTUALE DICHIARAZIONE DI ESCLUSIVITA' DEI FARMACI E DELLA LORO DISTRIBUZIONE E DICHIARAZIONE DI INFUGIBILITA'.

Le condizioni di fornitura sono le seguenti:

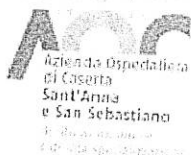
Luogo di consegna:

magazzino Farmacia AORN "S.ANNA E S.SEBASTIANO" via Tescione Caserta.

Nella bolla di consegna, debitamente datata e numerata, secondo le vigenti disposizioni di legge in materia, dovrà essere indicato il numero del buono d'ordine, oltre alla descrizione del prodotto, la quantità, ecc. La ditta effettuerà le consegne a proprio rischio e con carico delle spese di qualsiasi natura.

Cessione dei crediti, cessione del contratto e subappalto

La cessione dei crediti derivanti dal presente contratto è soggetta alle disposizioni di cui all'art.106 del D.lgs. n.50/2016. In particolare, le cessioni dei crediti devono essere stipulate con atto pubblico o scrittura privata autenticata ed essere notificate alla stazione appaltante. Le stesse diventano efficaci ed opponibili alla stazione appaltante decorsi 45 giorni dalla notifica qualora non vengano rifiutate con apposita comunicazione.



Azienda Ospedaliera di Caserta

"Sant'Anna e San Sebastiano"

di rilievo nazionale e di alta specializzazione

Via Palasciano - 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzione generale@ospedalecasertapec.it - direzione generale@ospedalecaserta.it

È fatto divieto alla ditta aggiudicataria di cedere a terzi, in tutto o in parte, l'oggetto del contratto, pena l'immediata risoluzione dello stesso nonché il risarcimento di ogni conseguente danno. Non è ammesso il subappalto.

Fatturazione:

Si comunica che a far data dal 31 Marzo 2015 l'Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta accetterà le fatture solo nel formato elettronico secondo l'allegato A del DM n.55/2013 e s.m.e.i. Le fatture elettroniche indirizzate alla presente Azienda Ospedaliera devono contenere i seguenti elementi specifici (come riportato sul sito: www.indicepa.gov.it):

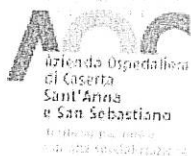
Denominazione Ente:	Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Codice IPA:	aosa_061
Codice Univoco Ufficio:	551B2G
Nome dell'Ufficio:	FATTURAZIONE
Cod. fisc. del Servizio di F.E.:	02201130610
Partita Iva :	02201130610

Pagamento:

il pagamento avverrà nei 60 (sessanta) giorni dalla data di ricezione delle fatture da parte del Servizio Economico-Finanziario dell'AORN, dopo l'acquisizione del visto di regolare esecuzione del Responsabile della UO di destinazione e, successivamente, del visto di liquidazione apposto dal Servizio di Tecnologia Ospedaliera e previo collaudo positivo.

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 3) della legge 136 del 2010 e s.m.i. il fornitore deve assumere gli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari; pertanto, per non incorrere nella risoluzione del contratto, ai sensi dell'art. 3) comma 9 bis della suddetta legge, deve comunicare mediante dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà - art. 47 DPR 445/2000 - gli estremi del c/c postale o bancario dedicato su cui effettuare i pagamenti, unitamente alle generalità ed al codice fiscale dei soggetti delegati ad operare sul conto, allegando fotocopia dei documenti di riconoscimento.

Il fornitore prende atto che il mancato utilizzo del conto corrente postale o bancario, ovvero degli altri strumenti che assicurino la tracciabilità dei movimenti finanziari, costituisce causa di risoluzione del contratto ai sensi dell'art. 3), comma 9 bis della legge 136/2010 e s.m.i.



Azienda Ospedaliera di Caserta

"Sant'Anna e San Sebastiano"

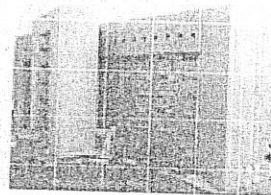
di rilievo nazionale e di alta specializzazione

Via Palasciano – 81100 Caserta (CE) centralino: telefono: 0823 231111

Direttore Generale

Dott. Mario Nicola Vittorio FERRANTE

e-mail: direzione generale@ospedalecasertapec.it – direzione generale@ospedalecaserta.it



L'impresa affidataria accetta, inoltre, tutte le clausole di cui al "Protocollo di Legalità" di cui la medesima società ha preso visione ed ha scaricato sul sito www.ospedale.caserta.it ad eccezione delle previsioni di cui all'art.2 co.2 punti h) e i) e di quelle di cui all'art.7 co.1 e all'art.8 co.1 clausola 7) e 8). (vedi delibere AORN n.6 del 31.01.14 e n.357 del 21.11.14)

Controversie

Per la soluzione di controversie eventualmente insorte nel corso dell'esecuzione della fornitura, sarà inizialmente tentata la composizione in via amministrativa. In caso di perdurante disaccordo la risoluzione del contenzioso sarà affidata al competente Tribunale di Santa Maria Capua Vetere.

Norme comuni

Per quanto non previsto espressamente dalla presente, si rinvia alla disciplina comunitaria e nazionale vigente in materia di contratti pubblici.

Si precisa che con la presente lettera questa Azienda non assume alcun impegno contrattuale e, di conseguenza, può non procedere all'acquisto senza necessità di ulteriori comunicazioni.

Ai sensi dell'art. 13 della legge 196/2003, il trattamento dei dati personali sarà improntato a liceità e correttezza, nella piena tutela dei diritti delle ditte partecipanti e della loro riservatezza con i contemperamenti previsti dalla L. 7 agosto 1990, nr. 241, in particolare il trattamento dei dati richiesti per la partecipazione alla presente gara ha la sola finalità di consentire l'accertamento del possesso dei requisiti di idoneità e dell'inesistenza di cause ostative.

Il Direttore UOC Provveditorato ed Economato
dr.ssa Marisa Di Sano

Oggetto **richiesta offerta STRENSIQ - Protocollo 0021518/U del 06/11/2017**
Mittente Customer Operations EU
<CustomerOperationsEU@alexion.com>
Destinatario provveditorato@ospedale.caserta.it
<provveditorato@ospedale.caserta.it>
Cc Metta, Giacomo Stefano
<GiacomoStefano.Metta@alexion.com>, Ramari,
Alice Maria Pia <Alice.Ramari@alexion.com>
Data 07.11.2017 12:54



ALLEGATO N. 5

- allegato c -STRENSIQ foglio illustrativo_July 2017.pdf (~333 KB)
- allegato d - esclusività.pdf (~33 KB)
- allegato a - STRENSIQ RCP _ July 2017.pdf (~261 KB)
- allegato b - STRENSIQ-RICHIESTA FARMACI ESTERI non registrati in Italia.....docx (~17 KB)
- Offerta Caserta 07112017.pdf (~224 KB)

Buongiorno,

Si trasmette in allegato la documentazione richiesta per l'acquisto della specialità STRENSIQ

Rimaniamo a vostra disposizione per eventuali ulteriori necessità

Customer Operations

Carl Grogan
Specialist, Customer Operations

Global Customer Distribution Operations

Alexion Pharma International Operations UC

College Business & Technology Park, Blanchardstown, Dublin 15,
Ireland

direct +353 1 2546497

email customeroperationseu@alexion.com

ALEXION

CONFIDENTIALITY NOTICE -- This communication, including any attachments, is for the exclusive use of the intended recipient and may contain proprietary, confidential or privileged information. If you are not the intended recipient, any use, copying, disclosure, dissemination or distribution is strictly prohibited. If there is any reason to believe you are not the intended recipient, please notify the sender immediately by return

email and delete this communication and destroy all copies. Thank you.



B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Strensiq e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Strensiq
3. Come usare Strensiq
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Strensiq
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Strensiq e a cosa serve

Cos'è Strensiq

Strensiq è un medicinale usato per il trattamento dell'ipofosfatasia, una malattia ereditaria. Contiene il principio attivo asfotase alfa.

Cos'è l'ipofosfatasia

I pazienti affetti da ipofosfatasia hanno bassi livelli di un enzima chiamato fosfatasi alcalina, importante per molte funzioni dell'organismo, tra cui il corretto indurimento delle ossa e dei denti. I pazienti hanno problemi con la crescita ossea e la forza, che possono provocare fratture ossee, dolore osseo e difficoltà a camminare, oltre a difficoltà di respirazione e al rischio di crisi convulsive (attacchi).

A cosa serve Strensiq

Il principio attivo contenuto in Strensiq può sostituire l'enzima mancante (fosfatasi alcalina) nell'ipofosfatasia. È usato per il trattamento di sostituzione enzimatica a lungo termine, per la gestione dei sintomi.

