

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos

CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos

CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos

Yksi injektio­pullo sisältää 10 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos

Yksi injektio­pullo sisältää 20 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos

Yksi injektio­pullo sisältää 30 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mg burosumabia 0,33 ml:ssa liuosta.

CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg burosumabia 0,67 ml:ssa liuosta.

CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

Burosumabi on fibroblastikasvutekijä 23:n (FGF23) rekombinantti ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla käyttämällä kiinanhamsterin munasarjan (CHO) nisäkässoluviljelmää.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektio­pullo sisältää 45,91 mg sorbitolia.

Yksi 10 mg esitäytetty ruisku sisältää 15,30 mg sorbitolia.

Yksi 20 mg esitäytetty ruisku sisältää 30,61 mg sorbitolia.

Yksi 30 mg esitäytetty ruisku sisältää 45,91 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalean kellanruskea liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CRYSVITA on tarkoitettu X-kromosomaalisen hypofosfatemian hoitoon 1 kuukauden – 1 vuoden ikäisille imeväisille, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia (ks. kohta 5.1), 1–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, joiden luustosairaudesta on röntgenologista näyttöä, ja aikuisille.

CRYSVITA on tarkoitettu FGF23:een liittyvän hypofosfatemian hoitoon tuumoriosteomalasiassa, johon liittyy fosfaturisia mesenkymaalisia kasvaimia, joita ei voi kuratiivisesti resektoida tai lokalisoida 1–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ja aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee aloittaa lääkäri, joka on perehtynyt metabolisten luustosairauksien hoitoon.

Annostus

Kaikenikäiset ja kaikki käyttöaiheet

Suun kautta otettavien fosfaattianalogien ja aktiivisten D-vitamiinianalogien (esim. kalsitriolin) käyttö on lopetettava 1 viikko ennen hoidon aloitusta. Burosumabi lisää aktiivista D-vitamiinisynteesiä (ks. kohta 5.1), joten potilaiden inaktiivisella D-vitamiinilla toteutetun korvaushoidon tai ravintolisän tarve on arvioitava. D-vitamiinikorvaushoito tai inaktiivisten muotojen täydentävä anto voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa paikallisten suositusten mukaisesti yhdistettynä seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien seurantaan. Hoitoa aloitettaessa seerumin fosfaatin paastotason tulee olla iänmukaisen viitealueen alapuolella (ks. kohta 4.3).

Seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ennen hoidon aloittamista ja 1–2 viikkoa hoidon aloittamisen ja annosmuutosten jälkeen. Seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti myös hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

X-kromosomaalinen hypofosfatemia

Annostus 1 kuukauden – alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia

Ennen hoidon aloittamista hypofosfatemia on varmistettava tarkistamalla, että seerumin fosfaatin paastopitoisuus on ikävakioidun viitealueen alarajan alapuolella.

Suosittelun aloitusannos 1 kuukauden – alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille on 0,4 mg kehon painokiloa kohden 2 viikon välein annettuna. Annokset tulee pyöristää lähimpään 1 mg:aan.

Hoidon aloittamisen ja annoksen muuttamisen jälkeen seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 2 viikon välein 6 viikon ajan ja 4 viikon välein seuraavien 2 kuukauden ajan sekä tämän jälkeen tarpeen mukaan (ks. myös kohta 4.2 Kaikenikäiset ja kaikki käyttöaiheet). Seerumin fosfaattipitoisuuden mittaamiseksi otettavat verinäytteet on aina otettava noin 2 viikkoa annoksen saamisen jälkeen. Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisella viitealueella, hoitoa jatketaan samalla annoksella.

Annoksen suurentaminen

Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisen viitealueen alapuolella, annosta voidaan suurentaa asteittain 0,2–0,4 mg/kg kerrallaan enintään annokseen 0,8 mg/kg. Burosumabiannosta ei saa suurentaa useammin kuin 4 viikon välein.

Annoksen pienentäminen

Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisen viitealueen yläpuolella, seuraava annos on jätettävä väliin ja seerumin fosfaatin paastopitoisuus mitattava uudelleen 2 viikon kuluttua. Potilaan seerumin fosfaatin paastopitoisuuden tulee olla iänmukaisen viitealueen alapuolella, jotta burosumabihoito voidaan aloittaa uudelleen puolella aiemmasta annoksesta, edellä kuvatulla tavalla pyöristäen. Jos pitoisuus on edelleen viitealueen alapuolella ensimmäisen uudelleen aloittamisen yhteydessä annetun annoksen jälkeen, annosta voidaan suurentaa kohdassa 'Annoksen suurentaminen' (edellä) kuvatulla tavalla.

