

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор

CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор

CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 10 mg буроумаб (burosumab) в 1 ml разтвор.

CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 20 mg буроумаб (burosumab) в 1 ml разтвор.

CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 30 mg буроумаб (burosumab) в 1 ml разтвор.

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 10 mg буроумаб (burosumab) в 0,33 ml разтвор.

CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg буроумаб (burosumab) в 0,67 ml разтвор.

CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 mg буроумаб (burosumab) в 1 ml разтвор.

Буроумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло от клас IgG1 срещу FGF23 и се получава от клетъчна култура от бозайник – яйчник на китайски хамстер (CHO) – чрез рекомбинантна ДНК-технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 45,91 mg сорбитол.

Всяка предварително напълнена спринцовка от 10 mg съдържа 15,30 mg сорбитол.

Всяка предварително напълнена спринцовка от 20 mg съдържа 30,61 mg сорбитол.

Всяка предварително напълнена спринцовка от 30 mg съдържа 45,91 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълто-кафяв разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CRYSVITA е показан за лечение на X-свързана хипофосфатемия при деца и юноши на възраст 1-17 години с рентгенографски данни за костно заболяване и при възрастни.

CRYSVITA е показан за лечение на хипофосфатемия, свързана с FGF23, при тумор-индуцирана остеомаляция, асоциирана с фосфатурични мезенхимни тумори, които не могат да бъдат куративно резецирани или локализиран при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години и при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с метаболитни костни заболявания.

Дозировка

Перорално приеманите фосфат и аналози на активен витамин D (напр. калцитриол) трябва да бъдат спрени 1 седмица преди започване на лечението. Заместването или добавянето на витамин D с неактивни форми може да се започне или продължи според местните указания при проследяване на серумния калций и фосфат. При започването концентрацията на серумния фосфат на гладно трябва да бъде под долната граница на референтния диапазон за съответната възраст (вж. точка 4.3).

X-свързана хипофосфатемия (X-linked hypophosphataemia, XLH)

Дозировка при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години с XLH

Препоръчителната начална доза за деца и юноши на възраст от 1 до 17 години е 0,8 mg/kg телесно тегло, на всеки две седмици. Дозите трябва да бъдат закръглени до най-близките 10 mg. Максималната доза е 90 mg.

След започване на лечението с буроумаб серумният фосфат на гладно трябва да се измерва на всеки 2 седмици през първия месец от лечението, на всеки 4 седмици през следващите 2 месеца и както е подходящо след това. Серумният фосфат на гладно трябва да се измерва и 2 седмици след всяка корекция на дозата. Ако серумният фосфат на гладно е в рамките на референтния диапазон за съответната възраст, същата доза трябва да се запази.

Повишаване на дозата

Ако серумният фосфат на гладно е под долната граница на референтния диапазон за съответната възраст, дозата може да бъде повишена на стъпки по 0,4 mg/kg до максимална доза 2,0 mg/kg (максимална доза 90 mg). Серумният фосфат на гладно трябва да се измерва 2 седмици след корекция на дозата. Дозата буроумаб не трябва да се коригира по-често от веднъж на всеки 4 седмици.

Понижаване на дозата

Ако серумният фосфат на гладно е над горната граница на референтния диапазон за съответната възраст, следващата доза не трябва да се прилага и трябва да се направи нова оценка на серумния фосфат на гладно в рамките на 2 седмици. Серумният фосфат на гладно на пациента трябва да бъде под долната граница на референтния диапазон за съответната възраст, за да се започне отново бурозумаб с доза, половината от предходната доза, като количеството се закръгли по гореописания начин.

Смяна на дозата при навършване на 18 години

Деца и юноши на възраст от 1 до 17 години трябва да бъдат лекувани, като се използват дадените по-горе насоки за прилагане. На 18-годишна възраст пациентът трябва да премине на дозата за възрастни и дадената по-долу схема на прилагане.

Дозировка при възрастни с XLH

Препоръчителната начална доза при възрастни е 1,0 mg/kg телесно тегло, закръглено към най-близките 10 mg, до максимална доза 90 mg, прилагана на всеки 4 седмици.

След започване на лечението с бурозумаб серумният фосфат на гладно трябва да се измерва на всеки 2 седмици през първия месец от лечението, на всеки 4 седмици през следващите 2 месеца и както е подходящо след това. Серумният фосфат на гладно трябва да се измерва 2 седмици след предходната доза бурозумаб. Ако серумният фосфат е в рамките на референтния диапазон, трябва да се продължи със същата доза.

Понижаване на дозата

Ако серумният фосфат е над горната граница на референтния диапазон, следващата доза не трябва да се прилага и трябва да се направи нова оценка на нивото на серумния фосфат в рамките на 2 седмици. Серумният фосфат на пациента трябва да бъде под долната граница на референтния диапазон преди подновяването на бурозумаб. След като серумният фосфат падне под долната граница на референтния диапазон, лечението може да бъде подновено с половината от първоначалната доза до максималната доза 40 mg на всеки 4 седмици. Трябва да се прави нова оценка на серумния фосфат 2 седмици след всяка корекция на дозата.

Тумор-индуцирана остеомаляция (Tumour-induced osteomalacia, ТИО)

Дозировката при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години с ТИО е определена въз основа на фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2)

Дозировка при деца на възраст от 1 до 12 години с ТИО

Препоръчителната начална доза за деца на възраст от 1 до 12 години е 0,4 mg/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 седмици. Дозите трябва да бъдат закръглени до най-близките 10 mg. Максималната доза е 90 mg.

Повишаване на дозата

Ако серумният фосфат е под долната граница на референтния диапазон за съответната възраст, дозата може да бъде повишена постепенно. Повишаването на дозата трябва да се извършва с първоначална стъпка 0,6 mg/kg и последващи стъпки по 0,5 mg/kg в зависимост от отговора на пациента на лечението (до максимална доза 2,0 mg/kg), като количеството се закръгля по гореописания начин, до максимална доза 90 mg, прилагана на всеки 2 седмици. Серумният фосфат на гладно трябва да се измерва 2 седмици след корекция на дозата. Дозата бурозумаб не трябва да се коригира по-често от веднъж на всеки 4 седмици.

Дозировка при юноши на възраст от 13 до 17 години с ТЮ

Препоръчителната начална доза за юноши на възраст от 13 до 17 години е 0,3 mg/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 седмици. Дозите трябва да бъдат закръглени до най-близките 10 mg. Максималната доза е 180 mg.

Повишаване на дозата

Ако серумният фосфат е под долната граница на референтния диапазон за съответната възраст, дозата може да бъде повишена постепенно. Повишаването на дозата трябва да се извършва с първоначална стъпка 0,3 mg/kg и последващи стъпки по 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (зависещи от повлияването на серумния фосфат на пациента от лечението), като количеството се закръгля по гореописания начин, до максимална доза 2,0 mg/kg (максимална доза 180 mg), прилагана на всеки 2 седмици. Серумният фосфат на гладно трябва да се измерва 2 седмици след корекция на дозата. Дозата бурокумаб не трябва да се коригира по-често от веднъж на всеки 4 седмици.

Дозировка при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години с ТЮ

При всички педиатрични пациенти след започване на лечението с бурокумаб трябва да се измерва серумният фосфат на гладно на всеки 2 седмици през първия месец на лечението, на всеки 4 седмици през следващите 2 месеца и както е подходящо след това. Серумният фосфат на гладно трябва да се измерва и 2 седмици след всяка корекция на дозата. Ако серумният фосфат на гладно е в рамките на референтния диапазон за съответната възраст, трябва да се продължи със същата доза.

Понижаване на дозата

Ако серумният фосфат е над горната граница на референтния диапазон за съответната възраст, следващата доза не трябва да се прилага и трябва да се направи нова оценка на нивото на серумния фосфат на гладно след 2 седмици. След като серумният фосфат падне под долната граница на референтния диапазон за съответната възраст, лечението може да бъде подновено с половината от предходната доза, като количеството се закръгли по гореописания начин. Нивото на серумния фосфат на гладно трябва да се оцени 2 седмици след корекцията на дозата. Ако нивото остава под долната граница на референтния диапазон за съответната възраст след повторното стартиране на дозата, дозата може да бъде коригирана допълнително.

Смяна на дозата при навършване на 18 години

На 18-годишна възраст пациентът трябва да премине на дозата за възрастни и дадената по-долу схема на прилагане.

Дозировка при възрастни с ТЮ

Препоръчителната начална доза при възрастни е 0,3 mg/kg телесно тегло, закръглено към най-близките 10 mg, прилагана на всеки 4 седмици.

След започване на лечението с бурокумаб серумният фосфат на гладно трябва да се измерва 2 седмици след всяко прилагане през първите 3 месеца на лечението и както е подходящо след това. Ако серумният фосфат е в рамките на референтния диапазон, трябва да се продължи със същата доза.

Повишаване на дозата

Ако серумният фосфат е под долната граница на референтния диапазон, дозата може да бъде повишена постепенно. Повишаването на дозата трябва да се извършва с първоначална стъпка 0,3 mg/kg и последващи стъпки по 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (дозата зависи от отговора на пациента на лечението), до максимална доза 2,0 mg/kg (максимална доза 180 mg), прилагана на всеки 4 седмици. Серумният фосфат на гладно трябва да се измерва 2 седмици след корекция на дозата.

При пациенти, при които, въпреки прилагането на максималната доза на всеки 4 седмици, серумният фосфат продължава да е под долната граница на референтния диапазон, предходната доза може да се раздели и да се прилага на всеки 2 седмици, с постепенни увеличения според необходимостта, както е описано по-горе, до максимална доза 2,0 mg/kg на всеки 2 седмици (максимална доза 180 mg).

Понижаване на дозата

Ако серумният фосфат е над горната граница на референтния диапазон, следващата доза не трябва да се прилага и трябва да се направи нова оценка на нивото на серумния фосфат на гладно след 2 седмици. Преди подновяване на приложението на бурозумаб серумният фосфат на пациента трябва да е под долната граница на референтния диапазон. След като серумният фосфат падне под долната граница на референтния диапазон, лечението може да бъде подновено с приблизително половината от предишната доза, прилагана на всеки 4 седмици. Трябва да се прави нова оценка на серумния фосфат 2 седмици след всяка корекция на дозата.

Ако нивото остава под долната граница на референтния диапазон след подновяване на прилагането, дозата може да бъде коригирана допълнително.

Прекъсване на прилагането при педиатрични и възрастни пациенти с ТЮ

Ако даден пациент бъде подложен на лечение на подлежащия тумор (т.е. хирургична ексцизия или лъчелечение), лечението с бурозумаб трябва да се прекъсне.

След завършване на лечението на подлежащия тумор трябва да се направи нова оценка на серумния фосфат, преди да се поднови лечението с бурозумаб. Лечението с бурозумаб трябва да се поднови с изходната начална доза на пациента, ако нивото на серумния фосфат остава под долната граница на референтния диапазон. Следвайте дадените по-горе препоръки за корекции на дозата, за да се поддържа нивото на серумния фосфат в рамките на референтния диапазон за съответната възраст.

Лечението трябва да се прекрати при всички пациенти с ТЮ, за които лекуващият лекар счита, че въпреки прилагането на максималната доза не се наблюдава значимо подобрение в биохимичните или клиничните маркери за повлияване от лечението.

Всички пациенти

За да се намали рискът от ектопична минерализация, се препоръчва серумният фосфат на гладно да бъде в долния край на референтния диапазон за съответната възраст (вж. точка 4.4).

Пропусната доза

Лечението може да се приложи 3 дни преди или след определената дата, ако това се налага по практически причини. Ако пациент пропусне доза, приложението на бурозумаб трябва да се възобнови колкото е възможно по-скоро с предписаната доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Бурозумаб не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Бурозумаб не трябва да се прилага на пациенти с тежко бъбречно заболяване или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

X-свързана хипофосфатемия (XLH)

Безопасността и ефикасността на бурозумаб при педиатрични пациенти с XLH на възраст под една година не са установени в клинични проучвания.

Тумор-индуцирана остеомалация (ТЮ)

Безопасността и ефикасността на бурозумаб при педиатрични пациенти с ТЮ не са установени в клинични проучвания.

Старческа възраст

Данните при пациенти на възраст над 65 години са ограничени.

Начин на приложение

За подкожно приложение.

Бурозумаб трябва да се инжектира в мишницата, корема, седалището или бедрото.

Максималният обем от лекарствения продукт на едно място на инжектиране е 1,5 ml. Ако в даден ден за приложение са необходими повече от 1,5 ml, общият обем от лекарствения продукт трябва да се раздели и да се приложи на две или повече различни инжекционни места. Инжекционните места трябва да се редуват и внимателно да се наблюдават за признаци на потенциални реакции (вж. точка 4.4).

За работа с бурозумаб преди приложение вижте точка 6.6.

За някои пациенти може да е подходящо инжектирането да се извършва от самите тях или от обгрижващото лице с използване на флакона и/или предварително напълнената спринцовка. След като не се очаква да се налага незабавно да се променя дозата, приложението може да се извършва от лице, което е подходящо обучено на техниките на инжектиране. Първото самостоятелно прилагане на доза след започване на употребата на лекарството, както и след промяна на дозата, трябва да се извършва под наблюдението на медицински специалист. Трябва да продължи клиничното наблюдение на пациента, включително проследяване на нивата на фосфат, според нуждата и както е описано по-долу. Точка с подробни „Указания за употреба“, предназначени за пациента, е включена в края на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение с перорално приемани фосфат, аналози на активен витамин D (вж. точка 4.5).

Серумен фосфат на гладно над референтния диапазон за възрастта поради риска от хиперфосфатемия (вж. точка 4.4).

Пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват в досието на пациента.

Ектопична минерализация

Ектопична минерализация, проявена като нефрокалциноза, е наблюдавана при пациенти с X-свързана хипофосфатемия (X-linked hypophosphatemia – XLH), лекувани с перорално приеман фосфат и аналози на активен витамин D; тези лекарствени продукти трябва да бъдат спрени най-малко 1 седмица преди започване на лечението с бурозумаб (вж. точка 4.2).

Препоръчва се наблюдение за признаци и симптоми на нефрокалциноза, напр. посредством ехография на бъбреците, при започване на лечението и на всеки 6 месеца през първите 12 месеца от лечението и ежегодно след това. Препоръчва се наблюдение на алкалните фосфатази, калция, паратиреоидния хормон (PTH) и креатинина в плазмата на всеки 6 месеца (на всеки 3 месеца за деца на възраст 1-2 години) или както е показано.

Наблюдение на калция и фосфата в урината се препоръчва на всеки 3 месеца.

Хиперфосфатемия

Трябва да се наблюдават нивата на серумния фосфат на гладно на пациента поради риска от хиперфосфатемия. За да се намали рискът от ектопична минерализация, се препоръчва серумният фосфат на гладно да бъде в долния край на референтния диапазон за съответната възраст. Може да е необходимо прекъсване и/или понижаване на дозата (вж. точка 4.2). Препоръчва се периодично измерване на серумния фосфат след хранене.

За да се предотврати хиперфосфатемия, лечението с буроумаб трябва да се прекъсне при пациенти с тумор-индуцирана остеомаляция, при които се провежда лечение на подлежащия тумор. Лечението с буроумаб трябва да се възобнови само ако нивото на серумния фосфат на пациента остава под долната граница на референтния диапазон (вж. точка 4.2).

Паратиреоиден хормон в серума

При някои пациенти с XLN по време на лечението с буроумаб се наблюдават повишения на паратиреоидния хормон в серума. Препоръчва се периодично измерване на паратиреоидния хормон в серума.

Реакции на мястото на инжектиране

Приложението на буроумаб може да доведе до локални реакции на мястото на инжектиране. Приложението трябва да се прекъсне при всеки пациент, получил тежки реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8), и да се приложи подходящо медицинско лечение.

Свръхчувствителност

Приложението на буроумаб трябва да се прекрати, ако възникнат сериозни реакции на свръхчувствителност, и да се започне подходящо медицинско лечение.