Quali benefici di Strensiq sono stati dimostrati negli studi clinici

Strensiq ha dimostrato benefici per la mineralizzazione dello scheletro e la crescita dei pazienti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Strensiq

Non usi Strensiq

se è allergico ad asfotase alfa (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni" di seguito) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- I pazienti che ricevevano asfotase alfa hanno avuto reazioni allergiche, incluse reazioni allergiche potenzialmente letali che hanno richiesto trattamento medico simili ad anafilassi. I pazienti che hanno manifestato sintomi simili ad anafilassi hanno avuto difficoltà di respirazione, sensazione di soffocamento, nausea, gonfiore intorno agli occhi e capogiri. Le reazioni si sono verificate entro qualche minuto dalla somministrazione di asfotase alfa e possono manifestarsi nei pazienti che prendono asfotase alfa da più di un anno. Se compare uno qualsiasi di questi sintomi, interrompa il trattamento con Strensiq e consulti immediatamente il medico.
- Nel caso in cui si manifestino reazioni anafilattiche, o un evento con sintomi simili, il medico discuterà con lei come procedere e la possibilità di riprendere il trattamento con Strensiq sotto supervisione medica. Segua sempre le istruzioni fornite dal medico.
- Negli studi, alcuni effetti indesiderati a carico degli occhi, probabilmente associati all'ipofosfatasia, sono stati segnalati sia nei pazienti che usavano Strensiq sia nei pazienti che non ne facevano uso. In caso di problemi alla vista, consulti il medico.
- La fusione precoce delle ossa della testa nei bambini di età inferiore a 5 anni è stata segnalata negli studi clinici condotti su bambini con ipofosfatasia, con e senza l'uso di Strensiq. Informi il medico se nota qualsiasi cambiamento nella forma della testa di suo/a figlio/a.
- Durante il trattamento con Strensiq può comparire una reazione nella sede di iniezione (dolore, nodulo, eruzione cutanea, alterazione del colore della cute), nel corso dell'iniezione del medicinale o nelle ore seguenti. Se si manifesta una reazione nella sede di iniezione, informi immediatamente il medico.
- Negli studi sono stati segnalati un aumento della concentrazione di ormone paratiroideo e bassi livelli di calcio. Di conseguenza, il medico può prescrivere integratori di calcio e di vitamina D orale, se necessario.
- È possibile un aumento del peso durante il trattamento con Strensiq. Il medico fornirà consigli sulla dieta, se necessario.

Altri medicinali e Strensiq

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se deve sottoporsi a esami di laboratorio (prelievo di sangue per i test), informi il medico che è in trattamento con Strensiq. Strensiq può produrre risultati erroneamente più alti o più bassi in alcuni test. Per questo motivo, può essere necessario ricorrere a un altro tipo di test in caso di trattamento con Strensiq.

Gravidanza e allattamento

Strensiq non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento, se non in caso di necessità medica.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni degli eccipienti di Strensiq

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, vale a dire che è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Strensiq

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio illustrativo o le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Un medico esperto nella gestione dei pazienti con malattie metaboliche o delle ossa le spiegherà come usare Strensiq. Dopo avere ricevuto le istruzioni dal medico o da un infermiere specializzato, lei potrà iniettarsi Strensiq a casa.

Dosaggio

- La dose prescritta si basa sul peso corporeo.
- La dose corretta sarà calcolata dal medico e consiste in un totale di 6 mg di asfotase alfa per kg di peso corporeo ogni settimana, somministrato con un'iniezione sotto la cute (sottocutanea) (vedere la tabella posologica seguente per informazioni dettagliate sul volume da iniettare e sul tipo di flaconcini da utilizzare in base al peso corporeo).
- La dose totale può essere somministrata come iniezione di 1 mg/kg di asfotase alfa 6 volte alla settimana oppure come 2 mg/kg di asfotase alfa 3 volte alla settimana, secondo la raccomandazione del medico.
- Il volume massimo per ogni iniezione non deve superare 1 ml. Se è richiesto più di 1 ml, è necessario effettuare più iniezioni, una dopo l'altra.

In caso di iniezione 3 volte alla settimana

Peso corporeo (kg)	Volume da iniettare	Colore del flaconcino da utilizzare
3	0,15 ml	Blu scuro
4	0,20 ml	Blu scuro
5	0,25 ml	Blu scuro
6	0,30 ml	Blu scuro
7	0,35 ml	Arancione
8	0,40 ml	Arancione
9	0,45 ml	Arancione
10	0,50 ml	Azzurro
11	0,55 ml	Azzurro
12	0,60 ml	Azzurro
13	0,65 ml	Azzurro
14	0,70 ml	Azzurro
15	0,75 ml	Rosa
16	0,80 ml	Rosa
17	0,85 ml	Rosa
18	0,90 ml	Rosa
19	0,95 ml	Rosa
20	1 ml	Rosa
25	0,50 ml	Verde
30	0,60 ml	Verde
35	0,70 ml	Verde
40	0,80 ml	Verde

In caso di iniezione 6 volte alla settimana

Peso corporeo (kg)	Volume da iniettare	Colore del flaconcino da utilizzare
6	0,15 ml	Blu scuro
7	0,18 ml	Blu scuro
8	0,20 ml	Blu scuro
9	0,23 ml	Blu scuro
10	0,25 ml	Blu scuro
11	0,28 ml	Blu scuro
12	0,30 ml	Blu scuro
13	0,33 ml	Arancione
14	0,35 ml	Arancione
15	0,38 ml	Arancione
16	0,40 ml	Arancione
17	0,43 ml	Arancione
18	0,45 ml	Arancione
19	0,48 ml	Azzurro
20	0,50 ml	Azzurro
25	0,63 ml	Azzurro
30	0,75 ml	Rosa
35	0,88 ml	Rosa
40	1 ml	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)

Uso nei bambini e negli adolescenti

Come per gli adulti, la dose di Strensiq raccomandata nei bambini e negli adolescenti è 6 mg di asfotase alfa per kg di peso corporeo ogni settimana. Le dosi dovranno essere adattate periodicamente dal medico, parallelamente alle variazioni del peso corporeo.

Raccomandazioni per l'iniezione

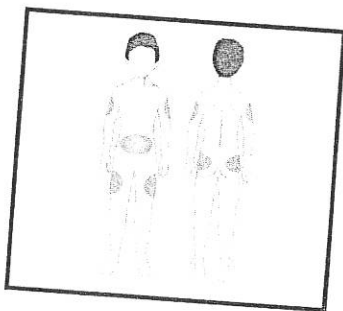
- Potrebbe comparire una reazione nella sede di iniezione. Prima di usare questo medicinale, legga attentamente il paragrafo 4 per sapere quali effetti indesiderati possono verificarsi.
- Se le iniezioni vengono eseguite regolarmente, la sede dell'iniezione deve essere cambiata tra diverse zone del corpo, in modo da ridurre la potenziale comparsa di dolore e irritazione.
- Le zone che presentano una buona quantità di grasso sotto la cute (coscia, braccio) sono quelle più adatte per l'iniezione. Consulti il medico o l'infermiere per sapere quali sono le sedi migliori per lei.

Prima di iniettare Strensiq legga attentamente le istruzioni seguenti

- Ogni flaconcino è **per uso singolo** e deve essere forato una sola volta. Deve essere utilizzata solo una soluzione acquosa limpida, da incolore a leggermente gialla, senza segni visibili di deterioramento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti immediatamente.
- Se effettua l'autoiniezione del medicinale, il medico, il farmacista o l'infermiere le mostrerà come preparare e iniettare il medicinale. Non effettui l'autoiniezione di questo medicinale a meno che non abbia ricevuto adeguate istruzioni e non abbia compreso la procedura.

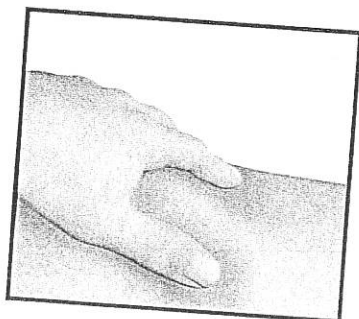
Come iniettare Strensiq

Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone.
Tolga la capsula di chiusura protettiva dal flaconcino di Strensiq.
Una volta estratto dal frigorifero, Strensiq deve essere usato entro 1 ora al massimo.
Rimuova la plastica protettiva dalla siringa da utilizzare.
Usi sempre una nuova siringa contenuta in un involucro di plastica protettivo.
Faccia attenzione a non ferirsi con l'ago.
Aspiri la dose corretta di Strensiq nella siringa. Potrebbe essere necessario utilizzare diversi flaconcini per aspirare tutta la quantità richiesta per raggiungere la dose corretta.
Controlli visivamente che il volume contenuto nella siringa sia corretto.
Il volume per ogni iniezione non deve superare 1 ml. Se necessario, devono essere effettuate più iniezioni in diverse sedi.

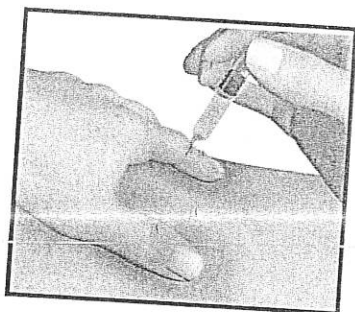


Scelga una sede per l'iniezione (cosce, addome, braccia, glutei). Le zone più adatte per l'iniezione sono indicate in grigio nella figura. Il medico le suggerirà le possibili sedi adatte.

NOTA: non scelga zone in cui avverte piccole masse, noduli compatti o dolore; informi il medico se dovesse rilevare qualsiasi anomalia.

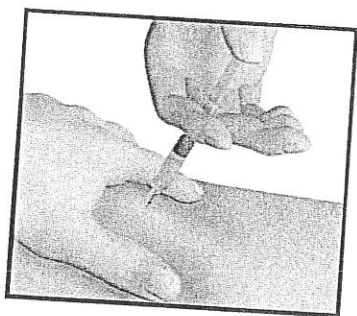


Prenda delicatamente tra il pollice e l'indice la cute della zona scelta per l'iniezione.