Annoksen muuttaminen potilaan täyttäessä 6 kuukautta

6 kuukauden iästä alkaen noudatetaan alla annettuja annostusohjeita, jos potilaan annosta on suurennettava.

Annostus 6 kuukauden – alle 1 vuoden ikäisille imeväisille, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia

Ennen hoidon aloittamista hypofosfatemia on varmistettava tarkistamalla, että seerumin fosfaatin paastopitoisuus on ikävakioidun viitealueen alarajan alapuolella.

Suosittelut aloitusannos 6 kuukauden – alle 1 vuoden ikäisille imeväisille on 0,8 mg kehon painokiloa kohden 2 viikon välein annettuna. Annokset tulee pyöristää lähimpään 1 mg:aan.

Hoidon aloittamisen ja annoksen muuttamisen jälkeen seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 2 viikon välein 6 viikon ajan ja 4 viikon välein seuraavien 2 kuukauden ajan sekä tämän jälkeen tarpeen mukaan (ks. myös kohta 4.2 Kaikenikäiset ja kaikki käyttöaiheet). Seerumin fosfaattipitoisuuden mittaamiseksi otettavat verinäytteet on aina otettava noin 2 viikkoa annoksen saamisen jälkeen. Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisella viitealueella, hoitoa jatketaan samalla annoksella.

Annoksen suurentaminen

Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisen viitealueen alapuolella, annosta voidaan suurentaa asteittain 0,4 mg/kg kerrallaan enintään annokseen 2,0 mg/kg. Burosumabiannosta ei saa suurentaa useammin kuin 4 viikon välein.

Annoksen pienentäminen

Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisen viitealueen yläpuolella, seuraava annos on jätettävä väliin ja seerumin fosfaatin paastopitoisuus mitattava uudelleen 2 viikon kuluttua. Potilaan seerumin fosfaatin paastopitoisuuden tulee olla iänmukaisen viitealueen alapuolella, jotta burosumabihoito voidaan aloittaa uudelleen puolella aiemmasta annoksesta, edellä kuvatulla tavalla pyöristäen. Jos pitoisuus on edelleen viitealueen alapuolella ensimmäisen uudelleen aloittamisen yhteydessä annetun annoksen jälkeen, annosta voidaan suurentaa kohdassa Annoksen suurentaminen (edellä) kuvatulla tavalla.

Annoksen muuttaminen potilaan täyttäessä 1 vuoden

1 vuoden iästä alkaen noudatetaan alla annettuja annostusohjeita, jos potilaan annosta on suurennettava.

Annostus 1–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia

Suosittelut aloitusannos 1–17-vuotiaille lapsille ja nuorille on 0,8 mg kehon painokiloa kohden 2 viikon välein annettuna. Annokset tulee pyöristää lähimpään 10 mg:aan. Enimmäisannos on 90 mg.

Burosumabihoidon aloituksen jälkeen seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 2 viikon välein ensimmäisenä hoitokuukautena, 4 viikon välein seuraavien 2 kuukauden ajan sekä tämän jälkeen

tarpeen mukaan. Seerumin fosfaattipitoisuuden mittaamiseksi otettavat verinäytteet on otettava aina noin 2 viikkoa annoksen saamisen jälkeen. Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisella viitealueella, hoitoa jatketaan samalla annoksella.

Annoksen suurentaminen

Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisen viitealueen alapuolella, annosta voidaan suurentaa asteittain 0,4 mg/kg kerrallaan enintään annokseen 2,0 mg/kg (enimmäisannos 90 mg). Seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 4 viikon kuluttua annosmuutoksesta (ks. myös kohta 4.2 Kaikenikäiset ja kaikki käyttöaiheet). Burosumabiannosta ei saa muuttaa useammin kuin 4 viikon välein.

Annoksen pienentäminen

Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisen viitealueen yläpuolella, seuraava annos on jätettävä väliin ja seerumin fosfaatin paastopitoisuus mitattava uudelleen 2 viikon kuluttua. Potilaan seerumin fosfaatin paastopitoisuuden tulee olla iänmukaisen viitealueen alapuolella, jotta burosumabihoito voidaan aloittaa uudelleen puolella aiemmasta annoksesta, edellä kuvatulla tavalla pyöristäen. Jos pitoisuus on edelleen viitealueen alapuolella ensimmäisen uudelleen aloittamisen yhteydessä annetun annoksen jälkeen, annosta voidaan suurentaa kohdassa Annoksen suurentaminen (edellä) kuvatulla tavalla.