Помощно вещество с известно действие

CRYSVITA инжекционен разтвор във флакони

Това лекарство съдържа 45,91 mg сорбитол във всеки флакон, еквивалентно на 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Това лекарство съдържа 15,30 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка, еквивалентно на 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Това лекарство съдържа 30,61 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка, еквивалентно на 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Това лекарство съдържа 45,91 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка, еквивалентно на 45,91 mg/ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващото приложение на бурозумаб с перорално приемани фосфат и аналози на активен витамин D е противопоказано, тъй като може да причини повишен риск от хиперфосфатемия и хиперкалциемия (вж. точка 4.3).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато бурозумаб се комбинира с калций-миметични лекарствени продукти (т.е. средства, които имитират ефекта на калция върху тъканите посредством активиране на калциевия рецептор). Едновременното приложение на тези лекарствени продукти не е проучвано в клинични изпитвания и би могло евентуално да обостри хипокалциемията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на бурозумаб при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Бурозумаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали бурозумаб/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с бурозумаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни показват ефекти върху мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни за ефекта на бурозумаб върху фертилитета при хората. Не са провеждани специални проучвания на фертилитета с бурозумаб при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бурозумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на бурозумаб може да се появи замаяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите (> 10%) нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщавани при педиатрични пациенти с XLH в клиничните изпитвания, въз основа на завършили дългосрочни проучвания с експозиция на бурозумаб за не повече от 214 седмици (с различна продължителност на експозиция в популацията за безопасност) са: кашлица (55%), реакции на мястото на инжектиране (54%), пирексия (50%), главоболие (48%), повръщане (46%), болка в крайник (42%), зъбен абсцес (40%), понижен витамин D (28%), диария (27%), гадене (21%), обрив (20%), запек (12%) и зъбен кариес (11%).

Най-честите (> 10%) нежелани лекарствени реакции, съобщавани в клиничните изпитвания при възрастни пациенти с XLH или възрастни пациенти с ТЮ въз основа на завършили дългосрочни проучвания с експозиция на буроумаб за не повече от 300 седмици (с различна продължителност на експозиция в популацията за безопасност), са: болка в гърба (30%), реакция на мястото на инжектиране (29%), главоболие (28%), зъбна инфекция (28%), понижен витамин D (28%), мускулни спазми (18%), синдром на неспокойните крака (16%), замайване (16%) и запек (13%) (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 (XLH, педиатрични пациенти) и Таблица 2 (XLH и ТЮ, възрастни пациенти).

Нежеланите реакции са представени по системно-органен клас и категория по честота, определени според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години с XLH, наблюдавани в клинични изпитвания (N=120) и в постмаркетинговия период

Системо-органен клас по MedDRA	Категория по честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Зъбен абсцес ¹
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица ²
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Много чести	Замайване ³
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане Гадене Диария Запек Зъбен кариес
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив ⁴
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
		Болка в крайник
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране ⁵ Пирексия
Изследвания	Много чести	Понижен витамин D ⁶
	С неизвестна честота	Повишен фосфор в кръвта ⁷

¹Зъбен абсцес включва: зъбен абсцес, зъбна инфекция и зъбобол

²Кашлица включва: кашлица и продуктивна кашлица

³Замайване включва: замайване и замайване при усилие

⁴Обрив включва: обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, пруритичен обрив, макулопапулозен обрив и пустиларен обрив

⁵Реакция на мястото на инжектиране включва: реакция на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, образуване на синини на мястото на инжектиране, промяна на цвета на мястото на инжектиране, дискомфорт на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, макула на мястото на инжектиране и уртикария на мястото на инжектиране

⁶Понижен витамин D включва: недостиг на витамин D, понижен 25-хидроксихолекалциферол в кръвта и понижен витамин D

⁷Повишен фосфор в кръвта включва: Повишен фосфор в кръвта и Хиперфосфатемия

Таблица 2: Нежелани реакции, наблюдавани в клинични изпитвания при възрастни (N=203) с XLH (N=176) и ТЮ (N=27)

Системо-органен клас по MedDRA	Категория по честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Зъбна инфекция ¹
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие ²
	Много чести	Замайване
	Много чести	Синдром на неспокойните крака
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив ³
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в гърба
		Мускулни спазми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране ⁴
Изследвания	Много чести	Понижен витамин D ⁵
	Чести	Повишен фосфор в кръвта ⁶

¹ Зъбна инфекция включва: зъбен абсцес, зъбна инфекция и зъбобол

² Главоболие включва: главоболие и дискомфорт в главата

³ Обрив включва: обрив, папулозен обрив и еритематозен обрив

⁴ Реакция на мястото на инжектиране включва: реакция на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, образуване на синина на мястото на инжектиране, промяна на цвета на мястото на инжектиране, дискомфорт на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, макула на мястото на инжектиране, уртикария на мястото на инжектиране, свръхчувствителност на мястото на инжектиране и възпаление на мястото на инжектиране

⁵ Понижен витамин D включва: недостиг на витамин D, понижен 25-хидроксихолекалциферол в кръвта и понижен витамин D

⁶ Повишен фосфор в кръвта включва: повишен фосфор в кръвта и хиперфосфатемия

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

Педиатрични пациенти с XLH:

Има възникнали локални реакции на мястото на инжектиране (напр. уртикария, еритем, обрив, оток, образуване на синини, болка, пруритус и хематом на мястото на инжектиране).

Приблизително 54% от пациентите в педиатричните проучвания са имали реакция на мястото на инжектиране въз основа на данни от клиничните проучвания. Реакциите на мястото на инжектиране обикновено са леки, възникват в рамките на 1 ден от приложението на лекарствения продукт, обикновено продължават от 1 до 3 дни, не изискват лечение и в почти всички случаи отшумяват.

Възрастни пациенти с XLH или ТЮ:

Реакциите на мястото на инжектиране обикновено са леки, не изискват лечение и в почти всички случаи отшумяват.

При пациенти с XLH в плацебо-контролирания период на лечение в Проучване UX023-CL303 честотата на реакциите на мястото на инжектиране е 12% в групите за лечение и с бурозумаб, и с плацебо (реакция на мястото на инжектиране, еритем, обрив, образуване на синини, болка, пруритус и хематом).

При пациенти с ТЮ честотата на реакции на мястото на инжектиране въз основа на данни от завършили дългосрочни клинични проучвания е 22% (реакция на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране и оток на мястото на инжектиране).

Свърхчувствителност

Педиатрични пациенти с XLH:

Реакции на свърхчувствителност (напр. реакции на мястото на инжектиране, обрив, уртикария, отичане на лицето, дерматит и др.) се съобщават при 39% от педиатричните пациенти въз основа на данни от клиничните проучвания. Всички съобщени реакции са леки до умерени по тежест.

Възрастни пациенти с XLH или TIO:

Реакциите на свърхчувствителност са леки или умерени по тежест.

При пациенти с XLH в плацебо-контролирания период на лечение в Проучване UX023-CL303 честотата на потенциалните реакции на свърхчувствителност е подобна (6%) при възрастните, лекувани с бурозумаб и с плацебо.

При пациенти с TIO честотата на реакциите на свърхчувствителност (обрив, лекарствен обрив и свърхчувствителност) въз основа на данни от завършили дългосрочни клинични проучвания е 30%.

Понижен витамин D

Педиатрични пациенти с XLH:

След започване на лечение с бурозумаб се наблюдава понижен 25-хидроксивитамин D в серума при приблизително 8% от педиатричните пациенти, което вероятно се дължи на повишено преобразуване в активиран 1,25-дихидроксивитамин D. Добавянето на неактивен витамин D е успешно за възстановяване на плазмените нива до нормалните.

Хиперфосфатемия

Възрастни пациенти с XLH или TIO:

При пациенти с XLH в плацебо-контролирания период на лечение в Проучване UX023-CL303 в групата на бурозумаб 9 участници (13,2%) имат висок серумен фосфат поне веднъж; при 5 от тези 9 се налага(т) определено(и) в протокола понижение(я) на дозата. След започване на бурозумаб в открития Период на продължение на лечението 8 участници (12,1%) в групата на плацебо→бурозумаб имат високи нива на серумен фосфат. При 4 от тези 8 участници се налага(т) определено(и) в протокола понижение(я) на дозата. Дозата за всички пациенти, отговарящи на определените в протокола критерии, е понижена с 50%. При един пациент (1%) е необходимо второ понижение на дозата поради продължаваща хиперфосфатемия.

При пациенти с TIO, въз основа на данни от завършили дългосрочни клинични проучвания, при 11% от пациентите има случаи на хиперфосфатемия, които се овладяват с понижаване на дозата.

Синдром на неспокойните крака

Възрастни пациенти с XLH или TIO:

При пациентите с XLH в плацебо-контролирания период на лечение в Проучване UX023-CL303 приблизително 12% от групата на лечение с бурозумаб и 8% в групата на плацебо имат влошаване на изходния синдром на неспокойните крака или нова поява на синдром на неспокойните крака, който е лек до умерен по тежест.

При пациентите с TIO, въз основа на данни от завършили дългосрочни клинични проучвания, при 11% от пациентите се появяват събития на синдром на неспокойните крака, които са леки до умерени по тежест.

Имуногенност:

Педиатрични пациенти с XLH:

Като цяло честотата на антилекарствените антитела (anti-drug antibodies, ADA) срещу бурозумаб при педиатричните пациенти, на които е прилаган бурозумаб, въз основа на данни от клиничните проучвания е 10%. Честотата на неутрализиращите ADA при педиатричните пациенти е 3%. Тези находки не са свързани с нежелани събития, загуба на ефикасност или промени във фармакокинетичния профил на бурозумаб.

Възрастни пациенти с XLH и ТЮ:

Въз основа на данните от завършили дългосрочни клинични проучвания делът на пациентите, при които се откриват ADA срещу бурозумаб в клиничните проучвания при възрастни с XLH или ТЮ, е 15%. При никой от тези пациенти не се откриват неутрализиращи ADA. Тези находки не са свързани с нежелани събития, загуба на ефикасност или промени във фармакокинетичния профил на бурозумаб.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ТЮ

Липсват данни при педиатрични пациенти с ТЮ (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсва опит от предозиране на бурозумаб. Бурозумаб е прилаган в клинични изпитвания при деца с XLH без дозолимитираща токсичност, като са използвани дози до 2,0 mg/kg телесно тегло, с максимална доза 90 mg на всеки две седмици. В клинични изпитвания при възрастни с XLH не е наблюдавана дозолимитираща токсичност при дози до 1,0 mg/kg или максимална обща доза 128 mg на всеки 4 седмици. В клиничните изпитвания при възрастни с ТЮ не се наблюдава дозолимитираща токсичност, като са използвани дози до 2,0 mg/kg или максимална обща доза 184 mg на всеки 4 седмици.

Лечение

В случай на предозиране се препоръчва спиране на бурозумаб и наблюдение на биохимичния отговор.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни заболявания, други лекарства, повлияващи костната структура и минерализация, АТС код: M05BX05.

Механизъм на действие

Бурозумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло (IgG1), което се свързва и инхибира активността на фибробластния растежен фактор 23 (FGF23). Посредством инхибирането на FGF23 бурозумаб повишава тубулната реабсорбция на фосфата от бъбреците и увеличава серумната концентрация на 1,25 дихидроксивитамин D.

Клинична ефикасност при педиатрични пациенти с XLH

Проучване UX023-CL301

В педиатричното проучване UX023-CL301 61 пациенти на възраст от 1 до 12 години (56% момичета; 44% момчета, възраст при първата доза средно (SD): 6,3 (3,31) години) са рандомизирани на бурозумаб (n=29) или активна контрола (n=32; перорален фосфат и активен витамин D). При влизане в проучването всички пациенти трябва да са преминали минимум 6 месеца лечение с перорален фосфат и активен витамин D. Всички пациенти имат рентгенографски данни за костно заболяване, дължащо се на XLH (скор за тежестта на рахита

≥ 2). Бурозумаб е започнат с доза 0,8 mg/kg на всеки 2 седмици и повишен до 1,2 mg/kg при неадекватен отговор, измерен чрез серумния фосфат на гладно. Пациентите, рандомизирани към групата с активна контрола, получават многократни дневни дози перорален фосфат и активен витамин D.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в тежестта на рахита на Седмица 40, оценена чрез скората по RGI-C (Общо впечатление за рентгенографска промяна - Radiographic Global Impression of change), сравнена между бурозумаб и групите с активна контрола.

Скалата RGI-C представлява скала за сравнителна оценка, чрез която се сравнява рахитът на пациента преди и след лечението, като се използва 7-точкова ординална скала за оценка на промяната в същите аномалии, които се оценяват по RSS (както е описано по-долу). Скоровете варират от -3 (указващ силно влошаване на рахита) до +3 (указващ пълно излекуване на рахита).

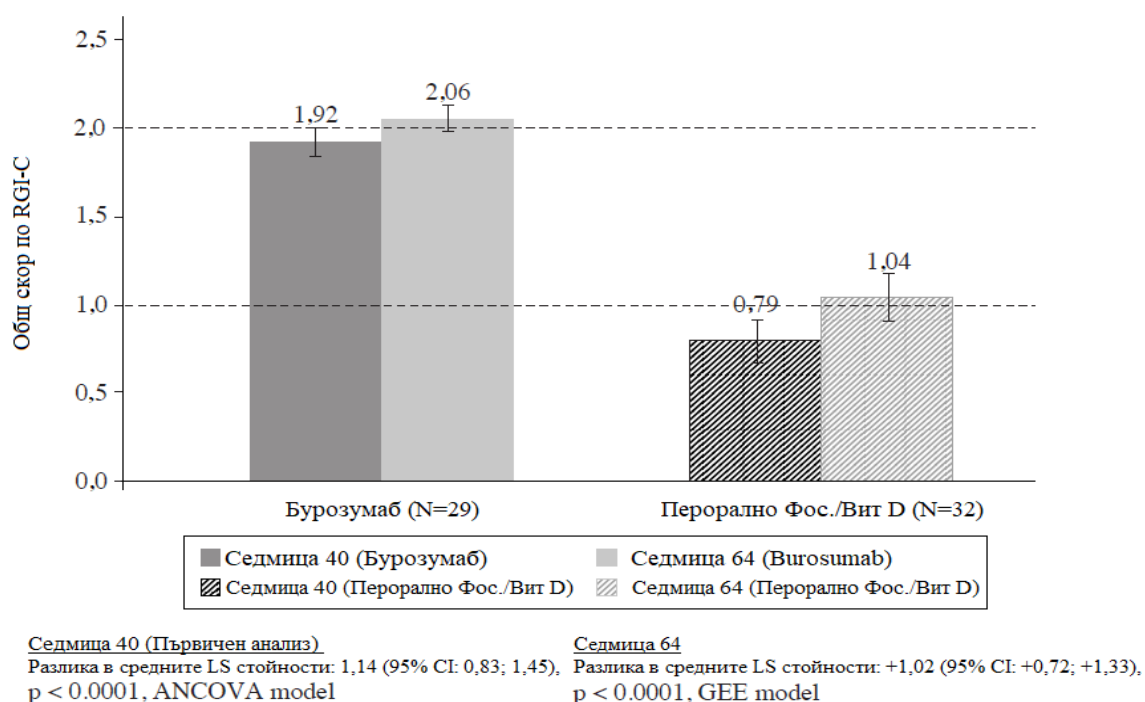
Тежестта на рахита в детска възраст е измерена с използване на RSS, рентгенографски метод за оценка, основан на степента на изтъняване на метафизата, конкавитета и засегнатия дял от растежна плочка. В проучване UX023-CL301 скорът по RSS е определен с използване на предварително дефинирана скала, като се разглеждат специфични аномалии в китките и коленете.

Всички пациенти (n=61) завършват 64-седмичния Период на рандомизирано лечение. Нито един пациент не е имал намаляване на дозата и при 8 (28%) лекувани с бурозумаб пациенти дозата е повишена до 1,2 mg/kg. Общо 51 пациенти влизат в Периода на продължение на лечението, 26 пациенти в групата на активна контрола→бурозумаб и 25 пациенти в групата бурозумаб→бурозумаб, и са лекувани с бурозумаб за максимум 124 седмици.

Резултати за първичната ефикасност

По-голяма степен на излекуване на рахита на Седмица 40 се наблюдава при лечението с бурозумаб в сравнение с активната контрола и този ефект се запазва на седмица 64, както е показано на Фигура 1. Тези резултати се запазват и до Седмица 88 (n=21).