Tenendo la siringa come se fosse una matita o una freccetta, inserisca l'ago nella cute sollevata in modo che si trovi a un angolo tra 45° e 90° rispetto alla superficie della cute.

Per i pazienti che hanno poco grasso sotto la cute o la cute sottile, può essere preferibile un angolo di 45°.



Continuando a tenere la cute, spinga lo stantuffo della siringa per iniettare il medicinale contando lentamente fino a 10.

Estragga l'ago, lasci andare la piega della cute e appoggi delicatamente un batuffolo di cotone o una garza sulla sede dell'iniezione per alcuni secondi. Questo aiuterà a chiudere il tessuto in cui è stata eseguita l'iniezione e a impedire eventuali fuoriuscite. Non massaggi la sede di iniezione dopo l'iniezione. Raccolga siringhe, flaconcini e ago in un contenitore per oggetti taglienti. Il medico, il farmacista o l'infermiere le spiegheranno come procurarsi un contenitore per oggetti taglienti.

Se usa più Strensiq di quanto deve

Se sospetta di avere ricevuto accidentalmente una dose di Strensiq superiore a quella prescritta, consulti il medico.

Se dimentica di usare Strensiq

Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose e consulti il medico.

Per maggiori informazioni visiti il sito: asfotasealfa-materialeeducazionaleperilpaziente.it



Se ha altre domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se ha qualsiasi dubbio sul significato degli effetti indesiderati sotto riportati, chieda spiegazioni al medico.

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

Reazioni nella sede di iniezione durante l'iniezione del medicinale o nelle ore seguenti (che possono provocare rossore, alterazione del colore della cute, prurito, dolore e/o gonfiore)

Febbre (piressia), irritabilità
Arrossamento della cute (eritema)
Dolore alle mani e ai piedi
Contusione (lividi)
Mal di testa

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

Brividi
Noduli di grasso sulla superficie della cute (lipoipertrofia), cute lassa (cutis laxa), cute tesa, alterazione del colore della cute, inclusa un'area più chiara della cute (ipopigmentazione cutanea)
Sensazione di malessere (nausea), intorpidimento della bocca (ipoestesia orale)
Dolore ai muscoli (mialgia)
Cicatrice
Aumentata tendenza alla formazione di lividi
Vampate di calore
Infezione della cute nella sede di iniezione (cellulite in sede di iniezione)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel sito web <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Strensiq

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo l'apertura del flaconcino, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente (entro 1 ora al massimo).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Strensiq

Il principio attivo è asfotase alfa. Ogni ml di soluzione contiene 40 mg di asfotase alfa.
Ogni flaconcino da 0,3 ml di soluzione (40 mg/ml) contiene 12 mg di asfotase alfa.
Ogni flaconcino da 0,45 ml di soluzione (40 mg/ml) contiene 18 mg di asfotase alfa.
Ogni flaconcino da 0,7 ml di soluzione (40 mg/ml) contiene 28 mg di asfotase alfa.
Ogni flaconcino da 1 ml di soluzione (40 mg/ml) contiene 40 mg di asfotase alfa.

Gli altri componenti sono: sodio cloruro, sodio fosfato monobasico, monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Strensiq e contenuto della confezione

Strensiq si presenta come soluzione iniettabile acquosa, limpida, da incolore a leggermente gialla, in flaconcini contenenti 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml e 1 ml di soluzione.

Confezioni da 1 o 12 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel proprio paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il 07/2017

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Strensiq 100 mg/ml soluzione iniettabile
(80 mg/0,8 ml)
Asfotase alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Strensiq e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Strensiq
3. Come usare Strensiq
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Strensiq
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Strensiq e a cosa serve

Cos'è Strensiq

Strensiq è un medicinale usato per il trattamento dell'ipofosfatasia, una malattia ereditaria. Contiene il principio attivo asfotase alfa.

Cos'è l'ipofosfatasia

I pazienti affetti da ipofosfatasia hanno bassi livelli di un enzima chiamato fosfatasi alcalina, importante per molte funzioni dell'organismo, tra cui il corretto indurimento delle ossa e dei denti. I pazienti hanno problemi con la crescita ossea e la forza, che possono provocare fratture ossee, dolore osseo e difficoltà a camminare, oltre a difficoltà di respirazione e al rischio di crisi convulsive (attacchi).

A cosa serve Strensiq

Il principio attivo contenuto in Strensiq può sostituire l'enzima mancante (fosfatasi alcalina) nell'ipofosfatasia. È usato per il trattamento di sostituzione enzimatica a lungo termine, per la gestione dei sintomi.

Quali benefici di Strensiq sono stati dimostrati negli studi clinici

Strensiq ha dimostrato benefici per la mineralizzazione dello scheletro e la crescita dei pazienti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Strensiq

Non usi Strensiq

se è allergico ad asfotase alfa (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni" di seguito) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- I pazienti che ricevevano asfotase alfa hanno avuto reazioni allergiche, incluse reazioni allergiche potenzialmente letali che hanno richiesto trattamento medico simili ad anafilassi. I pazienti che hanno manifestato sintomi simili ad anafilassi hanno avuto difficoltà di respirazione, sensazione di soffocamento, nausea, gonfiore intorno agli occhi e capogiri. Le reazioni si sono verificate entro qualche minuto dalla somministrazione di asfotase alfa e possono manifestarsi nei pazienti che prendono asfotase alfa da più di un anno. Se compare uno qualsiasi di questi sintomi, interrompa il trattamento con Strensiq e consulti immediatamente il medico.
- Nel caso in cui si manifestino reazioni anafilattiche, o un evento con sintomi simili, il medico discuterà con lei come procedere e la possibilità di riprendere il trattamento con Strensiq sotto supervisione medica. Segua sempre le istruzioni fornite dal medico.
- Negli studi, alcuni effetti indesiderati a carico degli occhi, probabilmente associati all'ipofosfatasia, sono stati segnalati sia nei pazienti che usavano Strensiq sia nei pazienti che non ne facevano uso. In caso di problemi alla vista, consulti il medico.
- La fusione precoce delle ossa della testa nei bambini di età inferiore a 5 anni è stata segnalata negli studi clinici condotti su bambini con ipofosfatasia, con e senza l'uso di Strensiq. Informi il medico se nota qualsiasi cambiamento nella forma della testa di suo/a figlio/a.
- Durante il trattamento con Strensiq può comparire una reazione nella sede di iniezione (dolore, nodulo, eruzione cutanea, alterazione del colore della cute), nel corso dell'iniezione del medicinale o nelle ore seguenti. Se si manifesta una reazione nella sede di iniezione, informi immediatamente il medico.
- Negli studi sono stati segnalati un aumento della concentrazione di ormone paratiroideo e bassi livelli di calcio. Di conseguenza, il medico può prescrivere integratori di calcio e di vitamina D orale, se necessario.
- È possibile un aumento del peso durante il trattamento con Strensiq. Il medico fornirà consigli sulla dieta, se necessario.

Altri medicinali e Strensiq

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se deve sottoporsi a esami di laboratorio (prelievo di sangue per i test), informi il medico che è in trattamento con Strensiq. Strensiq può produrre risultati erroneamente più alti o più bassi in alcuni test. Per questo motivo, può essere necessario ricorrere a un altro tipo di test in caso di trattamento con Strensiq.

Gravidanza e allattamento

Strensiq non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento, se non in caso di necessità medica.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni degli eccipienti di Strensiq

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, vale a dire che è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Strensiq

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio illustrativo o le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Un medico esperto nella gestione dei pazienti con malattie metaboliche o delle ossa le spiegherà come usare Strensiq. Dopo avere ricevuto le istruzioni dal medico o da un infermiere specializzato, lei potrà iniettarsi Strensiq a casa.

Dosaggio

- La dose prescritta si basa sul peso corporeo.
- La dose corretta sarà calcolata dal medico e consiste in un totale di 6 mg di asfotase alfa per kg di peso corporeo ogni settimana, somministrato con un'iniezione sotto la cute (sottocutanea) (vedere la tabella posologica seguente per informazioni dettagliate sul volume da iniettare e sul tipo di flaconcini da utilizzare in base al peso corporeo).
- La dose totale può essere somministrata come iniezione di 1 mg/kg di asfotase alfa 6 volte alla settimana oppure come 2 mg/kg di asfotase alfa 3 volte alla settimana, secondo la raccomandazione del medico.
- Il volume massimo per ogni iniezione non deve superare 1 ml. Se è richiesto più di 1 ml, è necessario effettuare più iniezioni, una dopo l'altra.