Annoksen muuttaminen potilaan täyttäessä 18 vuotta

1 kuukauden – 17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa noudatetaan edellä annettuja annostusohjeita. Potilaan täyttäessä 18 vuotta annostus vaihdetaan aikuisten annokseksi ja hoito-ohjelmaksi, jotka on kuvattu alla.

Annostus aikuisille, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia

Suositeltu aloitusannos aikuisille on 1,0 mg kehon painokiloa kohden 4 viikon välein annettuna. Annokset tulee pyöristää lähimpään 10 mg:aan. Enimmäisannos on 90 mg.

Burosumabihoidon aloituksen jälkeen seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 2 viikon välein ensimmäisenä hoitokuukautena, 4 viikon välein seuraavien 2 kuukauden ajan sekä tämän jälkeen tarpeen mukaan. Seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 2 viikon kuluttua edellisestä burosumabiannoksesta. Jos seerumin fosfaattipitoisuus on viitealueella, hoitoa jatketaan samalla annoksella.

Annoksen pienentäminen

Jos seerumin fosfaattipitoisuus on viitealueen yläpuolella, seuraava annos on jätettävä väliin ja seerumin fosfaattipitoisuus mitattava uudelleen 2 viikon kuluessa. Potilaan seerumin fosfaattipitoisuuden tulee olla viitealueen alapuolella, jotta burosumabihoito voidaan aloittaa uudelleen. Kun seerumin fosfaattipitoisuus on viitealueen alapuolella, hoito voidaan aloittaa uudelleen puolella alkuperäisestä aloitusannoksesta 4 viikon välein. Enimmäisannos on tällöin 40 mg. Seerumin fosfaattipitoisuus on mitattava uudelleen 2 viikon kuluttua jokaisesta annosmuutoksesta.

Jos pitoisuus on edelleen viitealueen alapuolella ensimmäisen uudelleen aloittamisen yhteydessä annetun annoksen jälkeen, annosta voidaan suurentaa lääkärin harkinnan perusteella enintään 1,0 mg:n/kg suurennuksin, pyöristettynä lähimpään 10 mg:aan (annettava [kokonais]annos on enintään 90 mg), 4 viikon välein annettuna. Seerumin fosfaattipitoisuus on mitattava uudelleen 2 viikon kuluttua annosmuutoksesta.

Tuumoriosteomalasia

Annostus 1–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on tuumoriosteomalasia, on määritetty farmakokineettisellä mallintamisella ja simulaatiolla (ks. kohta 5.2)

Annostus 1–12-vuotiaille lapsille, joilla on tuumoriosteomalasia

Suositeltava aloitusannos 1–12-vuotiaille lapsille on 0,4 mg kehon painokiloa kohden 2 viikon välein annettuna. Annokset tulee pyöristää lähimpään 10 mg:aan. Enimmäisannos on 90 mg.

Annoksen suurentaminen

Jos seerumin fosfaattipitoisuus on iänmukaisen viitealueen alapuolella, annosta voidaan suurentaa asteittain. Annoksia tulee suurentaa seuraavasti: aluksi 0,6 mg/kg:lla ja tämän jälkeen suurennukset ovat potilaan hoitovasteesta riippuen 0,5 mg/kg (2,0 mg/kg:n enimmäisannokseen asti) pyöristäen määrää edellä kuvatulla tavalla enintään 90 mg:n enimmäisannokseen asti kahden viikon välein. Seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 4 viikon kuluttua annosmuutoksesta. Burosumabiannosta ei saa muuttaa useammin kuin 4 viikon välein.

Annustus 13–17-vuotiailla nuorilla, joilla on tuumoriosteomalasia

Suosittelava aloitusannos 13–17-vuotiaille nuorille on 0,3 mg kehon painokiloa kohden 2 viikon välein annettuna. Annokset tulee pyöristää lähimpään 10 mg:aan. Enimmäisannos on 180 mg.