Фигура 1: Общ скор по RGI-C (средна стойност $\pm$ SE) – първична крайна точка за ефикасност на Седмица 40 и 64 (цялата анализирана група)



Вторични резултати за ефикасност

Основните резултати за вторичните крайни точки за ефикасност на Седмица 40 и Седмица 64 са дадени в Таблица 3. Тези резултати се запазват и до Седмица 88 (n=21).

Таблица 3: Резултати за вторичните крайни точки за ефикасност

Крайна точка	Седмица	Активна контрола Средни LS стойности (SE)	Бурозумаб Средни LS стойности (SE))	Разлика (бурозумаб – активна контрола)
Деформация на долен крайник; оценка RGI-C (GEE модел)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95% CI: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95% CI: +0,57; +1,37] p < 0,0001
Ръст; Z-скор	Изходно ниво	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95% CI: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95% CI: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Тежест на рахита, Общ скор по RSS	Изходно ниво	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95% CI: -1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95% CI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Ниво на алкална фосфатаза в серума (U/l)	Изходно ниво	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95% CI: -138; -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95% CI: -192; -102] p < 0,0001
Шестминутен тест с ходене (m)	Изходно ниво	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95% CI: -0,3; 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95% CI: 2; 89]; p = 0,0399

а: промяната от изходно ниво до седмица 40 от модела ANCOVA.

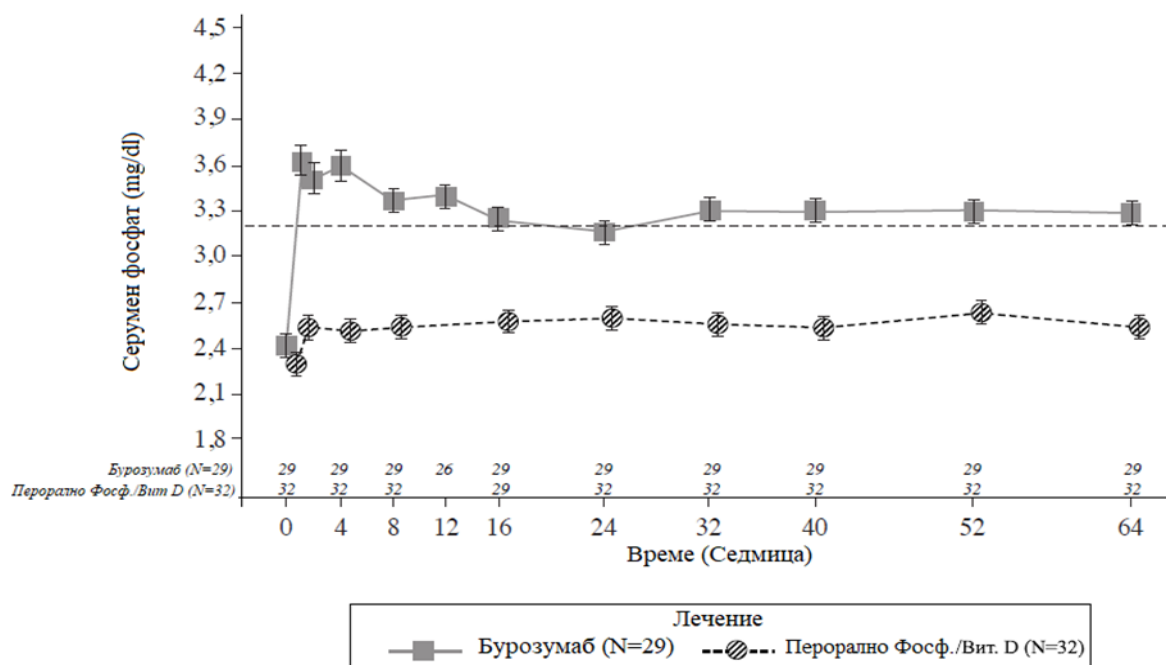
б: промяната от изходно ниво до седмица 64 от модела GEE.

Серумен фосфат

При всяка визита по проучването, при която се прави оценка на серумния фосфат и в двете групи, промените в серумния фосфат от изходното ниво са по-големи в групата на бурозумаб, отколкото в групата на активна контрола (p < 0,0001; модел GEE) (Фигура 2).

Фигура 2: Концентрация на серумния фосфат и промяна от изходното ниво (mg/dl) (Средна стойност $\pm$ SE) по групи за лечение (анализирана група с отклонения от протокола)

Бележка: Прекъснатата линия на фигурата показва долната граница на нормалния референтен диапазон за серумния фосфат, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



По време на продължителното лечение с бурозумаб в Периода на продължение на лечението (Седмица 66 до Седмица 140) и в двете групи (бурозумаб→бурозумаб (n=25) и активна контрола→бурозумаб (n=26) резултатите се запазват.

Проучване UX023-CL201

В педиатричното проучване UX023-CL201 са лекувани 52 педиатрични пациенти с XLH на възраст от 5 до 12 години (средно 8,5 години; SD 1,87) за първоначален период 64 седмици с приложение или на всеки две седмици (Q2W), или на всеки четири седмици (Q4W). Това е последвано от два периода на продължение с приложение на всеки две седмици при всички пациенти, като първият период на продължение е 96 седмици (т.е. общо 160 седмици) и следващ период от 56 седмици за анализ за безопасност.

Почти всички пациенти са имали рентгенографски данни за рахит на изходно ниво и са получавали перорално фосфат и аналози на витамин D за период със средна (SD) продължителност 7 (2,4) години. Тази конвенционална терапия е прекъсната 2-4 седмици преди започването на бурозумаб. Дозата бурозумаб е коригирана спрямо целева концентрация на серумния фосфат на гладно от 3,50 до 5,02 mg/dl (1,13 до 1,62 mmol/l). През първите 64 седмици 26 от 52 пациенти получават бурозумаб на всеки четири седмици. Двадесет и шест от 52 пациенти получават бурозумаб на всеки две седмици при средна доза (min, max) 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) и 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg, съответно на седмици 16, 40 и 64, и до максимална доза 2,0 mg/kg.

Бурозумаб повишава концентрацията на серумния фосфат и повишава TmP/GFR (съотношението между максималната тубулна реабсорбция на фосфат и гломерулната филтрация). В групата на всеки две седмици средната (SD) концентрация на серумния фосфат се повишава от 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) на изходното ниво до 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) на Седмица 40 и се поддържа до Седмица 64 на 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Повишените нива на серумен фосфат се запазват до Седмица 160 (n=52).

Активност на алкалната фосфатаза

Средната (SD) активност на общата алкална фосфатаза (ALP) в серума е 459 (105) U/l на изходно ниво и намалява до 369 (76) U/l на Седмица 64 (-19,6%, $p < 0,0001$); пониженията са сходни в двете дозови групи. Като цяло понижените серумни нива на ALP се поддържат до Седмица 160.

Съдържанието на образуваната в костите алкална фосфатаза (BALP) в серума е 165 (52) $\mu\text{g/l}$ [средна стойност (SD)] на изходно ниво и 115 (31) $\mu\text{g/l}$ на Седмица 64 (средна промяна: -28,5%); пониженията са сходни в двете дозови групи. Като цяло понижените серумни нива на BALP се поддържат до Седмица 160.

В Проучване UX023-CL201 тежестта на педиатричния рахит е измерена с използване на RSS, както е описано по-горе, при което скорът е определен с използване на предварително дефинирана скала, като се разглеждат специфични аномалии в китките и коленете. Като допълнение към оценката по RSS е използвана скалата за оценка RGI-C. Резултатите са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4: Повлияване на рахита при деца на възраст 5-12 години, получаващи бурозумаб в Проучване UX023-CL201

Крайна точка	Продължителност на приложение на бурозумаб (седмица)	Величина на ефекта	
		Прилагане веднъж на 2 седмици (Q2W) (N=26)	Прилагане веднъж на 4 седмици (Q4W) (N=26)
Общ скор по RSS			
Средна стойност (SD) на изходно ниво		1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
Средна промяна на LS стойност (SE) от изходното ниво в общия скор ^a (понижен скор по RSS означава подобрене в тежестта на рахита)	40	-1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	-0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
	64	-1,00 (0,1) ($p < 0,0001$)	-0,84 (0,1) ($p < 0,0001$)
Общ скор по RGI-C			
Среден скор на LS стойност (SE) ^a (положителна стойност означава излекуване)	40	+1,66 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,47 (0,1) ($p < 0,0001$)
	64	+1,56 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,58 (0,1) ($p < 0,0001$)

а) Изчисленията на средните стойности по метода на най-малките квадрати (средни LS стойности) и r-стойностите са направени по модела обобщено уравнение за оценка, отчитащ RSS на изходното ниво, визитите и схемата на прилагане и нейното взаимодействие.

Проучване UX023-CL205

В педиатричното Проучване UX023-CL205 бурозумаб е оценен при 13 пациенти с XLH на възраст 1 до 4 години (средно 2,9 години; SD 1,1) за Период на лечение от 64 седмици. Дванадесет пациенти са продължили да получават бурозумаб още 96 седмици в Периода на продължение, така че максималната продължителност на приложение е 160 седмици. Всички пациенти са имали рентгенографски данни за рахит на изходно ниво, а 12 пациенти са получавали перорално фосфат и аналози на витамин D за период със средна (SD) продължителност 16,7 (14,4) месеца. Тази конвенционална терапия е прекъсната 2-6 седмици преди започване на бурозумаб. Пациентите получават бурозумаб в доза 0,8 mg/kg на всеки две седмици.

Средната (SD) концентрация на серумния фосфат на гладно се повишава от 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) на изходното ниво до 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) на Седмица 40 и повишените нива се поддържат до Седмица 160.

Серумна активност на алкалната фосфатаза

Средната (SD) серумна активност на общата алкална фосфатаза е 549 (193,8) U/l на изходно ниво, като се понижава до 335 (87,6) U/l на Седмица 40 (средна промяна: -36,3%). Понижената серумна активност на общата алкална фосфатаза се поддържа при дългосрочното лечение до Седмица 160.

Скор за тежестта на рахита (RSS)

Средната обща стойност по RSS се подобрява от 2,92 (1,367) на изходно ниво до 1,19 (0,522) на Седмица 40, което съответства на промяна от изходното ниво на средната (SE) стойност, изчислена по метода на най-малките квадрати (LS), -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). RSS се запазва до Седмици 64, 112 и 160.

Общо впечатление за рентгенографска промяна (RGI-C)

След 40 седмици лечение с бурозумаб средната (SE) стойност, изчислена по метода на най-малките квадрати (LS), на общия скор по RGI-C е +2,21 (0,071) при всичките 13 пациенти ($p < 0,0001$), което показва излекуване на рахита. Всичките 13 пациенти се смятат за респондери по RGI-C, според дефиницията за общ скор по RGI-C $\geq +2,0$. Общият скор по RGI-C се запазва до Седмици 64, 112 и 160.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с бурозумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на Х-свързана хипофосфатемия. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Клинична ефикасност при възрастни с XLH

Проучване UX023-CL303

Проучване UX023-CL303 е рандомизирано, двойнослепо, контролирано с плацебо проучване при 134 възрастни пациенти с XLH. Проучването се състои от 24-седмична контролирана с плацебо фаза на лечение, последвана от 24-седмичен открит период, в който всички пациенти получават бурозумаб. Перорално приемани фосфат и аналози на активен витамин D не са позволени по време на проучването. Бурозумаб е прилаган в доза 1 mg/kg на всеки 4 седмици. Първичната крайна точка за това проучване е нормализиране на серумния фосфат в рамките на 24-седмичния двойнослеп период. Основните вторични крайни точки включват най-силна болка, измерена по скалата на Краткия въпросник за оценка на болката (Brief Pain Inventory, BPI) и скованост и физическа функция, измерени по индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis). Експлораторните крайни точки включват излекуване на фрактури и псевдофрактури, ентезопатия, 6-минутен тест с ходене, BPI за интерференция на болката, най-голяма умора по Краткия въпросник за оценка на умората (Brief Fatigue Inventory, BFI) и общ скор за умората по BFI.

При влизане в проучването средната възраст на пациентите е 40 години (диапазон от 19 до 66 години), като 35% са мъже. 66 пациенти са рандомизирани на лечение с плацебо, а 68 на лечение с бурозумаб; на изходното ниво средната стойност (SD) на серумния фосфат е 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] и 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] съответно в групите на плацебо и бурозумаб.

Що се отнася до първичната крайна точка за ефикасност, по-голям дял от пациентите, лекувани с бурозумаб, достигат средно ниво на серумния фосфат над долната граница на нормата (lower limit of normal, LLN) в сравнение с групата на плацебо на седмица 24 (Таблица 5 и Фигура 3).

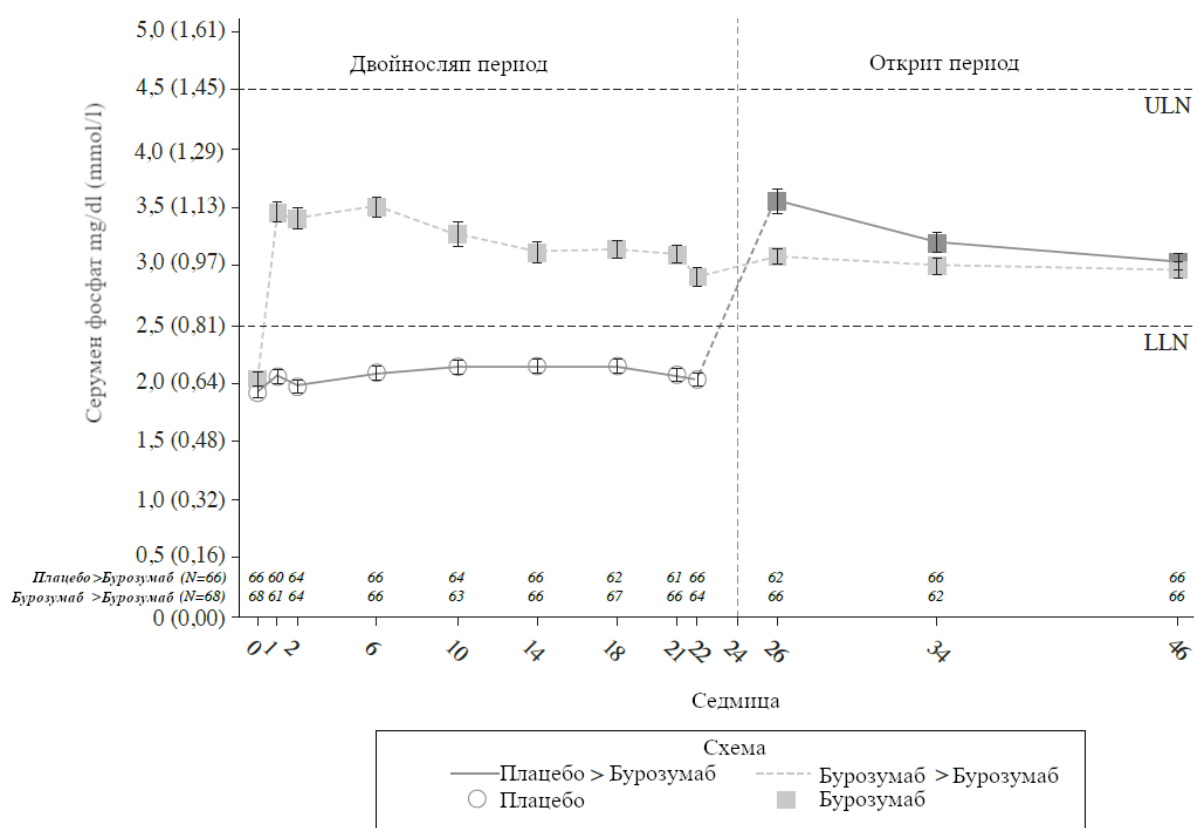
Таблица 5: Дял на възрастните пациенти, достигащи средни нива на серумния фосфат над LLN в средната точка на интервала на прилагане в Проучване UX023-CL303 (двойносляп период)

	Плацебо (N = 66)	Бурозумаб (N = 68)
Достигнат среден серумен фосфат > LLN в средните точки на интервалите на прилагане на Седмица 24 - n (%)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
95% CI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-стойност ^a		< 0,0001

95% CI са изчислени по метода за скоростите на Wilson.

^a p-стойността е от теста Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) за връзката между постигане на първичната крайна точка и групата за лечение, с корекция за стратификациите при рандомизацията.