In caso di iniezione 3 volte alla settimana

Peso corporeo (kg)	Volume da iniettare	Colore del flaconcino da utilizzare
3	0,15 ml	Blu scuro
4	0,20 ml	Blu scuro
5	0,25 ml	Blu scuro
6	0,30 ml	Blu scuro
7	0,35 ml	Arancione
8	0,40 ml	Arancione
9	0,45 ml	Arancione
10	0,50 ml	Azzurro
11	0,55 ml	Azzurro
12	0,60 ml	Azzurro
13	0,65 ml	Azzurro
14	0,70 ml	Azzurro
15	0,75 ml	Rosa
16	0,80 ml	Rosa
17	0,85 ml	Rosa
18	0,90 ml	Rosa
19	0,95 ml	Rosa
20	1 ml	Rosa
25	0,50 ml	Verde
30	0,60 ml	Verde
35	0,70 ml	Verde
40	0,80 ml	Verde

In caso di iniezione 6 volte alla settimana

Peso corporeo (kg)	Volume da iniettare	Colore del flaconcino da utilizzare
6	0,15 ml	Blu scuro
7	0,18 ml	Blu scuro
8	0,20 ml	Blu scuro
9	0,23 ml	Blu scuro
10	0,25 ml	Blu scuro
11	0,28 ml	Blu scuro
12	0,30 ml	Blu scuro
13	0,33 ml	Arancione
14	0,35 ml	Arancione
15	0,38 ml	Arancione
16	0,40 ml	Arancione
17	0,43 ml	Arancione
18	0,45 ml	Arancione
19	0,48 ml	Azzurro
20	0,50 ml	Azzurro
25	0,63 ml	Azzurro
30	0,75 ml	Rosa
35	0,88 ml	Rosa
40	1 ml	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)

Uso nei bambini e negli adolescenti

Come per gli adulti, la dose di Strensiq raccomandata nei bambini e negli adolescenti è 6 mg di asfotase alfa per kg di peso corporeo ogni settimana. Le dosi dovranno essere adattate periodicamente dal medico, parallelamente alle variazioni del peso corporeo.

Raccomandazioni per l'iniezione

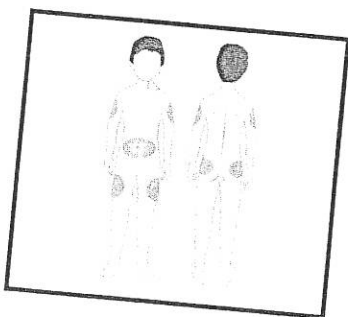
- Potrebbe comparire una reazione nella sede di iniezione. Prima di usare questo medicinale, legga attentamente il paragrafo 4 per sapere quali effetti indesiderati possono verificarsi.
- Se le iniezioni vengono eseguite regolarmente, la sede dell'iniezione deve essere cambiata tra diverse zone del corpo, in modo da ridurre la potenziale comparsa di dolore e irritazione.
- Le zone che presentano una buona quantità di grasso sotto la cute (coscia, braccio) sono quelle più adatte per l'iniezione. Consulti il medico o l'infermiere per sapere quali sono le sedi migliori per lei.

Prima di iniettare Strensiq legga attentamente le istruzioni seguenti

- Ogni flaconcino è per uso singolo e deve essere forato una sola volta. Deve essere utilizzata solo una soluzione acquosa limpida, da incolore a leggermente gialla, senza segni visibili di deterioramento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti immediatamente.
- Se effettua l'autoiniezione del medicinale, il medico, il farmacista o l'infermiere le mostrerà come preparare e iniettare il medicinale. Non effettui l'autoiniezione di questo medicinale a meno che non abbia ricevuto adeguate istruzioni e non abbia compreso la procedura.

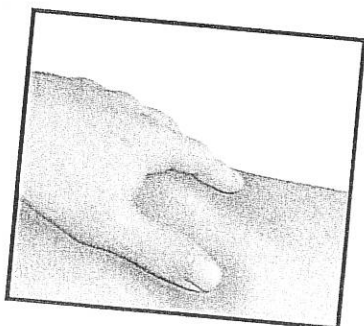
Come iniettare Strensiq

Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone.
Tolga la capsula di chiusura protettiva dal flaconcino di Strensiq.
Una volta estratto dal frigorifero, Strensiq deve essere usato entro 1 ora al massimo.
Rimuova la plastica protettiva dalla siringa da utilizzare.
Usi sempre una nuova siringa contenuta in un involucro di plastica protettivo.
Faccia attenzione a non ferirsi con l'ago.
Aspiri la dose corretta di Strensiq nella siringa. Potrebbe essere necessario utilizzare diversi flaconcini per aspirare tutta la quantità richiesta per raggiungere la dose corretta.
Controlli visivamente che il volume contenuto nella siringa sia corretto.
Il volume per ogni iniezione non deve superare 1 ml. Se necessario, devono essere effettuate più iniezioni in diverse sedi.

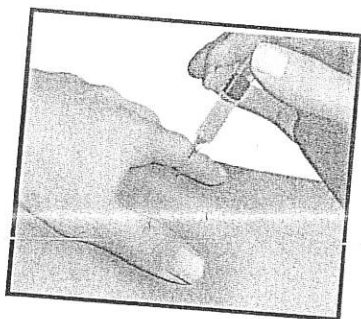


Scelga una sede per l'iniezione (cosce, addome, braccia, glutei). Le zone più adatte per l'iniezione sono indicate in grigio nella figura. Il medico le suggerirà le possibili sedi adatte.

NOTA: non scelga zone in cui avverte piccole masse, noduli compatti o dolore; informi il medico se dovesse rilevare qualsiasi anomalia.

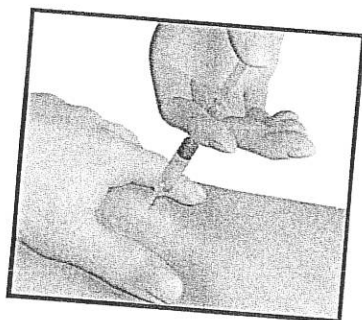


Prenda delicatamente tra il pollice e l'indice la cute della zona scelta per l'iniezione.



Tenendo la siringa come se fosse una matita o una freccetta, inserisca l'ago nella cute sollevata in modo che si trovi a un angolo tra 45° e 90° rispetto alla superficie della cute.

Per i pazienti che hanno poco grasso sotto la cute o la cute sottile, può essere preferibile un angolo di 45°.



Continuando a tenere la cute, spinga lo stantuffo della siringa per iniettare il medicinale contando lentamente fino a 10. Estragga l'ago, lasci andare la piega della cute e appoggi delicatamente un batuffolo di cotone o una garza sulla sede dell'iniezione per alcuni secondi. Questo aiuterà a chiudere il tessuto in cui è stata eseguita l'iniezione e a impedire eventuali fuoriuscite. Non massaggi la sede di iniezione dopo l'iniezione. Raccolga siringhe, flaconcini e ago in un contenitore per oggetti taglienti. Il medico, il farmacista o l'infermiere le spiegheranno come procurarsi un contenitore per oggetti taglienti.

Se usa più Strensiq di quanto deve

Se sospetta di avere ricevuto accidentalmente una dose di Strensiq superiore a quella prescritta, consulti il medico.

Se dimentica di usare Strensiq

Non inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose e consulti il medico.

Per maggiori informazioni visiti il sito: asfotasealfa-materialeeducazionaleperilpaziente.it



Se ha altre domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se ha qualsiasi dubbio sul significato degli effetti indesiderati sotto riportati, chiedi spiegazioni al medico.

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

Reazioni nella sede di iniezione durante l'iniezione del medicinale o nelle ore seguenti (che possono provocare rossore, alterazione del colore della cute, prurito, dolore e/o gonfiore)
Febbre (piressia), irritabilità

Arrossamento della cute (eritema)
Dolore alle mani e ai piedi
Contusione (lividi)
Mal di testa

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

Brividi
Noduli di grasso sulla superficie della cute (lipoipertrofia), cute lassa (cutis laxa), cute tesa, alterazione del colore della cute, inclusa un'area più chiara della cute (ipopigmentazione cutanea)
Sensazione di malessere (nausea), intorpidimento della bocca (ipoestesia orale)
Dolore ai muscoli (mialgia)
Cicatrice
Aumentata tendenza alla formazione di lividi
Vampate di calore
Infezione della cute nella sede di iniezione (cellulite in sede di iniezione)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel sito web <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Strensiq

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo l'apertura del flaconcino, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente (entro 1 ora al massimo).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Strensiq

Il principio attivo è asfotase alfa. Ogni ml di soluzione contiene 100 mg di asfotase alfa.
Ogni flaconcino da 0,8 ml di soluzione (100 mg/ml) contiene 80 mg di asfotase alfa.

Gli altri componenti sono: sodio cloruro, sodio fosfato monobasico, monoidrato, sodio fosfato bibasico eptaidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Strensiq e contenuto della confezione

Strensiq si presenta come soluzione iniettabile acquosa, limpida, da incolore a leggermente gialla, in flaconcini contenenti 0,8 ml di soluzione.

Confezioni da 1 o 12 flaconcini.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel proprio paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il 07/2017

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.



Alexion Pharma Italy s.r.l.

DICHIARAZIONE DI ESCLUSIVITA'

Con la presente Alexion Italy dichiara che alla data odierna 21 settembre 2017 è possibile acquistare la specialità medicinale Strensiq (Asfotase Alfa) solo presso Alexion Pharma International Operation UC College Business & Technology Park, Blanchardstown, Dublin 15, Ireland 1.

Il farmaco non è al momento autorizzato in Italia e può essere acquisito solo da ditta estera.

Alice Ramari

Business Operations Leader

Alexion Italy

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Strensiq 40 mg/ml soluzione iniettabile
Strensiq 100 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Strensiq 40 mg/ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 40 mg di asfotase alfa*.

Ogni flaconcino contiene 0,3 ml di soluzione e 12 mg di asfotase alfa (40 mg/ml).
Ogni flaconcino contiene 0,45 ml di soluzione e 18 mg di asfotase alfa (40 mg/ml).
Ogni flaconcino contiene 0,7 ml di soluzione e 28 mg di asfotase alfa (40 mg/ml).
Ogni flaconcino contiene 1,0 ml di soluzione e 40 mg di asfotase alfa (40 mg/ml).