Annoksen suurentaminen

Jos seerumin fosfaattipitoisuus on iänmukaisen viitealueen alapuolella, annosta voidaan suurentaa asteittain. Annoksia tulee suurentaa seuraavasti: aluksi 0,3 mg/kg:lla ja tämän jälkeen suurennukset ovat 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (annoksen suurentamisen aste riippuu potilaan seerumin fosfaattipitoisuuden vasteesta hoitoon) pyöristäen määrää edellä kuvatulla tavalla 2,0 mg/kg:n enimmäisannokseen (enimmäisannos 180 mg) kahden viikon välein. Seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 4 viikon kuluttua annosmuutoksesta. Burosumabiannosta ei saa muuttaa useammin kuin 4 viikon välein.

Annustus 1–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on tuumoriosteomalasia

Seerumin fosfaatin paastopitoisuutta on seurattava asianmukaisesti burosumabihoidon aikana, mukaan lukien mahdollisen annoksen muuttamisen jälkeen, sen varmistamiseksi, että se pysyy iänmukaisen viitealueen sisällä. Seerumin fosfaattipitoisuuden mittaamiseksi otettavat verinäytteet on otettava aina noin 2 viikkoa annoksen saamisen jälkeen.

Burosumabihoidon aloituksen jälkeen seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 2 viikon välein ensimmäisenä hoitokuukautena, 4 viikon välein seuraavien 2 kuukauden ajan sekä tämän jälkeen tarpeen mukaan. Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on iänmukaisella viitealueella, sama annos on säilytettävä. Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus ei ole viitealueen sisällä, annoksen muuttaminen (annoksen suurentaminen/pienentäminen) voi olla tarpeen (ks. jäljempänä). Seerumin fosfaatin paastopitoisuus on mitattava 4 viikon kuluttua jokaisesta annosmuutoksesta. Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus on viitealueella uusintamittauksen kohdalla, uuden annoksen käyttöä jatketaan. Muussa tapauksessa on harkittava annoksen edelleen muuttamista.

Annoksen pienentäminen

Jos seerumin fosfaattipitoisuus on iänmukaisen viitealueen yläpuolella, seuraava annos on jätettävä väliin ja seerumin fosfaatin paastopitoisuus on mitattava uudelleen 2 viikon kuluttua. Seerumin fosfaattipitoisuuden tulee olla iänmukaisen viitealueen alapuolella, jotta hoito voidaan aloittaa uudelleen puolella aiemmasta annoksesta pyöristäen määrää edellä kuvatulla tavalla. Seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 4 viikon kuluttua annosmuutoksesta. Jos pitoisuus on iänmukaisen viitealueen alapuolella uudelleen aloitetun annoksen jälkeen, annosta voidaan muuttaa edelleen.

Annoksen muuttaminen potilaan täyttäessä 18 vuotta

Potilaan täyttäessä 18 vuotta annostus vaihdetaan aikuisten annokseksi ja hoito-ohjelmaksi, jotka on kuvattu alla.

Annostelu aikuisilla, joilla on tuumoriosteomalasia

Suosittelu aloitusannos aikuisille on 0,3 mg kehon painokiloa kohden 4 viikon välein annettuna. Annokset tulee pyöristää lähimpään 10 mg:aan.

Burosumabihoidon aloituksen jälkeen seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 4 viikon välein, 2 viikon kuluttua jokaisen annoksen jälkeen ensimmäisten 3 hoitokuukauden ajan sekä tämän jälkeen tarpeen mukaan. Jos seerumin fosfaattipitoisuus on viitealueella, hoitoa jatketaan samalla annoksella.

Annoksen suurentaminen

Jos seerumin fosfaattipitoisuus on viitealueen alapuolella, annosta voidaan suurentaa asteittain. Annoksia on suurennettava seuraavasti: aluksi 0,3 mg/kg:lla ja tämän jälkeen suurennukset ovat 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (annos riippuu potilaan vasteesta hoitoon) 2,0 mg/kg:n enimmäisannokseen asti (enimmäisannos 180 mg) neljän viikon välein. Seerumin fosfaatin paastopitoisuus tulee mitata 2 viikkoa annoksen muuttamisen jälkeen.

Potilaille, joiden seerumin fosfaattipitoisuus on edelleen viitealueen alapuolella siitä huolimatta, että enimmäisannos on annettu 4 viikon välein, aikaisempi annos voidaan jakaa ja antaa 2 viikon välein asteittain suurentaen tarvittaessa edellä kuvatulla tavalla 2,0 mg/kg:n enimmäisannokseen asti 2 viikon välein (enimmäisannos 180 mg).