Фигура 3: Средни стойности ($\pm$ SE) на пиковите концентрации на серумния фосфат (mg/dl [mmol/l])



LLN, долна граница на нормата; ULN, горна граница на нормата на референтния диапазон на серумния фосфат

Съобщавани от пациента болка, физическа функция и скованост

Промяната от изходното ниво на Седмица 24 показва по-голяма разлика за бурозумаб спрямо плацебо в съобщаваните от пациента болка (BPI), физическа функция (WOMAC Index) и скованост (WOMAC Index). Средната стойност (SE) на разликата между групите за лечение (бурозумаб-плацебо) достига статистическа значимост за скованост по WOMAC на Седмица 24. Подробности са дадени в Таблица 6.

Таблица 6: Промени в скората за съобщаваните от пациента болка, физическа функция и скованост от изходното ниво до Седмица 24 и анализ на разликата на Седмица 24

	Плацебо	Бурозумаб
	N=66	N=68
Най-силна болка по BPI^a		
Промяна на средните LS стойности (SE) от изходното ниво	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95% CI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Разлика в средните LS стойности (SE) (Бурозумаб-Плацебо)	-0,5 (0,28)	
p-стойност	0,0919 ^b	
Физическа функция по индекса WOMAC^b		
Промяна на средните LS стойности (SE) от изходното ниво	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95% CI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
Разлика в средните LS стойности (SE)	-4,9 (2,5)	
p-стойност	0,0478 ^b	
Скованост по индекса WOMAC^b		
Промяна на средните LS стойности (SE) от изходното ниво	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95% CI]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
Разлика в средните LS стойности (SE) (Бурозумаб-Плацебо)	-8,12 (3,2)	
p-стойност	0,0122	
^a Скорът за най-силна болка по BPI е в границите от 0 (без болка) до 10 (най-силната болка, която можете да си представите)		
^b Зоните за физическа функция и скованост по WOMAC варират от 0 (най-добро здраве) до 100 (най-лошо здраве)		
^b Не е значимо след корекцията по Hochberg		

6-минутен тест с ходене

Този тест за физическа активност е проведен при всички пациенти на изходното ниво, Седмици 12, 24, 36 и 48 (разлика в средните LS стойности в промяната от изходното ниво, бурозумаб → плацебо; Таблица 7). Подобренията продължават до Седмица 48, когато изминатото разстояние се увеличава от 357 m на изходното ниво до 393 m на Седмица 48. Пациентите, които преминават от плацебо на бурозумаб постигат подобни подобрения след 24 седмици лечение.

Таблица 7: Разстояние при 6-минутно ходене (SD) на изходното ниво и Седмица 24; средна разлика на най-малките квадрати (SE)

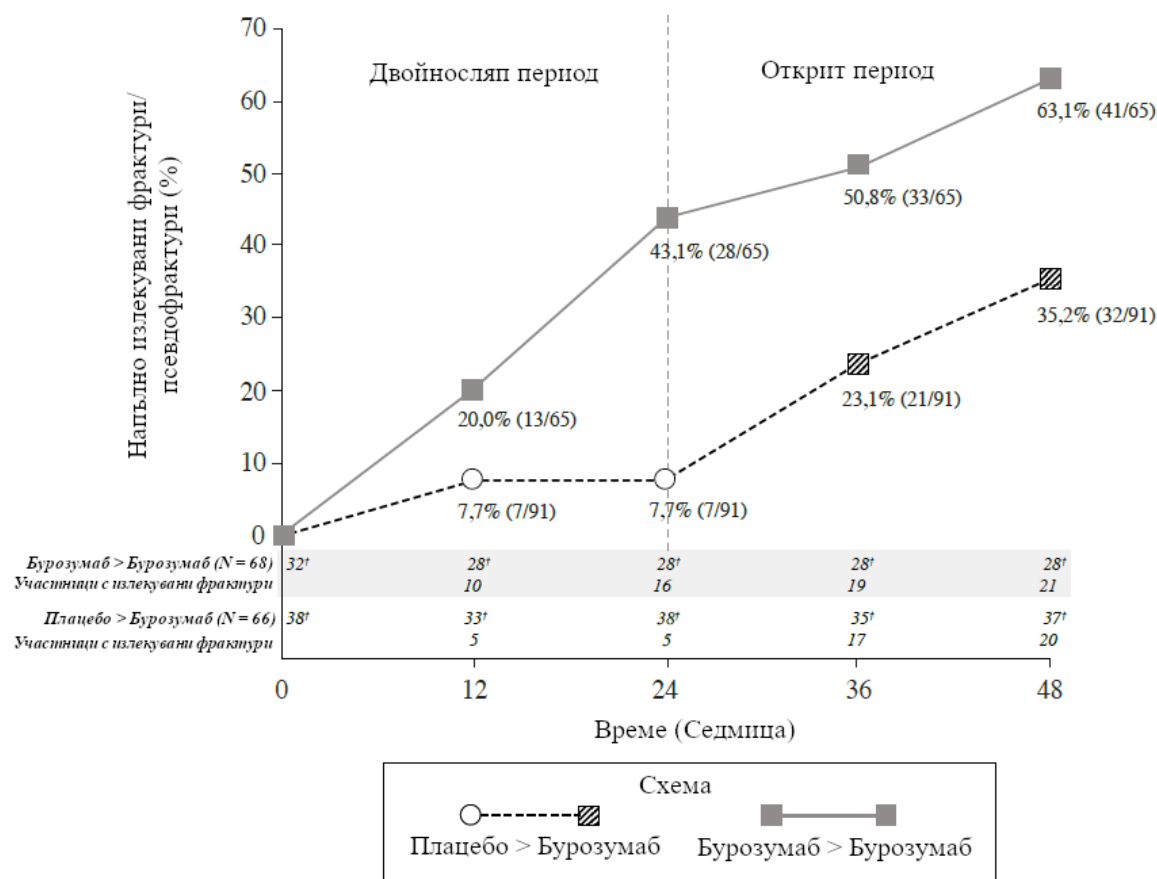
6 MWT, m(SD)	Плацебо	Бурозумаб
Изходно ниво	367 (103)	357 (109)
Седмица 24	369 (103)	382 (108)
Разлика в средните LS стойности бурозумаб-плацебо (SE)	20 (7,7)	

Рентгенографска оценка на фрактури и псевдофрактури

В проучване UX023-CL303 е проведен рентгенографски преглед на скелета на изходното ниво, за да се установят свързани с остеомалация фрактури и псевдофрактури. Установено е, че 52% (70/134) от пациентите имат или активни фрактури (12%, 16/134), или активни псевдофрактури (47%, 63/134) на изходното ниво. След лечението с бурозумаб повече пациенти показват излекуване на фрактури и псевдофрактури в сравнение с групата на плацебо (Фигура 4). По време на контролирания с плацебо период на лечение до седмица 24 общо 6 нови фрактури или

псевдофрактури се появяват при 68 пациенти, получаващи бурозумаб, в сравнение с 8 нови аномалии при 66 пациенти, получаващи плацебо. От броя нови фрактури, развили се преди седмица 48, повечето (10/18) са излекувани или частично излекувани в края на проучването.

Фигура 4: Процент излекувани активни фрактури и псевдофрактури в Проучване UX023-CL303



На изходното ниво средната стойност (SD) на общото бремe от калканеарни ентезопатии (общо горните и долните калканеарни шипове) е 5,64 (3,12) cm в групата на бурозумаб и 5,54 (3,1) cm в групата на плацебо. На Седмица 24 средната стойност (SD) на общото бремe от калканеарни ентезопатии е 5,90 (3,56) cm в групата на бурозумаб→бурозумаб и 4,07 (2,38) cm в групата на плацебо→бурозумаб.

За експлораторните крайни точки BPI за интерференция на болката, най-голяма умора по BFI и общия скор за умората по BFI не се наблюдава значима разлика между рамената за лечение.

Костна хистоморфометрия при възрастни

Проучване UX023-CL304

Проучване UX023-CL304 е 48-седмично, открито проучване с едно рамо при възрастни пациенти с XLH за оценка на ефектите на бурозумаб за подобряване на остеомалацията, определена от хистологична и хистоморфометрична оценка на костни биопсии на илиачния гребен. Пациентите получават 1,0 mg/kg бурозумаб на всеки 4 седмици. Перорално приемани фосфат и аналози на активен витамин D не са позволени по време на проучването.

Включени са 14 пациенти, при влизане в проучването средната възраст на пациентите е 40 години (диапазон от 25 до 52 години), като 43% са мъже. След 48 седмици лечение в

Проучване UX023-CL304 има налични двойки биопсии (преди и след лечението) от 11 пациенти; излекуване на остеомалацията се наблюдава при всичките десет оценяеми пациенти, както е показано от пониженията на остеоидния обем/костния обем (OV/BV) от среден (SD) скор 26,1% (12,4) на изходното ниво до 11,9% (6,6). Остеоидната плътност (O.Th) намалява при 11 оценяеми пациенти от средна стойност (SD) 17,2 (4,1) микрометра до 11,6 (3,1) микрометра.

Клинична ефикасност при възрастни с тумор-индуцирана остеомалация

Бурозумаб е оценен в две открити проучвания с едно рамо, в които са включени общо 27 възрастни пациенти с ТЮ. Пероралният прием на фосфат и аналози на активен витамин D е спрял между 2 и 10 седмици преди започване на лечението с бурозумаб. Пациентите получават бурозумаб на всеки 4 седмици при определена според теглото начална доза 0,3 mg/kg, за да се постигне ниво на серумния фосфат на гладно от 2,5 mg/dl до 4,0 mg/dl [0,81 mmol/l до 1,29 mmol/l].

Проучване UX023T-CL201 включва 14 възрастни пациенти с потвърдена диагноза - хипофосфатемия, свързана с FGF23, предизвикана от подлежащ тумор, който не може да бъде отстранен хирургично или не може да бъде локализиран. Осем от пациентите са мъже и възрастовият диапазон за всички пациенти е от 33 до 68 години (медиана 59,5 години). Средната (SD) доза бурозумаб е 0,83 (0,41) mg/kg на Седмица 20, 0,87 (0,49) mg/kg на Седмица 48, 0,77 (0,52) mg/kg на Седмица 96 и 0,67 (0,54) mg/kg на Седмица 144.

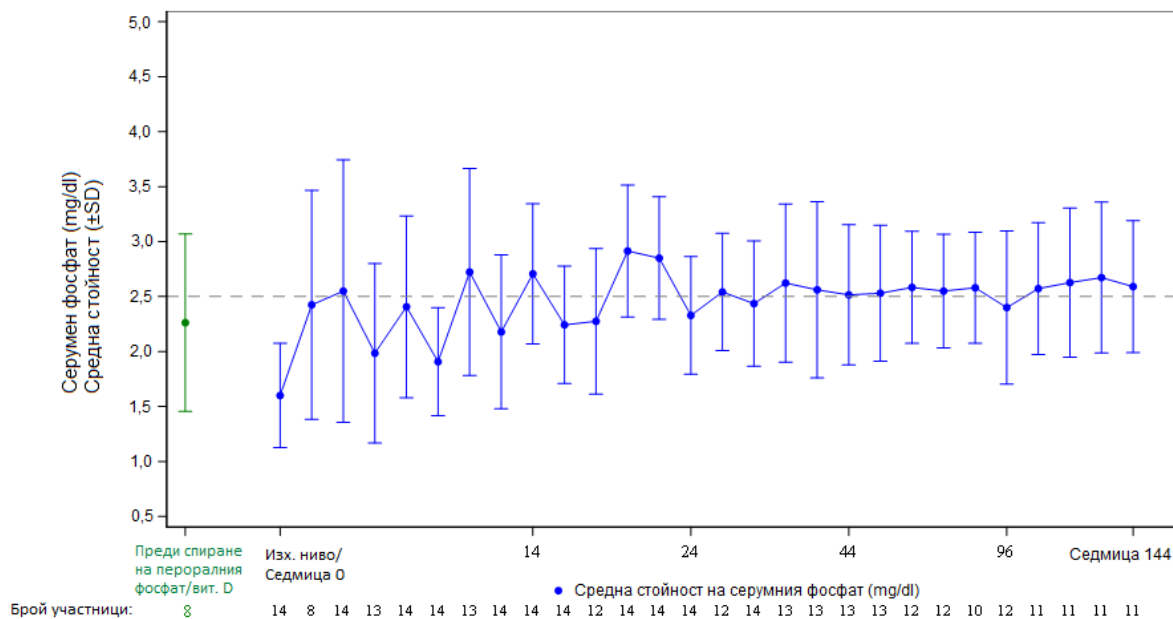
Проучване KRN23-002 включва 13 възрастни пациенти от Япония и Южна Корея с потвърдена диагноза ТЮ. Шестима от пациентите са мъже и възрастовият диапазон за всички пациенти е от 41 до 73 години (медиана 58,0 години). Средната (SD) доза бурозумаб е 0,91 (0,59) mg/kg на Седмица 48 и 0,96 (0,70) mg/kg на Седмица 88.

Серумен фосфат

И в двете проучвания бурозумаб повишава средните нива на серумния фосфат и те остават стабилни през целия период на проучването, както е показано съответно на Фигури 5 и 6.

Фигура 5: Проучване UX023T-CL201 Концентрация на серумния фосфат (mg/dl) (средна стойност $\pm$ SD)

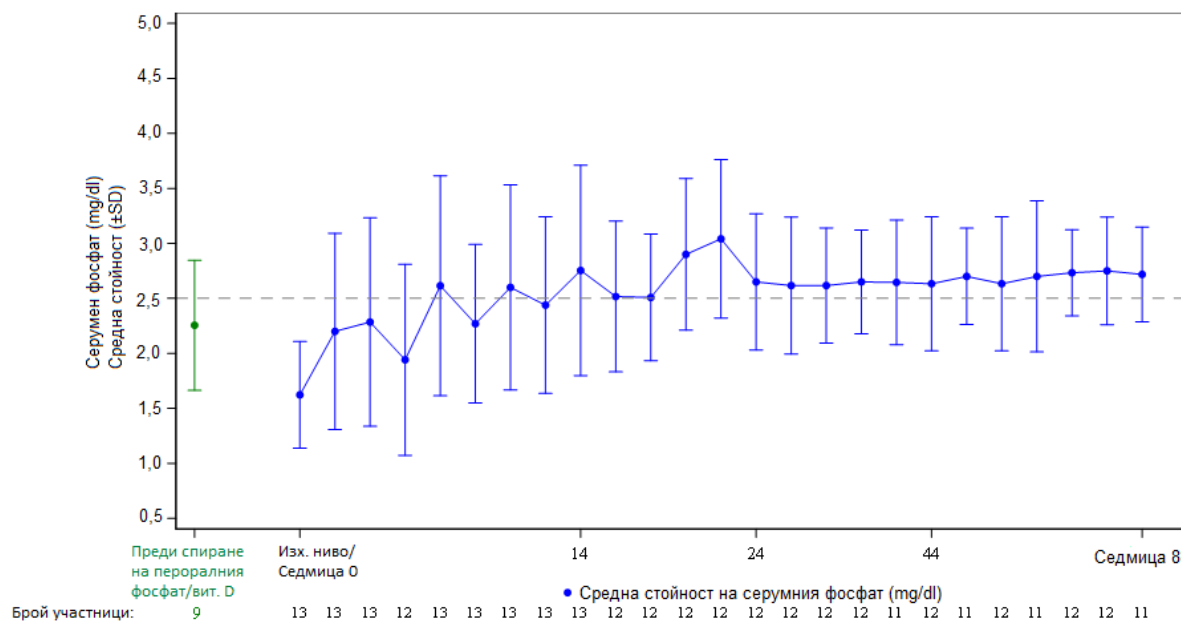
Забележка: Прекъснатата линия на фигурата показва долната граница на референтния диапазон за серумния фосфат, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l).



*, „Преди спиране на пероралния фосфат/витамин D“: тези стойности са измерени преди включване в проучването.

Фигура 6: Проучване KRN23-002 Концентрация на серумния фосфат (mg/dl) (средна стойност $\pm$ SD)

Забележка: Прекъснатата линия на фигурата показва долната граница на референтния диапазон за серумния фосфат, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l).



*, „Преди спиране на пероралния фосфат/витамин D“: тези стойности са измерени преди включване в проучването.