Strensiq 100 mg/ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 100 mg di asfotase alfa*.

Ogni flaconcino contiene 0,8 ml di soluzione e 80 mg di asfotase alfa (100 mg/ml).

*prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione acquosa, limpida, da incolore a leggermente gialla; pH 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Strensiq è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con ipofosfatasia ad esordio pediatrico, per il trattamento delle manifestazioni ossee della malattia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione dei pazienti con patologie metaboliche o ossee.

Posologia

Il regime posologico raccomandato per asfotase alfa è 2 mg/kg di peso corporeo, somministrati per via sottocutanea tre volte alla settimana, oppure un regime posologico di 1 mg/kg di peso corporeo somministrato per via sottocutanea sei volte alla settimana.

Per maggiori dettagli consultare la tabella posologica seguente.

Peso corporeo (kg)	In caso di iniezione 3 volte alla settimana			In caso di iniezione 6 volte alla settimana		
	Dose da iniettare	Volume da iniettare	Tipo di flaconcino da usare per l'iniezione	Dose da iniettare	Volume da iniettare	Tipo di flaconcino da usare per l'iniezione
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			
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
50				40 mg	1,00 ml	1 ml
60				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
70				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
80				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
90				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
100				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Compromissione renale ed epatica

La sicurezza e l'efficacia di Strensiq in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica non sono state valutate; pertanto, non è possibile raccomandare un regime posologico specifico per questi pazienti.

Pazienti adulti

I dati sull'efficacia e sulla sicurezza in pazienti con ipofosfatasia di età > 18 anni sono limitati.

Anziani

Non vi sono evidenze di speciali precauzioni in caso di somministrazione di Strensiq a pazienti anziani.

Modo di somministrazione

Strensiq è solo per uso sottocutaneo. Non è destinato all'iniezione endovenosa o intramuscolare. Il volume massimo di medicinale per ogni iniezione non deve superare 1 ml. Se è richiesto più di 1 ml, possono essere somministrate più iniezioni contemporaneamente. Strensiq deve essere somministrato utilizzando siringhe e aghi per iniezione sterili monouso. Le siringhe devono essere di volume sufficientemente piccolo da consentire di prelevare dal flaconcino la dose prescritta con ragionevole accuratezza.

I siti d'iniezione devono essere alternati e attentamente monitorati per rilevare segni di potenziali reazioni (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti possono praticare l'autoiniezione solo se sono stati adeguatamente istruiti sulle procedure di somministrazione.

Per la manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa o potenzialmente letale al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti se l'ipersensibilità non è controllabile (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, inclusi segni e sintomi coerenti con anafilassi, sono state segnalate in pazienti trattati con asfotase alfa (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi comprendevano difficoltà di respirazione, sensazione di soffocamento, nausea, edema periorbitale e capogiri. Le reazioni si sono verificate entro qualche minuto dalla somministrazione sottocutanea di Strensiq e possono manifestarsi nei pazienti in trattamento da più di un anno. Altre reazioni di ipersensibilità comprendevano vomito, febbre, cefalea, vampate, irritabilità, brividi, eritema cutaneo, rash, prurito e ipoestesia orale. Se si verificano tali reazioni, si raccomanda di interrompere immediatamente il trattamento e di istituire un trattamento medico appropriato. Devono essere osservati gli attuali standard medici per il trattamento di emergenza.

Si devono considerare i rischi e benefici della ri-somministrazione di Strensiq nei singoli pazienti dopo una reazione severa, tenendo conto di altri fattori che possono contribuire al rischio di insorgenza di una reazione di ipersensibilità, quali infezione concomitante e/o uso di antibiotici. Se si decide di ri-somministrare il prodotto, il *re-challenge* deve essere eseguito sotto supervisione medica, considerando l'eventuale impiego di una premedicazione adeguata. I pazienti devono essere monitorati per rilevare la ricomparsa di segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità severa.

La necessità di supervisione per le somministrazioni successive e di un trattamento di emergenza per l'assistenza domiciliare deve essere a discrezione del medico curante.

Ipersensibilità severa o potenzialmente letale è una controindicazione al *re-challenge*, se l'ipersensibilità non è controllabile (vedere paragrafo 4.3).

Reazione all'iniezione

La somministrazione di asfotase alfa può provocare reazioni locali in sede di iniezione (inclusi, ma a titolo non esaustivo, eritema, rash, alterazione del colore della cute, prurito, dolore, papule, noduli, atrofia), definite come qualsiasi evento avverso correlato, che si verifichi durante l'iniezione o entro la fine del giorno dell'iniezione (vedere paragrafo 4.8). La rotazione dei siti d'iniezione è solitamente

d'aiuto nella gestione efficace di queste reazioni. In genere queste reazioni sono state valutate come non gravi, di severità lieve-moderata e si sono risolte da sole. La somministrazione di Strensiq deve essere interrotta nel caso in cui il paziente manifesti reazioni severe all'iniezione e deve essere istituita una terapia medica appropriata.

Craniosinostosi

Negli studi clinici su asfotase alfa, eventi avversi inquadrabili come craniosinostosi (associata a un aumento della pressione intracranica), compreso il peggioramento di una craniosinostosi preesistente, sono stati riferiti in pazienti affetti da ipofosfatasia di età < 5 anni. Non vi sono dati sufficienti per stabilire una relazione causale fra l'esposizione a Strensiq e la progressione della craniosinostosi. La craniosinostosi come manifestazione dell'ipofosfatasia è documentata nella letteratura medica e si è verificata nel 61,3% dei pazienti, tra la nascita e i 5 anni di età, in uno studio sulla storia naturale di pazienti con ipofosfatasia a esordio infantile non trattati. La craniosinostosi può provocare un aumento della pressione intracranica. Il monitoraggio periodico (incluso l'esame del fondo oculare per rilevare segni di papilledema) e un intervento tempestivo in caso di aumento della pressione intracranica sono raccomandati nei pazienti con ipofosfatasia di età inferiore a 5 anni.

Calcificazione ectopica

Negli studi clinici su asfotase alfa, sono state riferite calcificazioni intraoculari (congiuntivale e corneale) e nefrocalcinosi nei pazienti con ipofosfatasia. Non vi sono dati sufficienti per stabilire una relazione causale fra l'esposizione a Strensiq e la calcificazione ectopica. Le calcificazioni intraoculari (congiuntivale e corneale) e la nefrocalcinosi, come manifestazioni dell'ipofosfatasia, sono documentate nella letteratura medica. La nefrocalcinosi si è verificata nel 51,6% dei pazienti, tra la nascita e i 5 anni di età, in uno studio sulla storia naturale di pazienti con ipofosfatasia a esordio infantile non trattati. Nei pazienti con ipofosfatasia si raccomanda di eseguire periodicamente esami oftalmologici ed ecografie renali.

Livelli sierici di ormone paratiroideo e calcio

La concentrazione sierica di ormone paratiroideo può aumentare nei pazienti affetti da ipofosfatasia trattati con asfotase alfa, in particolare durante le prime 12 settimane di terapia. Si raccomanda di monitorare i livelli sierici di ormone paratiroideo e calcio nei pazienti trattati con asfotase alfa. Può essere necessaria la somministrazione di integratori di calcio e di vitamina D orale. Vedere paragrafo 5.1.

Aumento ponderale sproporzionato

I pazienti possono manifestare un aumento di peso sproporzionato. Si raccomanda la supervisione della dieta.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, ovvero è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con asfotase alfa. Sulla base della sua struttura e della farmacocinetica, è improbabile che asfotase alfa influisca sul metabolismo mediato dal citocromo P-450.

Asfotase alfa contiene un dominio catalitico della fosfatasi alcalina non tessuto-specifica. La somministrazione di asfotase alfa interferisce con la misurazione di routine della fosfatasi alcalina sierica effettuata dai laboratori ospedalieri, determinando valori di attività della fosfatasi alcalina sierica di diverse migliaia di unità per litro. I risultati dell'attività di asfotase alfa non devono essere interpretati come misura uguale a quella dell'attività di fosfatasi alcalina sierica, a causa delle differenze nelle caratteristiche degli enzimi.

La fosfatasi alcalina (ALP) è utilizzata come reagente di rilevamento in molti test di laboratorio di routine. In caso di presenza di asfotase alfa nei campioni clinici di laboratorio, potrebbero essere riportati valori anomali.

Il medico curante deve informare il laboratorio di analisi che il paziente viene trattato con medicinali che influiscono sui livelli di ALP. Test alternativi (ossia che non utilizzano un sistema reporter coniugato con ALP) possono essere considerati nei pazienti trattati con Strensiq.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di asfotase alfa in donne in gravidanza. Dopo la somministrazione sottocutanea ripetuta in femmine di topo gravide nell'intervallo di dosaggio terapeutico ($> 0,5$ mg/kg), livelli di asfotase alfa erano quantificabili nel feto a tutte le dosi testate, suggerendo il trasporto placentare di questa sostanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Asfotase alfa non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di asfotase alfa nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con asfotase alfa.