Annoksen pienentäminen

Jos seerumin fosfaattipitoisuus on viitealueen yläpuolella, seuraava annos on jätettävä väliin ja seerumin fosfaatin paastopitoisuus on mitattava uudelleen 2 viikon päästä. Potilaan seerumin fosfaattipitoisuuden on oltava viitealueen alapuolella ennen burosumabin aloittamista uudelleen. Kun seerumin fosfaattipitoisuus on viitealueen alapuolella, hoito voidaan aloittaa uudelleen noin puolella aikaisemmasta annoksesta, joka annetaan

- 4 viikon välein (potilaille, joille annetaan annos 4 viikon välein ennen annostelun keskeyttämistä)
- 2 viikon välein (potilaille, joille annetaan annos 2 viikon välein ennen annostelun keskeyttämistä).

Seerumin fosfaattipitoisuus tulee mitata uudelleen 2 viikon kuluttua jokaisen annosmuutoksen jälkeen.

Jos pitoisuus on viitealueen alapuolella uudelleen aloitetun annoksen jälkeen, annosta voidaan muuttaa edelleen.

Annoksen keskeyttäminen pediatriassa ja aikuisilla potilailla, joilla on tuumoriosteomalasia

Jos potilaalle annetaan taustalla olevan tuumorin hoitoa (eli poisto leikkauksella tai sädehoito), burosumabihoito on keskeytettävä.

Kun taustalla olevan tuumorin hoito on saatu päätökseen, seerumin fosfaattipitoisuus on mitattava uudelleen ennen burosumabihoidon aloittamista uudelleen. Burosumabihoito on aloitettava uudelleen potilaan alkuperäisellä aloitusannoksella, jos seerumin fosfaattipitoisuus on normaalin viitealueen alapään alapuolella. Annosta pitää muuttaa edellä suositellulla tavalla, jotta seerumin fosfaattipitoisuus pysyy normaalilla viitealueella.

Kaikilla tuumoriosteomalasiapotilailla hoito on keskeytettävä, jos hoitavan lääkärin mielestä ei havaita merkityksellistä biokemiallisten tai kliinisten merkkiaineiden vasteisiin perustuvaa kohentumista annetusta enimmäisannoksesta huolimatta.

Kaikki potilaat

Ektooppisen mineralisaation riskin vähentämiseksi on suositeltavaa, että seerumin fosfaatin paastopitoisuuden tavoite on normaalin viitealueen alapäässä (ks. kohta 4.4).

Annoksen väliin jääminen

Hoidot voidaan tarvittaessa antaa myös aikataulun mukaista hoitopäivämäärää edeltävien tai sen jälkeisten 3 päivän aikana. Jos potilaan annos jää väliin, burosumabihoitoa tulee jatkaa määrättyllä annoksella mahdollisimman pian.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Burosumabia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

X-kromosomaalinen hypofosfatemia

Burosumabin turvallisuutta ja tehoa alle 4 kuukauden ikäisten, X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa.

Saatavilla olevien, < 12 kuukauden ikäisillä tutkittavilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen perusteella (ks. kohta 5.1) eliminaatio näyttää olevan suhteellisesti hitaampaa < 12 kuukauden ikäisillä pediatriassa potilailla verrattuna ≥ 12 kuukauden ikäisiin pediatriisiin potilaisiin (ks. kohta 5.2).

Yksityiskohtaiset tiedot tämän potilasryhmän aloitusannoksesta ja annoksen muuttamista ovat edellä.

Tuumoriosteomalasia

Burosumabin turvallisuutta ja tehoa tuumoriosteomalasiaa sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa.

Läkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaista potilaista on niukasti tietoa saatavilla.

Antotapa

Ihon alle.

Burosumabi pistetään olkavarteen, vatsaan, pakaraan tai reiteen.