В Проучване UX023T-CL201 съотношението TmP/GFR се повишава при тези пациенти от средна стойност (SD) 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] на изходното ниво до 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] на Седмица 48 и остава стабилно до Седмица 144. В Проучване KRN23-002 съотношението TmP/GFR се повишава от средна стойност (SD) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] на изходното ниво до 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] на Седмица 48.

Костна хистоморфометрия

11 пациенти в Проучване UX023T-CL201 имат сдвоени костни биопсии; промените са оценени след 48 седмици лечение. Хистоморфологичните параметри са представени по-долу в Таблица 8 като средна стойност от измерванията в групата на изходното ниво и на Седмица 48, последвани от средната стойност на относителните промени в индивидуалните измервания.

Таблица 8: Промени в хистоморфологичните параметри в Проучване UX023T-CL201

Параметър	Среден скор-в групата (SD)		Процентна промяна на средната стойност в групата
	Изходно ниво	Седмица 48	
OV/BV (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
OS/BS (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
O.Th (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

Рентгенографска оценка

Провеждани са изследване със скенер на костите на цялото тяло след маркиране с ^{99m}технеций и рентгенографски прегледи на скелета на изходното ниво и след лечение до Седмица 144 за оценка на броя фрактури и псевдофрактури. Установено е намаление на фрактурите и псевдофрактурите, както при изследванията със скенер на костите, така и при рентгенографиите.

Педиатрични пациенти с ТЮ

Няма клинични изпитвания с бурозумаб при педиатрични пациенти с ТЮ на каквато и да е възраст. Дозировката на бурозумаб за педиатрични пациенти с ТЮ е определена въз основа на фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с бурозумаб във всички подгрупи на педиатричната популация за лечението на тумор-индуцирана остеомаляция. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на бурозумаб от местата на подкожно инжектиране в кръвообращението е почти пълна. След подкожното приложение медианата на времето до достигане на максимални серумни концентрации (T_{max}) на бурозумаб е приблизително 7-13 дни. Пиковата серумна концентрация (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време (AUC) на бурозумаб в серума са пропорционални на дозата в дозовия диапазон 0,1-2,0 mg/kg.

Разпределение

При пациенти с XLN наблюдаваният обем на разпределение на бурозумаб се доближава до обема на плазмата, което предполага ограничено екстраваскуларно разпределение.

Биотрансформация

Бурозумаб е съставен само от аминокиселини и въглехидрати като нативен имуноглобулин и няма вероятност да бъде елиминиран посредством механизмите на чернодробния метаболизъм. Очаква се неговият метаболизъм и елиминиране да следват пътищата на клирънс на имуноглобулините, водещи до разграждане до къси пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

Поради размера на молекулата му не се очаква бурозумаб да се екскретира директно. Клирънсът на бурозумаб зависи от телесното тегло и се изчислява на 0,290 l/ден и 0,136 l/ден съответно при типичен възрастен (70 kg) и педиатричен (30 kg) пациент с XLH, със съответен полуживот на разпределение ($t_{1/2}$) в серума в диапазона от приблизително 16 до 19 дни. Имайки предвид изчисленията на $t_{1/2}$, изчисленото време за достигане на платото на експозициите в стационарно състояние е приблизително 67 дни. След приложение на многократни дози на педиатрични пациенти наблюдаваните най-ниски серумни концентрации достигат плато до 8 седмици след започване на лечението.

Линейност/нелинейност

Бурозумаб показва инвариантна по отношение на времето на прилагане фармакокинетика, която е пропорционална на дозата в рамките на дозовия диапазон за подкожно приложение от 0,1 до 2,0 mg/kg.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

При подкожния път на въвеждане при участници с XLH и ТПО се наблюдава пряка връзка фармакокинетика-фармакодинамика (ФК-ФД) между серумните концентрации на бурозумаб и повишенията на концентрацията на серумния фосфат, която се описва добре от модел $E_{\max}/EC_{50}$. Серумните концентрации на бурозумаб и фосфат, както и TmP/GFR , се повишават и понижават паралелно и достигат максимални нива при приблизително същата времева точка след всяка доза, което подкрепя пряката връзка ФК-ФД. AUC за промяната на серумния фосфат от изходното ниво, TmP/GFR и $1,25(OH)_2D$ се повишават линейно с повишаването на AUC на бурозумаб.

ФК/ФД при педиатрични пациенти

Не се наблюдава значима разлика във фармакокинетиката или фармакодинамиката при педиатрични пациенти в сравнение с ФК/ФД при възрастната популация. Клирънсът на бурозумаб и обемът на разпределение зависят от телесното тегло.

Педиатрични пациенти с ТПО

Началната доза бурозумаб за педиатрични пациенти с ТПО се базира на популационно ФК/ФД моделиране и симулации, които показват, че при начална доза 0,4 mg/kg на всеки 2 седмици при деца на възраст 1 - 12 години и 0,3 mg/kg на всеки 2 седмици при юноши на възраст 13-17 години се прогнозира да бъдат постигнати нормални нива на серумен фосфат при част от педиатричните пациенти с ТПО. Дозите могат да бъдат титрирани до максимум 2,0 mg/kg на всеки 2 седмици (най-високата симулирана доза).

Специални популации

Популационните ФК анализи с използване на данни от педиатрични и възрастни участници с XLH и възрастни с ТПО показват, че възрастта, полът, расовата и етническата принадлежност, серумният албумин на изходното ниво, серумният алкален фосфат на изходното ниво, серумната аланин аминотрансфераза на изходното ниво и креатининовият клирънс на изходното ниво $\geq 49,9$ ml/min не са от значение за прогнозирането на ФК на бурозумаб. На базата на популационния ФК анализ фармакокинетичните характеристики на бурозумаб при пациентите с XLH и ТПО са сходни.

Ефект след хранене върху серумния фосфат и калция

Ефектът на бурозумаб върху нивата на серумния фосфат и калция след хранене е изследван в две под-проучвания (Проучване UX023-CL301 и UX023-CL303); 13 педиатрични пациенти (на възраст > 3 години) и 26 възрастни пациенти (на възраст 24-65 години). Серумният фосфат и

калций са измерени в края на интервала на лечение при педиатричните пациенти и в средата на интервала при възрастните. Кръвни проби са взети след период на гладуване и отново 1-2 часа след стандартизирано хранене.

Лечението с бурозумаб не причинява повишения след хранене над коригираните за възрастта горни граници на нормата при серумния фосфат или серумния калций при никой от педиатричните или възрастните участници в под-проучванията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежелани реакции при неклиничните проучвания при здрави животни са наблюдавани при експозиции, които водят до по-висока от границите на нормата концентрация на серумния фосфат. Тези ефекти съответстват на прекомерен отговор спрямо инхибирането на нормалните нива на FGF23, което води до супрафизиологично повишение на серумния фосфат над горната граница на нормата.

Проучванията при зайци и възрастни и ювенилни дългоопашати макаци показват дозозависими повишения на серумния фосфат и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, което потвърждава фармакологичните действия на бурозумаб при тези видове. Ектопична минерализация на множество тъкани и органи (напр. бъбреци, сърце, бели дробове и аорта) и в някои случаи свързани с това вторични последици (напр. нефрокалциноза) поради хиперфосфатемия, се наблюдават при здрави животни с дози бурозумаб, които водят до концентрации на серумния фосфат при животните, по-високи от приблизително 8 mg/dl (2,6 mmol/l). При миши модел на XLH се наблюдава значимо понижение на честотата на ектопична минерализация при еквивалентни нива на серумния фосфат, което предполага, че рискът от минерализация е по-малък при излишък на FGF23.

Ефектите върху костите, наблюдавани при възрастни и ювенилни маймуни, включват промени в маркерите на костния метаболизъм, увеличение на дебелината и плътността на кортикалната кост, повишена плътност общо на костите и уплътняване на дългите кости. Тези промени са следствие от по-високите от нормално нива на серумния фосфат, което ускорява костния обмен и също води до периостална хиперостоза и понижение на костната здравина при възрастни животни, но не и при ювенилни животни при изпитваните дози. Бурозумаб не води до аномално развитие на костите, тъй като не са забелязани промени в дължината на фемура или костната здравина при ювенилни животни. Костните промени са в съответствие с фармакологията на бурозумаб и ролята на фосфата за костната минерализация, метаболизма и обmena.

В токсикологични проучвания при многократно прилагане с продължителност до 40 седмици при дългоопашати макаци минерализация на rete testis/семенните каналчета се наблюдава при мъжките макаци; не се наблюдават обаче промени при анализа на спермата. В тези проучвания не се наблюдават нежелани ефекти върху женските репродуктивни органи.

В проучване за репродуктивна токсичност и токсичност на развитието, извършено при бременни дългоопашати макаци, умерена минерализация на плацентата се наблюдава при бременни животни, на които е прилаган 30 mg/kg бурозумаб, и възниква при животни с пикови концентрации на серумния фосфат по-голяма от приблизително 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Скъсяване на гестационния период и асоциирана повишена честота на преждевременно раждане са наблюдавани при бременните макаци при дози $\geq 0,3$ mg/kg, съответстващи на експозиции на бурозумаб, които са $\geq 0,875$ до 1,39 пъти над очакваните клинични нива. Бурозумаб се открива в серума на фетуси, което показва, че бурозумаб преминава през плацентата във фетуса. Няма доказателства за тератогенни ефекти. Ектопична минерализация не се наблюдава при фетуса или потомството и бурозумаб не повлиява пре- и постнаталния растеж, включително преживяемостта на потомството.

В предклиничните проучвания ектопична минерализация се наблюдава при здрави животни, най-често в бъбреците, когато бурозумаб се прилага с дози, водещи до концентрации на серумен фосфат, по-високи от 8 mg/dl (2,6 mmol/l). В клиничните изпитвания при пациенти с

XLH, лекувани с буроламаб за постигане на нормални нива на серумен фосфат, не се наблюдава нито ново или клинично значимо влошаване на нефрокалцинозата, нито ектопична минерализация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
D-сорбитол (E 420)
Полисорбат 80
L-метионин
Хлороводородна киселина, 10% (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

CRYSVITA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Химична и физична стабилност по време на употреба е доказана за 48 часа при 25°C, когато е защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

CRYSVITA инжекционен разтвор във флакони

Флакон от прозрачно стъкло със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка.

Опаковки по един флакон.

CRYSVITA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Спринцовка от прозрачно стъкло тип I с прикрепена игла от неръждаема стомана.

Спринцовката е затворена с предпазител на иглата от твърд полипропилен и еластомер и глава на буталото от ламинирана с флуорополимер бромбутилова гума.

Различните количества на активното вещество в дозова единица от лекарствения продукт могат да се разпознаят по различния цвят на стъблото на буталото:

10 mg (синьо), 20 mg (червено) и 30 mg (зелено).

Опаковки по една предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

CRYSVITA инжекционен разтвор във флакони

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Не разклащайте флакона преди употреба.

Бурозумаб трябва да се прилага, като се използва асептична техника и стерилни спринцовки и инжекционни игли за еднократна употреба.

CRYSVITA инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Преди приложение разтворът трябва да се прегледа визуално. Течността трябва да е бистра до слабо опалесцентна, безцветна до бледожълто-кафява. Ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици, той не трябва да се използва.

След като предварително напълнената спринцовка се извади от хладилника, тя трябва да се остави да достигне стайна температура за 45 минути, преди да се инжектира бурозумаб.

Пълни указания за подкожно приложение на бурозумаб в предварително напълнена спринцовка са дадени в края на листовката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия
+31 (0) 237200822
medinfo@kyowakirin.com

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1262/001
EU/1/17/1262/002
EU/1/17/1262/003
EU/1/17/1262/004
EU/1/17/1262/005
EU/1/17/1262/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 февруари 2018 г.

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
370-0013 Gunma
ЯПОНИЯ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
ГЕРМАНИЯ

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

10 mg КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор
бурозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 10 mg бурозумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, D-сорбитол (Е 420), полисорбат 80, L-метионин, хлороводородна киселина 10% и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.
Не разклащайте преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1262/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CRYSVITA 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

10 mg ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CRYSVITA 10 mg инжекция
бурозумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

20 mg КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор
бурозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 20 mg бурозумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, D-сорбитол (E 420), полисорбат 80, L-метионин, хлороводородна киселина 10% и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.
Не разклащайте преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1262/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CRYSVITA 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

20 mg ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CRYSVITA 20 mg инжекция
бурозумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

30 mg КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор
бурозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 30 mg бурозумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, D-сорбитол (Е 420), полисорбат 80, L-метионин, хлороводородна киселина 10% и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.
Не разклащайте преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1262/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CRYSVITA 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

30 mg ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CRYSVITA 30 mg инжекция
бурозумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА ОТ 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
бурозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 10 mg бурозумаб в 0,33 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, D-сорбитол (Е 420), полисорбат 80, L-метионин, хлороводородна киселина 10% и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.
Не разклащайте преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1262/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

CRYSVITA 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА ОТ 10 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CRYSVITA 10 mg инжекция
бурозумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,33 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА ОТ 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
бурозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg бурозумаб в 0,67 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, D-сорбитол (Е 420), полисорбат 80, L-метионин, хлороводородна киселина 10% и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.
Не разклащайте преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1262/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

CRYSVITA 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА ОТ 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CRYSVITA 20 mg инжекция
бурозумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,67 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА ОТ 30 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
бурозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 mg бурозумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, D-сорбитол (Е 420), полисорбат 80, L-метионин, хлороводородна киселина 10% и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.
Не разклащайте преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1262/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

CRYSVITA 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА ОТ 30 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CRYSVITA 30 mg инжекция
бурозумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор
CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор
CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор

буроумаб (burosumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CRYSVITA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CRYSVITA
3. Как да използвате CRYSVITA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CRYSVITA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CRYSVITA и за какво се използва

Какво представлява CRYSVITA

CRYSVITA съдържа активното вещество буроумаб. Това е вид лекарство, наречено човешко моноклонално антитяло.

За какво се използва CRYSVITA

CRYSVITA се използва за лечение на X-свързана хипофосфатемия (XLH). Използва се при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години и при възрастни.

CRYSVITA се използва при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години и при възрастни за лечение на тумор-индуцирана остеомаляция (ТЮ), при които туморът, причиняващ заболяването, не може да бъде успешно отстранен или открит.

Какво представлява X-свързаната хипофосфатемия (XLH)

X-свързаната хипофосфатемия (XLH) е генетично заболяване.

- Хората с XLH имат по-високи нива на хормон, наречен фибробластен растежен фактор 23 (FGF23).
- FGF23 понижава количеството на фосфатите в кръвта.
- Ниското ниво на фосфати може да доведе до:
 - неспособност на костите да се втвърдяват правилно, а при деца и юноши, да растат правилно
 - болка и скованост в костите и ставите.

Какво представлява тумор-индуцираната остеомаляция (ТЮ)

- Хората с ТЮ имат по-високи нива на хормон, наречен FGF23, образуван от някои видове тумори.
- FGF23 понижава количеството на фосфатите в кръвта.

- Ниското ниво на фосфати може да доведе до омекване на костите, мускулна слабост, умора, болка в костите и счупвания на кости.

Как действа CRYSVITA

CRYSVITA се свързва с FGF23 в кръвта, което спира действието на FGF23 и повишава нивата на фосфатите, така че да могат да се достигнат нормалните нива на фосфати.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CRYSVITA

Не използвайте CRYSVITA, ако

- сте алергични към буроумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- приемате някакви фосфатни добавки или определени добавки с витамин D (които съдържат така наречения активен витамин D, например калцитриол)
- вече имате високо ниво на фосфати в кръвта (хиперфосфатемия)
- имате тежко бъбречно заболяване или бъбречна недостатъчност.

Алергични реакции

Спрете да приемате CRYSVITA и се свържете незабавно с Вашия лекар, ако получите някои от следните нежелани реакции, тъй като те могат да са признаци на алергична реакция:

- обрив и сърбеж по цялото тяло
- тежък оток на клепачите, устата или устните (ангиоедем)
- задъхване
- ускорен пулс
- изпотяване.

Не приемайте CRYSVITA, ако някое от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да използвате CRYSVITA.

Предупреждения и предпазни мерки

Кожни реакции

Възможно е да получите кожни реакции на мястото, където се прави инжекцията, вижте точка 4 за повече информация. Ако тези реакции са тежки, информирайте Вашия лекар.