Fertilità

Sono stati condotti studi preclinici sulla fertilità, che non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità e sullo sviluppo embrionico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Strensiq non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente osservate sono state reazioni in sede di iniezione e reazioni avverse associate all'iniezione. La maggior parte di queste reazioni era non grave, di lieve-moderata intensità. Reazioni gravi associate all'iniezione sono state segnalate in 2 pazienti, senza interruzione del trattamento con asfotase alfa: 1 paziente con ipofosfatasia a esordio infantile ha riferito febbre e brividi e 1 paziente con ipofosfatasia a esordio giovanile ha riferito ipoestesia orale, dolore alle estremità, brividi e cefalea.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse osservate negli studi clinici. Le reazioni avverse con asfotase alfa sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per termine preferito, utilizzando la convenzione MedDRA sulla frequenza molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi clinici nei pazienti con ipofosfatasia (età da 1 giorno a 66 anni)

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni anafilattoidi Ipersensibilità ²
Infezioni ed infestazioni	comune	Cellulite in sede di iniezione
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	Aumentata tendenza all'ecchimosi
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Cefalea
Patologie vascolari	comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	comune	Ipoestesia orale Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune	Eritema
	comune	Lipoipertrofia Cutis Laxa Alterazione del colore della cute inclusa ipopigmentazione Patologia della cute (cute tesa)
	molto comune	Dolore alle estremità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	comune	Mialgia
	molto comune	Reazioni in sede di iniezione ¹ Piressia Irritabilità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	Brividi
	molto comune	Contusioni
	comune	Cicatrice

¹ I termini preferiti considerati come reazioni in sede di iniezione sono presentati nel paragrafo seguente
² I termini preferiti considerati come ipersensibilità sono presentati nel paragrafo seguente

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni in sede di iniezione (inclusi eritema, alterazione del colore della cute, dolore, prurito, macule, gonfiore, lividi, ipertrofia, indurimento, reazione, atrofia, noduli, rash, papule, ematoma, infiammazione, reazione orticarioide, calore, emorragia, cellulite e massa) sono le reazioni avverse più comuni, osservate in circa il 73% dei pazienti negli studi clinici. La frequenza delle reazioni in sede di iniezione è stata più elevata nei pazienti con ipofosfatasia a esordio giovanile e nei pazienti trattati con iniezioni 6 volte/settimana (rispetto a 3 volte/settimana). La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata lieve e autolimitante e nessuna è stata segnalata come evento avverso grave. Due pazienti hanno manifestato reazioni in sede di iniezione che hanno portato a una riduzione della dose di asfotase alfa.

Un paziente trattato negli studi clinici ha manifestato una reazione severa in sede di iniezione (alterazione del colore della cute in sede di iniezione), che ha portato all'interruzione del trattamento.

Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità comprendono eritema/rossore, piressia/febbre, irritabilità, nausea, dolore, brividi febbrili/brividi, ipoestesia orale, cefalea, vampate e segni e sintomi coerenti con anafilassi (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Esiste un potenziale immunogenico. Tra 69 pazienti affetti da ipofosfatasia arruolati negli studi clinici e di cui erano disponibili i dati post-basale, 56 (81,2%) sono risultati positivi agli anticorpi

anti-farmaco in alcuni punti di rilevazione temporale dopo la somministrazione del trattamento con Strensiq. Tra questi 56 pazienti, 25 (44,6%) evidenziavano inoltre la presenza di anticorpi neutralizzanti. La risposta anticorpale (con o senza presenza di anticorpi neutralizzanti) era di natura variabile nel tempo. Non è stato dimostrato un effetto dello sviluppo di anticorpi sull'efficacia clinica o sulla sicurezza (vedere paragrafo 5.2).

Negli studi clinici non è stata osservata una correlazione tra eventi avversi e la presenza degli anticorpi. Inoltre, i pazienti che risultavano positivi agli anticorpi non hanno evidenziato segni di ipersensibilità o tachifilassi in seguito alla somministrazione sottocutanea di asfotase alfa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta al sistema nazionale di segnalazione riportato nel sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con asfotase alfa. Per la gestione delle reazioni avverse, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il tratto digerente e il metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB13

Asfotase alfa è una proteina umana ricombinante di fusione dell'enzima fosfatasi alcalina non tessuto-specifica Fc-deca-aspartato, espressa in una linea di cellule di ovaio di criceto cinese ingegnerizzata. Asfotase alfa è una glicoproteina solubile composta da due catene polipeptidiche identiche, ciascuna con una lunghezza di 726 aminoacidi costituita da (i) il dominio catalitico della fosfatasi alcalina non tessuto-specifica, (ii) il dominio Fc dell'immunoglobulina G1 umana e (iii) un dominio peptidico deca-aspartato.

Ipofosfatasia

L'ipofosfatasia è una malattia genetica rara, severa e potenzialmente fatale, causata da una o più mutazioni con perdita di funzione (*loss-of-function*) del gene che codifica per la fosfatasi alcalina non tessuto-specifica. L'ipofosfatasia è associata a diverse manifestazioni ossee, tra cui rachitismo/osteomalacia, alterazione del metabolismo del calcio e del fosfato, compromissione della crescita e della mobilità, compromissione respiratoria che può richiedere ventilazione e convulsioni che rispondono alla vitamina B6.

Meccanismo d'azione

Asfotase alfa, una proteina di fusione umana ricombinante della fosfatasi alcalina non tessuto-specifica Fc-deca-aspartato con attività enzimatica, promuove la mineralizzazione dello scheletro nei pazienti affetti da ipofosfatasia.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio ENB-006-09/ENB-008-10

Lo studio ENB-006-09/ENB-008-10 era uno studio in aperto, non randomizzato, che ha arruolato 13 pazienti. Cinque pazienti presentavano ipofosfatasia prima dei 6 mesi di età e 8 pazienti la presentavano dopo i 6 mesi di età. L'età all'inserimento nello studio era compresa tra 6 e 12 anni. Dodici pazienti stanno continuando lo studio. Lo studio ha utilizzato controlli storici provenienti dallo

stesso centro in cui i pazienti avevano ricevuto asfotase alfa ed erano stati gestiti con un protocollo clinico simile.

Effetti di asfotase alfa sulle radiografie

Radiologi esperti hanno valutato pre- e post-basale le radiografie dei polsi e delle ginocchia dei pazienti, per rilevare i seguenti segni: apparente slargamento dell'epifisi, svasatura metafisaria, irregolarità della zona di calcificazione provvisoria, radiotrasparenze metafisarie, sclerosi metafisaria, osteopenia, calcificazioni "a popcorn" nelle metadiapfisi, demineralizzazione della metafisi distale, fasce di trasparenza sottoepifisarie trasversali e lingue di radiotrasparenza. I cambiamenti radiografici rispetto al basale sono stati poi valutati mediante la scala *Radiographic Global Impression of Change* nel modo seguente: -3 = grave peggioramento, -2 = moderato peggioramento, -1 = minimo peggioramento, 0 = nessuna variazione, +1 = miglioramento minimo, +2 = miglioramento sostanziale, +3 = guarigione quasi completa o completa. I pazienti trattati con asfotase alfa sono passati a punteggi di +2 e +3 nei primi 6 mesi di esposizione e tale risultato è stato mantenuto con la continuazione del trattamento. Nei controlli storici non si è registrata alcuna variazione nel corso del tempo.

Biopsia ossea

E' stata somministrata tetraciclina per la marcatura ossea in due cicli di 3 giorni (separati da un intervallo di 14 giorni), prima dell'acquisizione della biopsia ossea. Biopsie della cresta iliaca sono state eseguite con la procedura standard. Per l'analisi istologica delle biopsie è stato utilizzato il software *Osteomeasure* (Osteometrics, USA). La nomenclatura, i simboli e le unità hanno seguito le raccomandazioni dell'*American Society for Bone and Mineral Research*. Per 10 pazienti del gruppo per protocol (che esclude i pazienti che hanno ricevuto vitamina D orale tra il basale e la settimana 24) sottoposti a biopsia della cresta iliaca prima e dopo il trattamento con asfotase alfa:

- Lo spessore medio (DS) dell'osteide era 12,8 (3,5) μm al basale e 9,5 (5,1) μm alla settimana 24
- Il volume medio (DS) dell'osteide/osso era 11,8 (5,9) % al basale e 8,6 (7,2) % alla settimana 24
- Il tempo medio di ritardo (DS) della mineralizzazione è stato di 93 (70) giorni al basale e di 119 (225) giorni alla settimana 24.

Crescita

Altezza, peso e circonferenza della testa sono stati tracciati sulle curve di crescita (serie di curve percentili che illustrano la distribuzione), fornite dai Centri per la prevenzione e il controllo delle malattie (CDC), Stati Uniti. Questi dati di riferimento sono stati estratti da un campione rappresentativo di bambini sani e non sono specifici per i bambini con particolari esigenze sanitarie; sono stati utilizzati in assenza di curve di crescita per i bambini affetti da ipofosfatasia. Per i pazienti trattati con asfotase alfa: 9/13 pazienti manifestavano un apparente recupero persistente in altezza, evidenziato dallo spostamento nel corso del tempo verso un più alto percentile nelle curve di crescita del CDC. Tre su tredici pazienti non hanno manifestato un apparente recupero in altezza e per 1 paziente non erano disponibili dati sufficienti a consentire una valutazione. L'avanzamento lungo gli stadi di Tanner è sembrato adeguato. Per il periodo di osservazione dei controlli storici: 1/16 pazienti ha manifestato un apparente recupero in altezza, 12/16 pazienti non hanno manifestato un apparente recupero dell'altezza, mentre in 3/16 pazienti i dati erano inconcludenti.