Enimmäismäärä lääkevalmistetta injektioaluetta kohden on 1,5 ml. Jos potilaalle on tarpeen antaa enemmän kuin 1,5 ml tietyssä antopäivänä, kokonaismäärä lääkevalmistetta on jaettava ja pistettävä kahdelle tai useammalle eri alueelle. Injektioalueita tulee vuorotella, ja niitä on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten reaktioiden merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

Alle 10 mg:n annoksissa on käytettävä 10 mg/ml:n injektiopullon annostelun tarkkuuden varmistamiseksi.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet burosumabin käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

Osalle potilaista saattaa soveltua valmisteen anto itse tai hoitavan henkilön toimesta käyttämällä injektiopullon ja/tai esitäytettyä ruiskua. Kun annoksen säätämiseksi ei odoteta olevan välitöntä tarvetta, annon voi suorittaa henkilö, jolle on opetettu oikea injektiotekniikka. Hoidon aloituksen tai annosmuutoksen jälkeisen ensimmäisen itsenäisen annon on tapahduttava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilaan kliinistä seurantaa, mukaan lukien fosfaattipitoisuuksien seurantaa, on jatkettava tarpeen mukaan ja jäljempänä annettujen ohjeiden mukaisesti. Pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtainen potilaille tarkoitettu käyttöohje.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen anto suun kautta otettavien fosfaattianalogien tai aktiivisten D-vitamiinianalogien kanssa (ks. kohta 4.5).

Normaalin iänmukaisen viitealueen ylittävä seerumin fosfaatin paastopitoisuus hyperfosfatemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi potilaan sairauskertomukseen.

Ektooppinen mineralisaatio

Nefrokalsinoosina ilmenevää ektooppista mineralisaatiota on havaittu X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu suun kautta otettavilla fosfaattianalogeilla ja aktiivisilla D-vitamiinianalogeilla; tällaisten lääkevalmisteiden anto tulee lopettaa vähintään 1 viikko ennen burosumabihoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).

Seuranta nefrokalsinoosin merkkien ja oireiden varalta, esim. munuaisten kaikukuvauksen avulla, on suositeltavaa hoidon alussa ja 6 kuukauden välein ensimmäisten 12 hoitokuukauden ajan sekä tämän jälkeen vuosittain. Plasman alkalisen fosfataasin, kalsiumin, lisäkilpirauhashormonin ja kreatiniinin pitoisuuksia on suositeltavaa seurata 6 kuukauden välein (1 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla 3 kuukauden välein) tai tarpeen mukaan.

Virtsan kalsium- ja fosfaattipitoisuuksia on suositeltavaa seurata 3 kuukauden välein.

Hyperfosfatemia

Seerumin fosfaatin paastopitoisuutta tulee seurata hyperfosfatemian riskin vuoksi. Ektooppisen mineralisaation riskin vähentämiseksi on suositeltavaa, että seerumin fosfaatin paastopitoisuuden tavoite on normaalin iänmukaisen viitealueen alapäässä. Hoidon tilapäinen keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Aterian jälkeisen seerumin fosfaattipitoisuuden säännöllistä mittaamista suositellaan.

Hyperfosfatemian estämiseksi burosumabihoito on keskeytettävä potilailla, joilla on tuumoriosteomalasia ja joille annetaan hoitoa taustalla olevaan tuumoriin. Burosumabihoito tulee aloittaa uudelleen vain, jos potilaan seerumin fosfaattipitoisuus pysyy normaalin viitealueen alapään alapuolella (ks. kohta 4.2).

Hyperkalsemia ja lisäkilpirauhasen liikatoiminta

Seerumin kalsium- tai lisäkilpirauhashormonipitoisuuden kohoamista on raportoitu potilailla burosumabihoidon aikana. Tiettyt tekijät, kuten lisäkilpirauhasen liikatoiminta, pitkittynyt immobilisaatio, nestehukka, D-hypervitamiinoosi tai munuaisten vajaatoiminta, voivat lisätä hyperkalsemian riskiä. Erityisesti vaikeaa hyperkalsemiaa on raportoitu potilailla, joilla on tertiäärinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta. Seerumin kalsium- ja lisäkilpirauhashormonipitoisuutta on seurattava ennen burosumabihoitoa ja sen aikana (ks. kohta 4.2). Potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea hyperkalsemia ($> 3 \text{ mmol/l}$), ei pidä antaa burosumabia ennen kuin hyperkalsemia on riittävästi hoidossa.

Pistoskohdan reaktiot

Burosumabin anto saattaa aiheuttaa paikallisia pistoskohdan reaktioita. Jos potilas saa vaikean pistoskohdan reaktion (ks. kohta 4.8), anto on keskeytettävä ja reaktioon on annettava asianmukaista lääkärinhoitoa.