Изследвания

Вашият лекар ще провери нивата на фосфатите и калция в кръвта и урината Ви и може също да направи ултразвуково изследване на бъбреците по време на лечението, за да се намали рискът от хиперфосфатемия (твърде много фосфат в кръвта) и ектопична минерализация (отлагане на калций в някои тъкани, например бъбреците). Периодично ще бъде проверявано и нивото на паратиреоидния Ви хормон в серума.

Деца под 1 година

CRYSVITA не трябва да се прилага на деца под 1-годишна възраст, тъй като безопасността и ефектите на лекарството не са проучени в тази възрастова група.

Други лекарства и CRYSVITA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте CRYSVITA и информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- фосфатни добавки
- определени добавки с витамин D (които съдържат така наречения активен витамин D, например калцитриол). Има някои добавки с витамин D, които можете да продължите да приемате или да започнете да използвате, и Вашият лекар ще Ви посъветва кои са те.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете CRYSVITA:

- ако приемате лекарства, които действат по същия начин както калция в организма (калциеви миметици). Ако се използват заедно, те могат да намалят нивото на калция в кръвта.
- ако сте пациент с ТЮ и Ви предстои лечение за тумора (т.е. лъчелечение или хирургично отстраняване). В такъв случай лечението с CRYSVITA ще започне след като приключи лечението на тумора и ако нивата на серумния фосфат са ниски.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство, тъй като не е известно дали CRYSVITA ще засегне бебето.

CRYSVITA не се препоръчва по време на бременност.

Ако сте в състояние да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция (контрол на раждаемостта), докато използвате CRYSVITA. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Не е известно дали CRYSVITA преминава в кърмата и риск за новородените или кърмачетата не може да се изключи. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Шофиране, каране на велосипед и работа с машини

Възможно е CRYSVITA да причини замаяване и да повлияе Вашата способност да карате велосипед, да използвате инструменти или машини или да шофирате. Ако смятате, че лекарството може да Ви е повлияло, не карайте велосипед, не използвайте инструменти или машини, не шофирайте и информирайте Вашия лекар.

CRYSVITA съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 45,91 mg сорбитол във всеки флакон, които са еквивалентни на 45,91 mg/ml.

3. Как да използвате CRYSVITA

CRYSVITA трябва да се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно приложение) в мишницата (горната част на ръката), корема, седалището или бедрото. Това лекарство ще бъде прилагано на Вас или на Вашето дете от медицински специалист. Като алтернативна възможност Вашият лекар може да препоръча Вие сами да инжектирате лекарството на себе си или на своето дете. Медицински специалист ще Ви покаже как се прави това. Първото Ви самостоятелно инжектиране след започване на лечението, както и след всяка промяна на дозата, трябва да се извършва в негово присъствие. Точка с подробни „Указания за употреба“ е включена в края на тази листовка. Винаги спазвайте внимателно тези указания, когато инжектирате CRYSVITA на себе си или на детето си.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Какво количество CRYSVITA ще Ви бъде необходимо

Дозата се определя според телесното тегло. Вашият лекар ще определи точната доза за Вас.

Доза при XLH и ТЮ

Вашата доза CRYSVITA ще трябва да се инжектира:

- на всеки две седмици при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години
- на всеки четири седмици при възрастни.

Вашият лекар ще проверява, за да е сигурен, че Вие получавате подходящата доза, и може да промени дозата или честотата на прилагане, ако е необходимо.

Максимална доза за пациенти с XLH

Максималната доза, която ще Ви бъде приложена за лечение на XLH, е 90 mg.

Максимална доза за пациенти с TIO

Максималната доза, която ще Ви бъде приложена за лечение на TIO

- за деца на възраст 1 до 12 години е 90 mg
- за юноши на възраст 13 до 17 години и за възрастни е 180 mg.

Пациенти с TIO

Ако сте пациент с TIO, нуждаещ се от лечение на подлежащия тумор (лъчелечение или хирургично отстраняване), лечението с CRYSVITA ще бъде спряно от Вашия лекар. След като завърши лечението на тумора, Вашият лекар ще провери нивата на фосфати и ще поднови лечението с CRYSVITA, ако нивата на фосфатите в серума Ви са ниски.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза CRYSVITA

Ако смятате, че Ви е приложена повече от необходимата доза CRYSVITA, незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако сте пропуснали доза CRYSVITA

Ако бъде пропусната доза, незабавно говорете с Вашия лекар. Пропуснатата доза трябва да бъде приложена при първа възможност и Вашият лекар ще определи последващите дози в съответствие с това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции при деца и юноши с XLH

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 деца и юноши)

- зъбен абсцес (инфекция)
- кашлица
- главоболие
- замайване
- повръщане
- гадене
- диария
- запек
- зъбен кариес
- обрив
- болка в мускулите (миалгия), ръцете и стъпалата
- реакции там, където е поставена инжекцията, които може да включват:
 - зачервяване или обрив
 - болка или сърбеж
 - оток
 - кървене или образуване на синини

Тези реакции на мястото на инжектиране обикновено са леки, възникват в рамките на един ден след инжекцията и обикновено се подобряват за около 1 до 3 дни.

- висока температура
- ниско ниво на витамин D в кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- повишени фосфати в кръвта

Нежелани реакции при деца и юноши с TIO

Нежеланите реакции при деца и юноши са неизвестни, тъй като не са провеждани клинични проучвания.

Нежелани реакции при възрастни с XLH и TIO

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 възрастни)

- зъбен абсцес (инфекция)
- главоболие
- замайване
- синдром на неспокойните крака (неустойчиво желание да движите краката си, за да спрете усещане в краката си за дискомфорт, болка или странни усещания, особено преди сън или нощно време)
- запек
- болка в гърба
- мускулни спазми
- реакции на мястото на инжектиране, които може да включват болка или оток
- ниско ниво на витамин D в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 възрастни)

- обрив
- повишени фосфати в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CRYSVITA

Съхранявайте CRYSVITA на място, недостъпно за деца.

Не използвайте CRYSVITA след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“ и върху етикета след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте CRYSVITA, ако съдържа видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Ако сами инжектирате лекарството, вижте в стъпка 5 от „Указания за употреба“ в края на листовката за указания как да изхвърляте неизползваните лекарства и материали.

Ако имате въпроси за това как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате, попитайте Вашия медицински специалист или фармацевт.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CRYSVITA

Активното вещество е бурозумаб. Всеки флакон съдържа 10, 20 или 30 mg бурозумаб. Другите съставки са L-хистидин, D-сорбитол (Е 420), полисорбат 80, L-метионин, хлороводородна киселина 10%, и вода за инжекции. (Вижте „CRYSVITA съдържа сорбитол“ в точка 2 за повече информация).

Как изглежда CRYSVITA и какво съдържа опаковката

CRYSVITA се предлага като бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълто/кафяв инжекционен разтвор в малък стъклен флакон. Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия
medinfo@kyowakirin.com

Производител

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Германия

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Прочетете внимателно тези Указания за употреба, преди да използвате CRYSVITA:

- Инжектирайте сами на себе си или детето си само ако Вашият лекар Ви е обяснил как да го правите.
- Инжектирайте само след като сте били обучени за начина на инжектиране. Първото Ви самостоятелно инжектиране след започване на лечението, както и след всяка промяна на дозата, трябва да се извършва пред медицински специалист.
- Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра (медицински специалист). Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия медицински специалист.
- Вашият лекар ще предпише подходящата за Вас доза. Вашата доза се измерва в милиграми (mg). CRYSVITA е наличен във флакони с три различни количества на активното вещество: 10 mg, 20 mg и 30 mg. Всеки флакон е само за еднократна употреба. Винаги използвайте нов флакон CRYSVITA за всяка инжекция, вижте стъпка 5 за това как да изхвърляте използваните флакони и други материали.
- Вашият медицински специалист ще Ви обясни какво количество CRYSVITA да прилагате на себе си или на детето си. Може да е необходимо на Вас или на детето Ви да се приложи повече от един флакон, за да се получи необходимата доза.
- Ако Вашият медицински специалист Ви каже, че е необходима повече от една инжекция, за да получите нужната доза, трябва да повторите следващите по-долу Стъпки 2-5 за всяка инжекция. Използвайте нови материали и различно място за инжектиране по тялото за всяка инжекция.
- За инжектирането използвайте само спринцовката и иглите, предоставени или предписани от Вашия медицински специалист.
 - За напълване на спринцовката с лекарството винаги използвайте голямата игла и не забравяйте да я замените с малката игла преди да инжектирате.
 - Използването на неправилна спринцовка или игла може да доведе до грешка във Вашата доза или по-болезнена инжекция.
- Когато прилагате CRYSVITA на малко дете, може да е добре да присъства и друго лице, което да Ви помага.
- Не използвайте CRYSVITA, ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство. Прекратете употребата на CRYSVITA, ако получите някаква алергична реакция по време на инжекцията или след нея, и се свържете веднага с Вашия медицински специалист. За повече информация вижте точка 2 в листовката.

Стъпка 1. Пригответе и прегледайте материалите

Извадете необходимите Ви флакони CRYSVITA от хладилника.

Проверете количеството на активното вещество върху етикета на всеки флакон.

Уверете се, че имате правилния брой флакони за съответната доза в милиграми (mg), както е указано от Вашия медицински специалист.

Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия медицински специалист.

Оставете флаконите да се затоплят до стайна температура в продължение на 30 минути. Не затопляйте флаконите по никакъв друг начин, например с гореща вода или в микровълнова фурна. Не поставяйте флаконите на пряка слънчева светлина.

Проверете срока на годност (указан след „EXP“) върху етикета на флакона.

Огледайте течността във флакона. Не разклащайте.

Не използвайте флакона, ако:

- срокът на годност е изтекъл;
- течността в него е с променен цвят, мътна или с видими частици. CRYSVITA трябва да представлява бистра до леко опалесцентна, безцветна до бледожълто-кафява течност.



Поставете всички необходими материали върху чиста равна повърхност. За всяка инжекция ще Ви бъдат необходими:

- А. Флакон CRYSVITA за инжекция
 - Б. Една спринцовка с бутало
 - В. Една голяма игла за спринцовка, за да изтеглите CRYSVITA от флакона
 - Г. Една малка игла за спринцовка, за да инжектирате CRYSVITA
 - Д. Тампони със спирт
 - Е. Контейнер за остри предмети
 - Ж. Пластир (ако е необходимо)
 - З. Марлен компрес или парче памук
- Свържете се с Вашия медицински специалист, ако не разполагате с тези материали.

Вашият медицински специалист ще Ви обясни за какво се използват различните игли.

Голямата игла се използва за изтегляне на CRYSVITA от флакона.

Малката игла се използва за инжектиране на CRYSVITA.

Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия медицински специалист преди употреба.

Не използвайте никакви материали, на които липсват части или които са по някакъв начин повредени.

Не сваляйте капачките от иглите, докато не сте готови да ги използвате.

Измийте добре ръцете си със сапун и вода, преди да преминете към Стъпка 2.

Стъпка 2. Изтеглете CRYSVITA и пригответе инжекцията

Отстранете запечатващата капачка от флакона, за да се открие гумената запушалка.

Почистете гумената запушалка с тампон, напоен със спирт, и изчакайте да изсъхне. Не докосвайте гумената запушалка, след като сте я почистили.



Вземете **голямата** игла и я извадете от стерилната опаковка, но не сваляйте капачката, покриваща иглата.

За да поставите иглата на спринцовката, хванете предпазната капачка на **голямата** игла с едната ръка и цилиндъра на спринцовката с другата ръка. В зависимост от предоставените Ви материали:

- трябва да натиснете иглата надолу и да я завъртите по посока на часовниковата стрелка върху спринцовката, докато се затегне
- **или** да натиснете иглата надолу, докато се закрепи здраво.

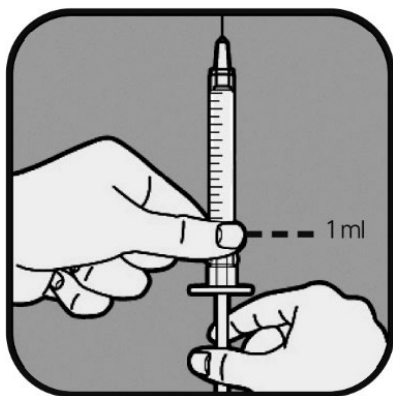
Не докосвайте самата игла или края на спринцовката, към който се прикрепва иглата.

След като иглата е здраво прикрепена, хванете цилиндъра на спринцовката с насочена нагоре игла.

Отстранете капачката на иглата, като я издърпате право нагоре.
Не изхвърляйте капачката на иглата.

Не докосвайте иглата и не позволявайте иглата да докосне някаква повърхност, след като сте свалили капачката.

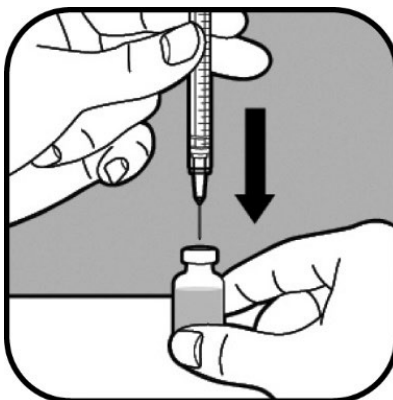
Не използвайте спринцовката, ако я изпуснете след сваляне на капачката или ако иглата изглежда увредена.



Вашият медицински специалист ще Ви каже колко от течността е необходимо да инжектирате. Това обикновено е 1 ml за всяка инжекция. Вашият медицински специалист ще Ви покаже кое деление да използвате, ако трябва да инжектирате по-малко от 1 ml.

Винаги използвайте делението, съответстващо точно на Вашата доза. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия медицински специалист преди употреба.

Издърпайте буталото на спринцовката, докато краят на буталото се изравни с делението, съответстващо на Вашата доза. Това изпълва спринцовката с въздух.



Дръжте флакона върху равна повърхност. Бавно въведете голямата игла през гумената запушалка във флакона.

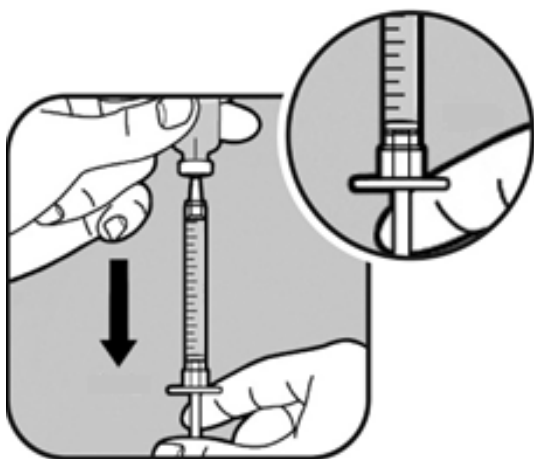
Не позволявайте върхът на иглата да докосва течността във флакона.

Ако върхът на иглата докосва течността, бавно изтеглете иглата, докато тя вече не докосва течността.

Бавно натиснете буталото в спринцовката. Това изтласква въздуха от спринцовката във флакона.



Дръжте иглата във флакона и го обърнете обратно. Уверете се, че върхът на иглата е на дъното на течността.



Бавно изтеглете буталото, за да напълните спринцовката, докато край на буталото се изравни с делението, съответстващо на Вашата доза. Дръжте върха на иглата в течността през цялото време.



Проверете течността в спринцовката за въздушни мехурчета.

Ако забележите мехурчета,

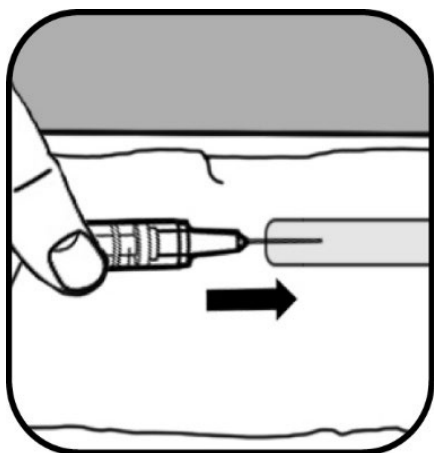
- дръжте спринцовката вертикално с иглата все още във флакона,
- леко потупайте с пръст по цилиндъра, за да се раздвижат въздушните мехурчета,
- когато въздушните мехурчета се съберат отгоре, бавно натиснете буталото, за да изтласкате въздушните мехурчета от спринцовката.