Durante lo studio alcuni pazienti hanno necessitato di integratori di vitamina D per via orale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Studio ENB-002-08/ENB-003-08

Lo studio ENB-002-08/ENB-003-08 era uno studio in aperto, non randomizzato, non controllato. Sono stati arruolati 11 pazienti e 9 pazienti stanno continuando lo studio. L'esordio dell'ipofosfatasia era avvenuto prima dei 6 mesi di età in tutti i pazienti. L'età all'inserimento nello studio era compresa tra 0,5 e 35 mesi.

Sette su undici pazienti all'analisi completa hanno raggiunto punteggi alla scala *Radiographic Global Impression of Change* di +2 alla settimana 24, rispetto alle radiografie al basale.

Cinque su undici soggetti hanno manifestato un apparente recupero in altezza. Era evidente un'oscillazione nell'aumento dell'altezza, che potrebbe rispecchiare il grado più severo di malattia e il più alto tasso di morbidità in questi pazienti più giovani.

Studio ENB-009-10

Lo studio ENB-009-10 era uno studio in aperto, randomizzato. Sono stati arruolati 19 pazienti e 18 stanno continuando lo studio. L'esordio dell'ipofosfatasia era avvenuto prima dei 6 mesi di età in 4 pazienti, tra 6 mesi e 18 anni in 12 pazienti e dopo i 18 anni in 2 pazienti. Per un paziente non era nota l'età di esordio. L'età all'inserimento nello studio era compresa tra 13 e 66 anni. I pazienti adolescenti (e adulti) in questo studio non hanno manifestato un apparente aumento dell'altezza.

I pazienti sono stati sottoposti a biopsia della cresta iliaca, nell'ambito di un gruppo di controllo oppure prima e dopo l'esposizione ad asfotase alfa:

- Gruppo di controllo, standard di cura (5 pazienti valutabili): il tempo medio di ritardo (DS) della mineralizzazione è stato di 226 (248) giorni al basale e di 304 (211) giorni alla settimana 24
- Gruppo trattato con asfotase alfa 0,3 mg/kg/die (4 pazienti valutabili): il tempo medio di ritardo (DS) della mineralizzazione è stato di 1236 (1468) giorni al basale e di 328 (200) giorni alla settimana 48
- Gruppo trattato con asfotase alfa 0,5 mg/kg/die (5 pazienti valutabili): il tempo medio di ritardo (DS) della mineralizzazione è stato di 257 (146) giorni al basale e di 130 (142) giorni alla settimana 48.

Dopo 48 settimane tutti i pazienti sono stati portati alla dose raccomandata di 1,0 mg/kg/die.

Supporto ventilatorio

Negli studi ENB-002-08/ENB-003-08 (11 pazienti) ed ENB-010-10 (26 pazienti), entrambi studi in aperto, non randomizzati, non controllati, su pazienti di età compresa fra 0,1 e 310 settimane al basale, 21 pazienti su 37 hanno richiesto supporto ventilatorio:

- 14 pazienti hanno richiesto supporto ventilatorio invasivo (intubazione o tracheostomia) al basale (uno ha avuto precedentemente un breve periodo di ventilazione non invasiva al basale).
 - 7 pazienti sono stati svezzati dal supporto ventilatorio (periodo con supporto da 24 a 168 settimane); tutti avevano ottenuto un punteggio RGI-C ≥ 2
 - 3 pazienti hanno proseguito con il supporto ventilatorio; punteggio RGI-C ≤ 2
 - 3 pazienti sono deceduti nonostante il supporto ventilatorio
 - 1 paziente ha revocato il consenso
- 7 pazienti hanno iniziato la ventilazione non invasiva (BiPAP o CPAP) dopo il basale (2 pazienti hanno richiesto supporto per un breve periodo mediante ventilazione invasiva)
 - 5 pazienti sono stati svezzati dal supporto ventilatorio (periodo con supporto da 4 a 48 settimane)
 - 2 pazienti sono deceduti

La storia naturale dei pazienti con ipofosfatasia a esordio infantile non trattati suggerisce una mortalità elevata se si rende necessario il supporto ventilatorio.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Strensiq in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipofosfatasia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di asfotase alfa è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto, di incremento della dose, della durata di un mese, condotto in adulti affetti da ipofosfatasia. La coorte 1 (n = 3) dello studio ha ricevuto asfotase alfa 3 mg/kg per via endovenosa la prima settimana, seguiti da 3 dosi di 1 mg/kg per via sottocutanea a intervalli settimanali, dalla settimana 2 alla 4. La coorte 2 (n = 3) ha ricevuto asfotase alfa 3 mg/kg per via endovenosa la prima settimana, seguiti da 3 dosi di 2 mg/kg per via sottocutanea a intervalli settimanali, dalla settimana 2 alla 4. Dopo l'infusione endovenosa di 3 mg/kg per 1,08 ore, il tempo mediano (T_{max}) era compreso tra 1,25 e 1,50 ore, mentre la C_{max} media (DS) variava tra 42.694 (8.443) e 46.890 (6.635) U/l tra le coorti studiate. La biodisponibilità assoluta dopo la prima e la terza somministrazione sottocutanea era compresa tra il 45,8 e il 98,4%, con T_{max} mediano compreso tra 24,2 e 48,1 ore. Dopo la somministrazione sottocutanea settimanale di 1 mg/kg nella coorte 1, l'AUC media (DS) nell'arco dell'intervallo di somministrazione (AUC_{τ}) è stata pari a 66.034 (19.241) e 40.444 (N = 1) U*h/l, rispettivamente dopo la prima e la terza dose. Dopo la somministrazione sottocutanea settimanale di 2 mg/kg nella coorte 2, l'AUC media (DS) è stata pari a 138.595 (6.958) e 136.109 (41.875), rispettivamente dopo la prima e la terza dose.

I dati farmacocinetici derivati da tutti gli studi clinici condotti con asfotase alfa sono stati analizzati utilizzando metodi di farmacocinetica di popolazione. Le variabili farmacocinetiche caratterizzate dall'analisi di farmacocinetica di popolazione, rappresentano la popolazione complessiva di pazienti con ipofosfatasia, con età compresa tra 1 giorno e 66 anni, dosi sottocutanee fino a 28 mg/kg/settimana e una serie di coorti di esordio della malattia. Il venticinque per cento (15 su 60) della popolazione complessiva dei pazienti era composto da adulti (> 18 anni) al basale. La biodisponibilità assoluta e la velocità di assorbimento dopo somministrazione sottocutanea sono state stimate rispettivamente in 0,602 (IC al 95%: 0,567; 0,638) o 60,2% e 0,572 (IC al 95%: 0,338; 0,967)/die o 57,2%. Le stime del volume di distribuzione centrale e periferico per un paziente di peso corporeo di 70 kg (e IC al 95%) erano rispettivamente 5,66 (2,76; 11,6) l e 44,8 (33,2; 60,5) l. Le stime della clearance centrale e periferica per un paziente di peso corporeo di 70 kg (e IC al 95%) erano rispettivamente 15,8 (13,2; 18,9) l/die e 51,9 (44,0; 61,2) l/die. I fattori estrinseci che hanno influito sull'esposizione farmacocinetica ad asfotase alfa sono stati l'attività specifica della formulazione e il contenuto totale di acido sialico. L'emivita di eliminazione media $\pm$ DS dopo somministrazione sottocutanea è stata di $2,28 \pm 0,58$ giorni.

Linearità/Non linearità

Sulla base dei risultati dell'analisi di farmacocinetica di popolazione si è concluso che asfotase alfa presenta una farmacocinetica lineare fino a dosi sottocutanee di 28 mg/kg/settimana. Il modello ha individuato che il peso corporeo influisce sui parametri di clearance e volume di distribuzione di asfotase alfa. Si prevede un aumento dell'esposizione farmacocinetica con il peso corporeo. L'impatto dell'immunogenicità sulla farmacocinetica di asfotase alfa è cambiato nel corso del tempo, a causa della natura variabile nel tempo dell'immunogenicità e nel complesso è stato stimato che riduce l'esposizione farmacocinetica di meno del 20%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In test di sicurezza preclinici condotti nel ratto, non sono stati osservati effetti avversi sistemici specifici con alcuna dose o via di somministrazione.

Reazioni acute all'iniezione dose-dipendenti e tempo-dipendenti, transitorie e autolimitanti, sono state osservate nel ratto a dosi endovenose da 1 a 180 mg/kg.

Calcificazioni ectopiche e reazioni in sede di iniezione sono state osservate nella scimmia, quando asfotase alfa è stato somministrato per via sottocutanea a dosi giornaliere fino a 10 mg/kg per 26 settimane. Questi effetti erano circoscritti alle sedi di iniezione e sono risultati parzialmente o completamente reversibili.

Non si sono osservate evidenze di calcificazione ectopica negli altri tessuti esaminati.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tuttavia, nelle femmine di coniglio gravide trattate con dosi endovenose fino a 50 mg/kg/die di asfotase alfa, anticorpi anti-farmaco sono stati rilevati in una percentuale di animali fino al 75%, il che può inficiare la rilevazione della tossicità della riproduzione.