Проверете отново Вашата доза според деленията върху спринцовката.

Ако е необходимо, изтеглете още малко от течността, за да се изравни с делението, съответстващо на Вашата доза.

Отново проверете за мехурчета и, ако е необходимо, повторете процеса.

Когато в спринцовката няма мехурчета, изтеглете спринцовката и иглата от флакона право надолу.



Отстранете голямата игла от спринцовката.

- За тази цел вземете капачката на голямата игла и я поставете върху равна повърхност.
- С една ръка плъзнете голямата игла в капачката и с иглата повдигнете капачката, така че да я покрие, без да използвате другата си ръка, за да избегнете нараняване. След това с другата ръка нагласете капачката и я натиснете, докато се закрепи със щракване.
- В зависимост от Вашите материали, ще:
 - трябва да завъртите затворената с капачката голяма игла по посока, обратна на часовниковата стрелка, за да я отстраните от спринцовката
 - или да издърпате затворената с капачката голяма игла от спринцовката и да я поставите в контейнера за остри предмети.

Вземете **малката** игла и я извадете от стерилната опаковка, но не сваляйте капачката, покриваща иглата.

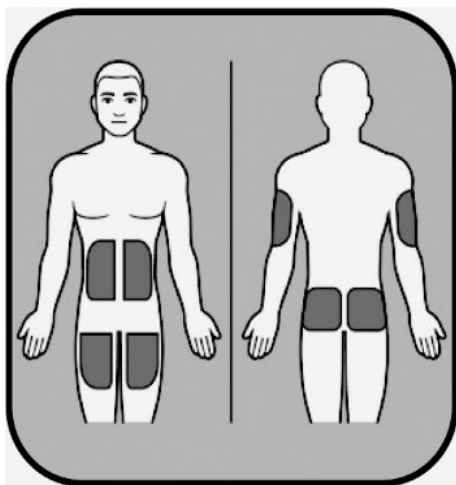
За да прикрепите иглата към спринцовката, хванете за капачката **малката** игла с една ръка и цилиндъра на спринцовката с другата ръка.

В зависимост от предоставените Ви материали;

- трябва да натиснете иглата надолу и да я завъртите по посока на часовниковата стрелка върху спринцовката, докато се затегне
- **или** да натиснете иглата надолу, докато се закрепи здраво.

Не докосвайте самата игла или края на спринцовката, към който се прикрепва иглата.

Стъпка 3. Подгответе мястото на инжектиране



Инжекцията трябва да се направи в мастната тъкан непосредствено под кожата. Трябва да изберете място за инжекцията. Ако сами си прилагате инжекцията, подходящи места са:

- областта на корема, горната част на бедрата

Ако прилагате инжекцията на друг, подходящи места са:

- областта на корема, горната част на бедрата, външната страна на мишницата (т.е. горната част на ръката), седалището

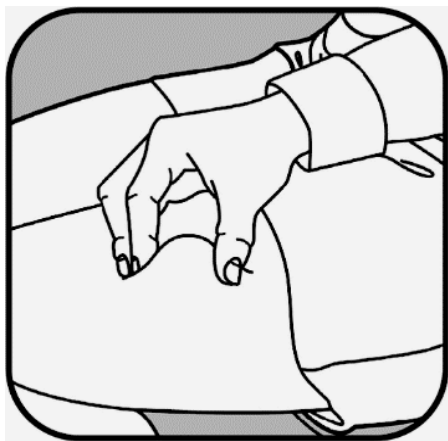
Не инжектирайте в:

- област, която е възпалена, зачервена, насинена или където кожата е наранена
- област, която е със стрии или белези (включително от изгаряне)
- директно в бенка или в областта около бенка

Ако поставяте повече от една инжекция, използвайте различно място за всяка инжекция. Почистете всяко място на инжектиране с нов тампон, напоен със спирт, и оставете кожата да изсъхне.

CRYSVITA трябва да се инжектира, когато кожата е чиста и суха.

Стъпка 4. Инжектирайте CRYSVITA



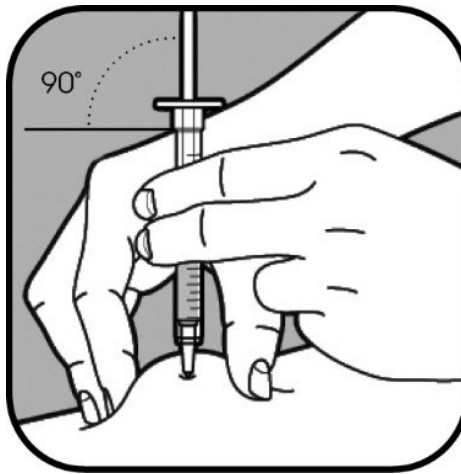
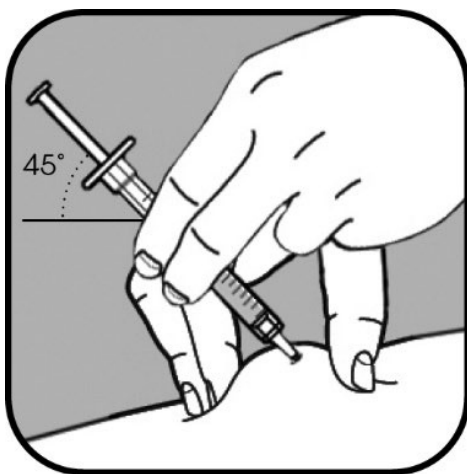
Отстранете капачката на малката игла, като я издърпате.

Захванете кожата здраво между палеца и пръстите си, така че захванатият участък да е с ширина около 5 cm.

Хванете спринцовката между палеца и показалеца на доминантната Ви ръка.

Иглата трябва да се въведе в кожата под ъгъл 45° или 90°.

Вашият медицински специалист ще Ви покаже какъв ъгъл да използвате.

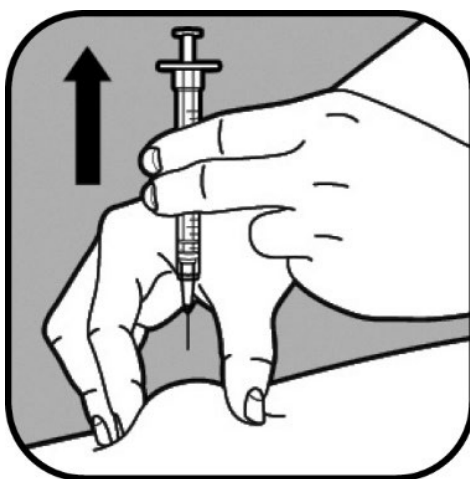


С бързо, рязко движение въведете иглата в захванатата кожа. Не натискайте буталото, когато въвеждате иглата.



Когато иглата е въведена, не я мърдайте.

Продължавайте да държите захванатата кожа. Бавно, за не повече от 30 секунди, натиснете буталото в спринцовката, докато спринцовката се изпразни.



След като сте приложили цялата доза, внимателно издърпайте спринцовката, за да я извадите.

Пуснете захванатата кожа. Притиснете мястото на инжектиране с памук или марлен тампон за няколко секунди, за да спре кръвенето. Ако е необходимо, поставете лейкопласт.

Не търкайте мястото на инжектиране.

За да избегнете нараняване, не поставяйте обратно капачката върху малката игла. Поставете непокритата с капачка игла в контейнера за изхвърляне на остри предмети.

Стъпка 5. След всяка инжекция

Поставете използваните игли, капачки и спринцовки в контейнера за изхвърляне на остри предмети; флаконите трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания.

Не изхвърляйте игли или спринцовки с домашните отпадъци.

Не запазвайте флакони с остатъчно лекарство за бъдеща употреба и не ги преотстъпвайте на други хора.

Когато Вашият контейнер за остри предмети е почти пълен, трябва да следвате местните указания, за да поискате друг контейнер, и да го изхвърлите по правилен начин.

Напомняне: Ако поставяте повече от една инжекция, повторете стъпки 2-5 за всяка инжекция. Използвайте нови материали за всяка инжекция.

Отбележете датата на инжекцията и всички области, в които сте инжектирали, за да използвате други места за следващата инжекция.

Видеоклип, показващ как да пригответе и направите инжекцията, е наличен на следния линк:
www.myinject.eu

Листовка: информация за потребителя

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

бурозумаб (burosumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CRYSVITA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CRYSVITA
3. Как да използвате CRYSVITA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CRYSVITA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CRYSVITA и за какво се използва

Какво представлява CRYSVITA

CRYSVITA съдържа активното вещество бурозумаб. Това е вид лекарство, наречено човешко моноклонално антитяло.

За какво се използва CRYSVITA

CRYSVITA се използва за лечение на X-свързана хипофосфатемия (XLH). Използва се при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години и при възрастни.

CRYSVITA се използва при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години и при възрастни за лечение на тумор-индуцирана остеомаляция (ТЮ), при които туморът, причиняващ заболяването, не може да бъде успешно отстранен или открит.

Какво представлява X-свързаната хипофосфатемия (XLH)

X-свързаната хипофосфатемия (XLH) е генетично заболяване.

- Хората с XLH имат по-високи нива на хормон, наречен фибробластен растежен фактор 23 (FGF23).
- FGF23 понижава количеството на фосфатите в кръвта.
- Ниското ниво на фосфати може да доведе до:
 - неспособност на костите да се втвърдяват правилно, а при деца и юноши, да растат правилно
 - болка и скованост в костите и ставите.

Какво представлява тумор-индуцираната остеомаляция (ТЮ)

- Хората с ТЮ имат по-високи нива на хормон, наречен FGF23, образуван от някои видове тумори.
- FGF23 понижава количеството на фосфатите в кръвта.

- Ниското ниво на фосфати може да доведе до омекване на костите, мускулна слабост, умора, болка в костите и счупвания на кости.

Как действа CRYSVITA

CRYSVITA се свързва с FGF23 в кръвта, което спира действието на FGF23 и повишава нивата на фосфатите, така че да могат да се достигнат нормалните нива на фосфати.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CRYSVITA

Не използвайте CRYSVITA, ако

- сте алергични към буроумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- приемате някакви фосфатни добавки или определени добавки с витамин D (които съдържат така наречения активен витамин D, например калцитриол)
- вече имате високо ниво на фосфати в кръвта (хиперфосфатемия)
- имате тежко бъбречно заболяване или бъбречна недостатъчност.

Алергични реакции

Спрете да приемате CRYSVITA и се свържете незабавно с Вашия лекар, ако получите някои от следните нежелани реакции, тъй като те могат да са признаци на алергична реакция:

- обрив и сърбеж по цялото тяло
- тежък оток на клепачите, устата или устните (ангиоедем)
- задъхване
- ускорен пулс
- изпотяване.

Не приемайте CRYSVITA, ако някое от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да използвате CRYSVITA.

Предупреждения и предпазни мерки

Кожни реакции

Възможно е да получите кожни реакции на мястото, където се прави инжекцията, вижте точка 4 за повече информация. Ако тези реакции са тежки, информирайте Вашия лекар.

Изследвания

Вашият лекар ще провери нивата на фосфатите и калция в кръвта и урината Ви и може също да направи ултразвуково изследване на бъбреците по време на лечението, за да се намали рискът от хиперфосфатемия (твърде много фосфат в кръвта) и ектопична минерализация (отлагане на калций в някои тъкани, например бъбреците). Периодично ще бъде проверявано и нивото на паратиреоидния Ви хормон в серума.

Деца под 1 година

CRYSVITA не трябва да се прилага на деца под 1-годишна възраст, тъй като безопасността и ефектите на лекарството не са проучени в тази възрастова група.

Други лекарства и CRYSVITA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте CRYSVITA и информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- фосфатни добавки
- определени добавки с витамин D (които съдържат така наречения активен витамин D, например калцитриол). Има някои добавки с витамин D, които можете да продължите да приемате или да започнете да използвате, и Вашият лекар ще Ви посъветва кои са те.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете CRYSVITA:

- ако приемате лекарства, които действат по същия начин както калция в организма (калциеви миметици). Ако се използват заедно, те могат да намалят нивото на калция в кръвта.
- ако сте пациент с ТЮ и Ви предстои лечение за тумора (т.е. лъчелечение или хирургично отстраняване). В такъв случай лечението с CRYSVITA ще започне след като приключи лечението на тумора и ако нивата на серумния фосфат са ниски.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство, тъй като не е известно дали CRYSVITA ще засегне бебето.

CRYSVITA не се препоръчва по време на бременност.

Ако сте в състояние да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция (контрол на раждаемостта), докато използвате CRYSVITA. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Не е известно дали CRYSVITA преминава в кърмата и риск за новородените или кърмачетата не може да се изключи. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Шофиране, каране на велосипед и работа с машини

Възможно е CRYSVITA да причини замаяване и да повлияе Вашата способност да карате велосипед, да използвате инструменти или машини или да шофирате. Ако смятате, че лекарството може да Ви е повлияло, не карайте велосипед, не използвайте инструменти или машини, не шофирайте и информирайте Вашия лекар.

CRYSVITA съдържа сорбитол

CRYSVITA 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка: Това лекарство съдържа 15,30 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка.

CRYSVITA 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка: Това лекарство съдържа 30,61 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка.

CRYSVITA 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка: Това лекарство съдържа 45,91 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка.

3. Как да използвате CRYSVITA

CRYSVITA трябва да се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно приложение) в мишницата (горната част на ръката), корема, седалището или бедрото. Това лекарство може да Ви бъде прилагано от медицински специалист или като алтернативна възможност Вашият лекар може да препоръча Вие сами или обгрижващото Ви лице да инжектирате CRYSVITA. Ако Ви бъде предложено да поставяте инжекциите сами, медицински специалист ще Ви обучи, за да покаже на Вас или обгрижващото Ви лице правилния начин за използване на CRYSVITA преди първото самостоятелно инжектиране.

Първото самостоятелно инжектиране след започване на лечението, както и след всяка промяна на дозата, трябва да се извършва в присъствие на медицинския специалист. Точка с подробни „Указания за употреба“ на предварително напълнената спринцовка е включена в края на тази листовка. Спазвайте внимателно тези указания, когато инжектирате CRYSVITA на себе си или на детето си.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Какво количество CRYSVITA ще Ви бъде необходимо

Дозата се определя според телесното тегло. Вашият лекар ще определи точната доза за Вас.

Доза при XLH и TIO

Вашата доза CRYSVITA ще трябва да се инжектира:

- на всеки две седмици при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години
- на всеки четири седмици при възрастни.

Вашият лекар ще проверява, за да е сигурен, че Вие получавате подходящата доза, и може да промени дозата или честотата на прилагане, ако е необходимо.

Максимална доза за пациенти с XLH

Максималната доза, която ще Ви бъде приложена за лечение на XLH, е 90 mg.

Максимална доза за пациенти с TIO

Максималната доза, която ще Ви бъде приложена за лечение на TIO

- за деца на възраст 1 до 12 години е 90 mg
- за юноши на възраст 13 до 17 години и за възрастни е 180 mg.

Пациенти с TIO

Ако сте пациент с TIO, нуждаещ се от лечение на подлежащия тумор (лъчелечение или хирургично отстраняване), лечението с CRYSVITA ще бъде спряно от Вашия лекар. След като завърши лечението на тумора, Вашият лекар ще провери нивата на фосфати и ще поднови лечението с CRYSVITA, ако нивата на фосфатите в серума Ви са ниски.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза CRYSVITA

Ако смятате, че Ви е приложена повече от необходимата доза CRYSVITA, незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако сте пропуснали доза CRYSVITA

Ако бъде пропусната доза, незабавно говорете с Вашия лекар. Пропуснатата доза трябва да бъде приложена при първа възможност и Вашият лекар ще определи последващите дози в съответствие с това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции при деца и юноши с XLH

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 деца и юноши)

- зъбен абсцес (инфекция)
- кашлица
- главоболие
- замайване
- повръщане
- гадене
- диария
- запек
- зъбен кариес
- обрив

- болка в мускулите (миалгия), ръцете и стъпалата
- реакции там, където е поставена инжекцията, които може да включват:
 - зачервяване или обрив
 - болка или сърбеж
 - оток
 - кървене или образуване на синини

Тези реакции на мястото на инжектиране обикновено са леки, възникват в рамките на един ден след инжекцията и обикновено се подобряват за около 1 до 3 дни.

- висока температура
- ниско ниво на витамин D в кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- повишени фосфати в кръвта

Нежелани реакции при деца и юноши с TIO

Нежеланите реакции при деца и юноши са неизвестни, тъй като не са провеждани клинични проучвания.

Нежелани реакции при възрастни с XLN и TIO

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 възрастни)

- зъбен абсцес (инфекция)
- главоболие
- замайване
- синдром на неспокойните крака (неустойчиво желание да движите краката си, за да спрете усещане в краката си за дискомфорт, болка или странни усещания, особено преди сън или нощно време)
- запек
- болка в гърба
- мускулни спазми
- реакции на мястото на инжектиране, които може да включват болка или оток
- ниско ниво на витамин D в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 възрастни)

- обрив
- повишени фосфати в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CRYSVITA

Съхранявайте CRYSVITA на място, недостъпно за деца.

Не използвайте CRYSVITA след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“ и върху етикета след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте CRYSVITA, ако съдържа видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Ако сами инжектирате лекарството, вижте в стъпка 4 от „Указания за употреба“ в края на листовката за указания как да изхвърляте неизползваните лекарства и материали. Ако имате въпроси за това как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате, попитайте Вашия медицински специалист или фармацевт.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CRYSVITA

Активното вещество е бурозумаб.

10 mg предварително напълнена спринцовка:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 10 mg бурозумаб в 0,33 ml разтвор.

20 mg предварително напълнена спринцовка:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg бурозумаб в 0,67 ml разтвор.

30 mg предварително напълнена спринцовка:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 mg бурозумаб в 1 ml разтвор.

Другите съставки са L-хистидин, D-сорбитол (Е 420), полисорбат 80, L-метионин, хлороводородна киселина 10%, и вода за инжекции. (Вижте „CRYSVITA съдържа сорбитол“ в точка 2 за повече информация).

Как изглежда CRYSVITA и какво съдържа опаковката

CRYSVITA се предлага като бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълто-кафяв инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка. Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка.

Различните количества на активното вещество в дозова единица от лекарствения продукт могат да се разпознаят по различния цвят на стъблото на буталото: 10 mg (синьо), 20 mg (червено) и 30 mg (зелено).

Притежател на разрешението за употреба

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия
medinfo@kyowakirin.com

Производител

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Германия

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Следните указания за употреба са предназначени за:

- **самостоятелно прилагане**
- **прилагане от обгрижващо лице или медицински специалист**

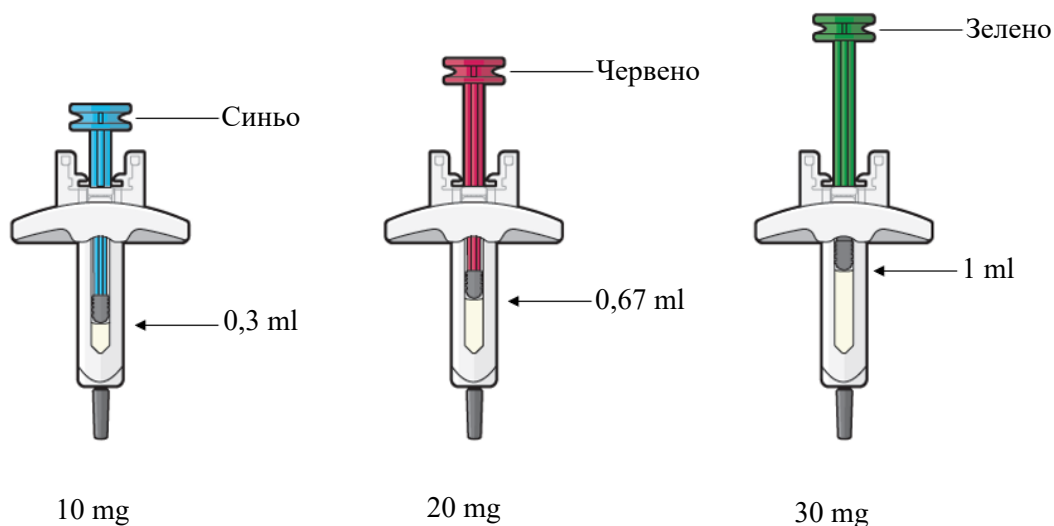
Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате CRYSVITA.

- Прилагайте това лекарство сами на себе си или на друг човек само ако Вашият лекар Ви е обяснил как да го правите.
- Трябва да прилагате това лекарство сами на себе си или на друг човек само след като сте били обучени за начина на инжектиране. Първото Ви самостоятелно инжектиране след започване на лечението, както и след всяка промяна на дозата, трябва да се извършва пред лекар, фармацевт или медицинска сестра (медицински специалист).
- Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият медицински специалист. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия медицински специалист.
- Вашият лекар ще предпише подходящата за Вас доза. Вашата доза се измерва в милиграми (mg).
- Вашият медицински специалист ще Ви обясни какво количество CRYSVITA да прилагате на себе си или на друг човек. Може да са необходими повече от една предварително напълнена спринцовка, за да се получи нужната доза.
- Ако Вашият медицински специалист Ви каже, че е необходима повече от една инжекция, за да получите нужната доза, трябва да повторите следващите по-долу Стъпки 2-4 за всяка инжекция.
- Използвайте нови материали за всяка инжекция.
- Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба. Винаги използвайте нова предварително напълнена спринцовка CRYSVITA за всяка инжекция, вижте стъпка 4 за това как да изхвърляте използваните спринцовки и други материали.
- Когато е възможно, използвайте различно място на инжектиране върху тялото за всяка инжекция.
- Когато прилагате CRYSVITA на малко дете, може да е добре да присъства и друго лице, което да Ви помага.
- Не използвайте CRYSVITA, ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство. Прекратете употребата на CRYSVITA, ако получите някаква алергична реакция по време на инжекцията или след нея, и се свържете веднага с Вашия медицински специалист. За повече информация вижте точка 2 в листовката.

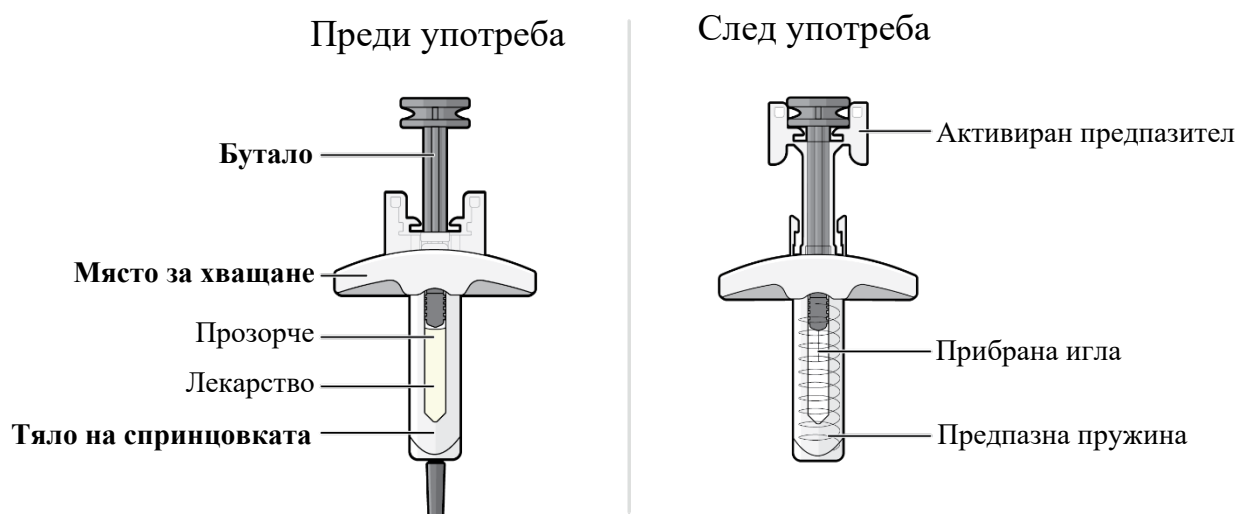
CRYSVITA е наличен в предварително напълнена спринцовка с три различни количества на активното вещество в дозова единица: 10 mg (синя), 20 mg (червена) и 30 mg (зелена).

Количеството течност в предварително напълнените спринцовки е различно според количеството на активното вещество в дозова единица. Спринцовките, които ще Ви бъдат приложени, ще зависят от предписаната Ви доза.

Тези указания са приложими и за трите количества на активното вещество.



Частите на предварително напълнената спринцовка CRYSVITA са показани по-долу:



Стъпка 1. Пригответе и прегледайте материалите

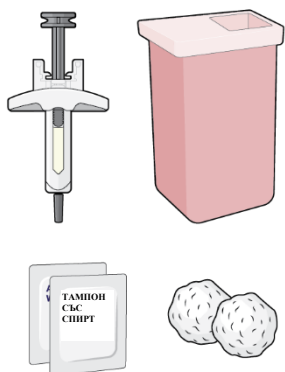
CRYSVITA трябва да се съхранява в хладилник преди употреба. Когато трябва да прилагате CRYSVITA на себе си или на друг човек, извадете от хладилника, но оставете в картонената опаковка. Поставете картонената опаковка върху чиста, равна повърхност. Проверете върху картонените опаковки на CRYSVITA количеството на активното вещество в дозова единица за всяка предварително напълнена спринцовка, която Ви е дадена. Уверете се, че имате правилния брой спринцовки с правилните количества на активното вещество в дозова единица за всяка предварително напълнена спринцовка в съответствие с дозата в милиграми (mg), както е указано от Вашия медицински специалист. Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия медицински специалист.

Оставете картонената кутия с предварително напълнените спринцовки да се затопли до стайна температура в продължение на **45 минути**. **Не** затопляйте предварително напълнените спринцовки по никакъв друг начин, например с гореща вода или в микровълнова фурна. **Не** поставяйте предварително напълнените спринцовки на пряка слънчева светлина.

След 45 минути отворете картонената опаковка и извадете пластмасовото гнездо. Леко хванете тялото на предварително напълнената спринцовка и я извадете от гнездото.

Не хващайте спринцовката за буталото или капачката на иглата.

Не докосвайте буталото и не сваляйте капачката на иглата, докато не сте готови да инжектирате.



Поставете всички необходими материали върху чиста равна повърхност. За всяка инжекция ще Ви бъдат необходими:

- CRYSVITA предварително напълнена спринцовка
- Тампони със спирт
- Контейнер за остри предмети
- Марлен компрес или парче памук

Свържете се с Вашия медицински специалист, ако не разполагате с тези материали.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако капачката на иглата липсва или не е прикрепена добре.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е пукната или счупена.

Проверете количеството на активното вещество в дозова единица върху етикета на всяка предварително напълнената спринцовка.

Проверете срока на годност (указан след EXP) върху етикета на всяка предварително напълнена спринцовка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е с изтекъл срок на годност.

Огледайте течността в предварително напълнената спринцовка. **Не** разклащайте.

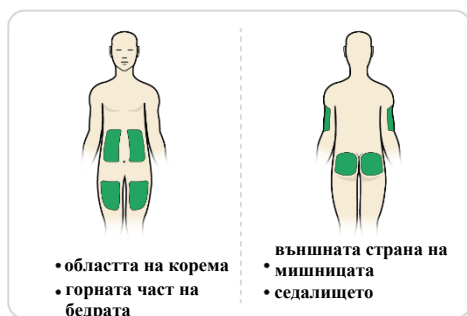
CRYSVITA трябва да бъде бистра до леко опалесцентна, безцветна до бледожълто-кафява течност.

Бележка: Нормално е лекарството да съдържа въздушни мехурчета. Те няма да Ви навредят или да повлияят на дозата.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е с променен цвят, мътна или съдържа частици.

Измийте добре ръцете си със сапун и вода, преди да преминете към Стъпка 2.

Стъпка 2. Подгответе мястото на инжектиране



Инжекцията трябва да се направи в мастната тъкан непосредствено под кожата. Трябва да изберете място за инжекцията. Ако сами си прилагате инжекцията, подходящи места са:

- областта на корема, горната част на бедрата

Ако прилагате инжекцията на друг, подходящи места са:

- областта на корема, горната част на бедрата, външната страна на мишницата (т.е. горната част на ръката), седалището

Не инжектирайте в:

- област, която е възпалена, зачервена, насинена или където кожата е наранена
- област, която е със стрии или белези (включително от изгаряне)
- директно в венка или в областта около венка



Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, и оставете да изсъхне.

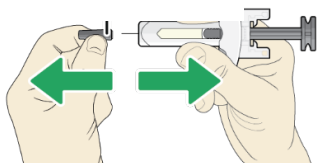
Не докосвайте и не духайте върху почистеното място на инжектиране.

Ако поставяте повече от една инжекция, използвайте **различно** място за всяка инжекция. Почистете всяко място на инжектиране с нов тампон, напоен със спирт, и оставете кожата да изсъхне.

CRYSVITA трябва да се инжектира, когато кожата е чиста и суха.

Стъпка 3. Инжектирайте CRYSVITA

Капачка на иглата



Хванете **тялото на спринцовката** с едната ръка и **насочете капачката на иглата далеч от себе си**.

Изтеглете **капачката на иглата право напред** с другата ръка.

Не извивайте капачката на иглата.

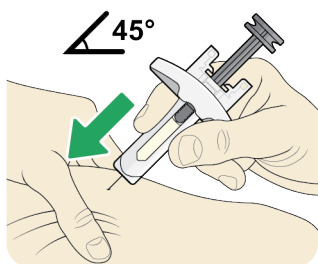
Изхвърлете капачката на иглата в одобрен контейнер за остри предмети.

- **Не** докосвайте иглата или буталото.
- **Не** позволявайте иглата да докосне някоя повърхност, след като капачката е свалена.
- **Не** използвайте спринцовката, ако я изпуснете, след като сте свалили капачката или ако иглата Ви се струва повредена.

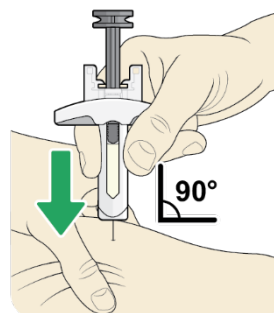
Място на инжектиране



Без да докосвате почистеното място на инжектиране, захванете здраво околната кожа между палеца и пръстите си, така че захванатият участък да е с ширина около 5 cm.



ИЛИ



Хванете спринцовката с палеца и показалеца на доминиращата си ръка.

Иглата трябва да се въведе в кожата **под ъгъл 45° или 90°**.

Вашият медицински специалист ще Ви каже какъв ъгъл да използвате.

С бързо рязко движение въведете иглата в захванатата кожа.

Не натискайте буталото, когато въвеждате иглата.



Когато иглата е въведена, не я мърдайте.

Продължавайте да държите захванатата кожа. Хванете **мястото за хващане** с пръстите на едната ръка и **бавно и плавно натиснете** докрай **буталото**, докато спринцовката се изпразни.

Не изваждайте все още иглата.

След като приложите цялата доза, **задръжте спринцовката под същия ъгъл на инжектиране**, и я отстранете, като внимателно я издърпате.

Не накланяйте спринцовката, докато я изваждате.

Не разтривайте мястото на инжектиране.

Пуснете захванатата кожа.



Пуснете буталото. Предпазителят ще се активира и ще покрие иглата.

За да избегнете нараняване, **не** поставяйте обратно капачката върху иглата.

Не докосвайте непокрита игла.

Ако има кръвене, притиснете мястото на инжектиране с памук или марлен тампон за няколко секунди.

Стъпка 4. След всяка инжекция

Поставете използваните капачки и спринцовки в контейнера за изхвърляне на остри предмети. **Не** изхвърляйте спринцовки с домашните отпадъци.

Когато Вашият контейнер за остри предмети е почти пълен, трябва да следвате местните указания, за да поискате друг контейнер, и да го изхвърлите по правилен начин.

Напомняне: Ако поставяте повече от една инжекция, повторете стъпки 2-4 за всяка инжекция. Използвайте нови материали за всяка инжекция.

Отбележете датата на инжекцията и всички области, в които сте инжектирали, за да използвате други места за следващата инжекция.