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale genotossico e cancerogeno di asfotase alfa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio fosfato bibasico eptaidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

È stato dimostrato che il prodotto rimane chimicamente e fisicamente stabile, durante l'utilizzo, per un periodo fino a 1 ora a temperatura compresa tra 23°C e 27°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione prima della somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 2 ml (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica) e sigillo (alluminio) dotato di capsula di chiusura a strappo (polipropilene).

Strensiq 40 mg/ml soluzione iniettabile

I volumi dei flaconcini riempiti sono: 0,3 ml, 0,45 ml, 0,7 ml e 1,0 ml

Strensiq 100 mg/ml soluzione iniettabile

I volumi dei flaconcini riempiti sono: 0,8 ml

Confezioni: scatola da 1 o 12 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso e deve essere forato una sola volta. La soluzione eventualmente inutilizzata contenuta nel flaconcino deve essere eliminata.

Strensiq deve essere somministrato utilizzando siringhe e aghi per iniezione sterili monouso. Le siringhe devono essere di volume sufficientemente piccolo da consentire di prelevare dal flaconcino la dose prescritta con ragionevole accuratezza. Deve essere usata una tecnica asettica.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Strensiq 40 mg/ml soluzione iniettabile

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 soluzione iniettabile

EU/1/15/1015/003

EU/1/15/1015/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28/08/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/07/2017

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Carta intestata Ospedale

AL MINISTERO DELLA SALUTE

USMAF-SASN di Aeroporto di Milano Malpensa UNITA' TERRITORIALE Milano Malpensa

Richiesta di importazione di farmaco non registrato in Italia ai sensi del D.M. 11/02/1997.

Il sottoscritto Dr.

Residente in.....via.....tel.....

Iscrizione O.M...../ cod. regionale.....

chiede di importare il farmaco: STRENSIQ®

nome commerciale: STRENSIQ® forma farmaceutica: soluzione iniettabile

prodotto dalla ditta: Alexion Pharma International Operation UC - Irlanda e di titolarità dell'azienda

Alexion Europe SAS, 1-15, avenue Edouard Belin - 92500 Rueil-Malmaison, Francia

nella quantità di numero.....confezioni contenenti 12 flaconcini di farmaco cadauna con

dosaggio(terapia non superiore a 3 mesi)

Si precisa che tale farmaco è regolarmente registrato nel Paese di provenienza: Regno Unito

per : Ipofosfatasia ad esordio pediatrico

Tale farmaco è indispensabile per la cura del Sig. (solo iniziali o codice)

affetto da:

Dichiaro altresì che il farmaco:

- non è sostituibile per il successo terapeutico da altri farmaci registrati in Italia;
- non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope;
- non è un emoderivato;
- verrà impiegato sotto la mia diretta responsabilità dopo aver ottenuto il consenso informato del paziente;
- le generalità del paziente ed i documenti relativi al consenso informato sono noti al medico curante.

Particolari condizioni di conservazione:

Temperatura : le condizioni di conservazione sono 2 - 8 gradi C°

Per importazioni ai sensi dell'art. 1, comma 4, della Legge 23 dicembre 1996, n. 648

Determina AIFA n°del

Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n.....del

Il sottoscritto dr. è consapevole:

- di essere penalmente sanzionabile se rilascia falsa dichiarazione (art. 76 D.P.R. 445/2000);
- di decadere dai benefici conseguiti a seguito di un provvedimento adottato sulla base delle false dichiarazioni (art. 75 D.P.R. 445/2000);
- che l'Amministrazione si riserva di controllare la veridicità delle dichiarazioni rese (art. 71 D.P.R. 445/2000);
- che i dati forniti dal dichiarante saranno utilizzati ai fini del procedimento richiesto (art. 10 della L. 31/12/1996n. 675)

Luogo e data _____

Timbro e firma leggibile del medico



Alla cortese Attenzione Azienda Ospedaliera di Caserta
Sant'Anna e San Sebastiano
Via Palasciano Caserta CE

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

in riferimento alla vostra richiesta protocollo 0021518/U del 06-11-2017 le inviamo le informazioni necessarie per acquistare la specialità medicinale STRENSIQ presso Alexion Pharma International Operation UC, sita in College -Business & Technology Park, Blanchardstown, Dublin 15, Ireland.

La specialità da lei richiesta può essere acquistata al prezzo qui riportato:

Descrizione	Confezione	Dosaggio	AIC (UE)	Prezzo (IVA esente)
STRENSIQ 100 mg/ml soluzione iniettabile, flaconcino da 0,8 ml	12 Flaconcini	80mg/0,8ml	EU/1/15/1015/004	€ 80.640,00

Di seguito alla presente troverà quattro allegati:

- RCP in vigore, per un suo pronto riferimento
- Fac-simile di richiesta di Nulla Osta Sanitario per importazione di specialità medicinali registrate all'estero secondo il DM 11/02/97, per consentire l'importazione del farmaco.
- Il foglietto illustrativo in lingua italiana da consegnare al paziente
- Dichiarazione di infungibilità e esclusività

Per ordinare il farmaco è necessario:

- Compilare il modulo "richiesta di Nulla Osta Sanitario" all'importazione in tutte le sue parti e stamparlo su carta intestata dell'Ospedale importatore
- Disporre un ordine da parte dell'ospedale importatore intestato a:

Alexion Pharma International Operation UC
College Business & Technology Park,
Blanchardstown, Dublin 15, Ireland
Alexion Pharma International Operation UC
College Business & Technology Park,
Blanchardstown, Dublin 15, Ireland



P.Iva IE3191456UH

Le ricordiamo che il numero di confezioni riportate nell'ordine deve sempre corrispondere al numero di confezioni indicate sul modulo di Richiesta di nulla osta all'importazione. inoltre l'ordine deve riportare il numero di **CIG** associato.

3. Inviare la documentazione dei punti 1,2 a Alexion Pharma International Operation UC scegliendo la modalità da Lei preferita:

- a. Email: CustomerOperationsEU@Alexion.com
si assicuri che la qualità degli allegati sia ottima, per evitare ritardi o difficoltà nel processo di importazione
- b. Fax: +353 1 254 6407

Cogliamo l'occasione per comunicarle le seguenti informazioni rilevanti per completare l'acquisto del farmaco da Lei richiesto:

✓ L'ordine ricevuto sarà processato, evaso e fatturato da Alexion Pharma International Operation UC utilizzando confezioni autorizzate per la commercializzazione in United Kingdom.

✓ La condizione di pagamento applicata è 60 Giorni **data ricezione delle fatture**

✓ Ai fini della tracciabilità dei flussi finanziari nelle commesse pubbliche (art. 3 della Legge 13/8/2010 n. 136) Alexion Pharma International Operation comunica che il proprio c/c dedicato è:

Istituto	Bank of America Merrill Lynch N.A.
Agenzia	Two Park Place, Hatch Street, Dublin 2, Ireland
c/c n.	56038015
IBAN	IE89 BOFA 9900 6156 0380 15
SWIFT	BOFAIE3X

L'impresa accetta le clausole del protocollo di legalità disponibile presso il sito www.ospedale.caserta.it

✓ Alexion Pharma International Operation in quanto operatore estero non è tenuto alla fatturazione in formato elettronico, pertanto le fatture saranno fatte pervenire in formato cartaceo all'indirizzo fornito. Le fatture saranno complete di CIG come previsto dalla legge vigente.

Alexion Pharma International Operation UC
College Business & Technology Park,
Blanchardstown, Dublin 15, Ireland



- ✓ Non saranno accettati resi se non a seguito di circostanze straordinarie. Nel caso desideri effettuare un reso, puoi contattare Alexion Pharma International Operation UC all'indirizzo CustomerOperationsEU@Alexion.com, fornendo dettagliate informazioni sulla ragione del reso. La Sua richiesta sarà tempestivamente presa in considerazione e riceverà una risposta entro 5 giorni lavorativi.
- ✓ Vi ricordiamo che il foglietto illustrativo deve essere fornito al paziente contestualmente alla dispensazione del farmaco.

In caso di necessità può contattare Alexion Pharma International Operation UC ai seguenti riferimenti:

Email: CustomerOperationsEU@Alexion.com
Telefono: +353 1 254 6478

L'eventuale invio di ordini relativi a STRENSIQ costituiscono accettazione delle presenti condizioni di vendita in tutte le sue parti

Cordiali Saluti



Il team Alexion Pharma International Operation UC

Alexion Pharma International Operation UC
College Business & Technology Park,
Blanchardstown, Dublin 15, Ireland

A.O.SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO CASERTA

VIA TESCIONE

CASERTA (CE), ITALIA, CAP: 81100

C.F. e P.IVA 02201130610



<http://www.ospedale.caserta.it>

Autorizzazione				Provvedimento				Importo iniziale	Descrizione
Uff.Autor.	Anno	Numero	Sub.	Tipo	Anno	Numero	Esec.		
UFFAUT	2017	50	69					483 840,00	PROCEDURA NEGOZIATA AI SENSI ART.63 CO.2 LETT.B D.LGS 50/2016 PER L’ACQUISTO FARMACO “STRENSIQ” E PRESA D’ATTO DELL’ACCESSO AL FONDO AIFA 5% CON SPESA A RIMBORSO - (2/12 anno 2017 € 483.840,00-4/12 anno 2018 € 967.680,00)

ASSESTATO	SCADENZE NON IN ORDINATIVO	SCADENZE IN ORDINATIVO	ORDINI NON LIQUIDATI	CASSA ECONOMALE	SUB. AUTORIZZATO	DISPONIBILITA'
483 840,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	483 840,00