Yliherkkyys

Terapeuttisten proteiinien, kuten burosumabin, käyttöön saattaa liittyä yliherkkyysreaktioita. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu lieviä tai kohtalaisia yliherkkyysreaktioita (esim. ihottuma,

pistoskohdan ihottuma, ks. kohta 4.8). Vakavien yliherkkyysoireiden ilmaantuessa burosumabihoito on lopetettava ja reaktioon on annettava asianmukaista lääkärinhoitoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

CRYSVITA injektioneste, liuos, injektiopullot

Tämä lääkevalmiste sisältää 45,91 mg sorbitolia per injektiopullo, mikä vastaa 45,91 mg/ml. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä per injektiopullo, mikä vastaa 0,5 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Tämä lääkevalmiste sisältää 15,30 mg sorbitolia per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 45,91 mg/ml. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,165 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 0,5 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Tämä lääkevalmiste sisältää 30,61 mg sorbitolia per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 45,91 mg/ml. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,335 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 0,5 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Tämä lääkevalmiste sisältää 45,91 mg sorbitolia per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 45,91 mg/ml. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 0,5 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Burosumabin samanaikainen anto suun kautta otettavien fosfaattianalogien ja aktiivisten D-vitamiinianalogien kanssa on vasta-aiheista, sillä se saattaa lisätä hyperfosfatemian ja hyperkalsemian riskiä (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, kun burosumabia käytetään samanaikaisesti kalsimimeettisten lääkevalmisteiden kanssa (lääkeaineiden, jotka jäljittelevät kalsiumin vaikutusta kudoksiin aktivoimalla kalsiumreseptorin). Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista antoa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joten seerumin kalsiumpitoisuuksien tarkkaa seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä burosumabihoidon aikana ja vähintään 14 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja burosumabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Burosumabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö burosumabi ihmisillä äidinmaitoon. Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän äidinmaitoon ensimmäisten syntymän jälkeisten päivien aikana. Pitoisuudet muuttuvat pieniksi pian sen jälkeen. Tämän vuoksi imetetävään vastasyntyneeseen/ kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea tämän lyhyen jakson aikana. Sen jälkeen burosumabin käyttöä voidaan harkita vain, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia urosten sukupuolielimiin (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa kliinisiä tietoja burosumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Burosumabilla ei tehty erityisiä hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Burosumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta saattaa esiintyä burosumabin annon jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin (> 10 %) raportoidut lääkehaittavaikutukset pediatriasilla potilailla, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia, perustuen loppuun vietyihin pitkäaikaisiin tutkimuksiin, joissa burosumabin enimmäisaltistus oli 214 viikkoa (turvallisuuspopulaatiossa altistumisaika vaihteli), olivat: kuume (53 %), yskä (52 %), pistoskohdan reaktiot (48 %), päänsärky (43 %), oksentelu (43 %), raajakipu (38 %), hammasabsessi (36 %), D-vitamiinipitoisuuden laskeminen (28 %), ripuli (25 %), ihottuma (19 %), pahoinvointi (18 %), ummetus (14 %) ja hammaskaries (10 %).

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin (> 10 %) raportoidut lääkehaittavaikutukset aikuispotilailla, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia, tai aikuispotilailla, joilla on tuumoriosteomalasia, perustuen loppuun vietyihin pitkäaikaisiin tutkimuksiin, joissa burosumabin enimmäisaltistus oli 300 viikkoa (turvallisuuspopulaatiossa altistumisaika vaihteli), olivat: selkäkipu (30 %), injektiokohdan reaktio (29 %), päänsärky (28 %), hammasinfektio (28 %), D-vitamiinipitoisuuden laskeminen (28 %), lihaskouristukset (18 %), levottomien jalkojen oireyhtymä (16 %), huimaus (16 %) ja ummetus (13 %) (ks. kohta 4.4 sekä ”Valittujen haittavaikutusten kuvaus” jäljempänä).

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Haittavaikutusten esiintyvyydet luetellaan taulukossa 1 (X-kromosomaalinen hypofosfatemia, pediatriiset potilaat) ja taulukossa 2 (X-kromosomaalinen hypofosfatemia ja tuumoriosteomalasia, aikuispotilaat)

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaan. Yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla 4 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla raportoidut, kliinisissä tutkimuksissa (N = 136) ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Hammasabsessi ¹
Umpieritys	Tuntematon	Lisäkilpirauhasen liikatoiminta ² (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Hyperkalsemia ^{3,4} (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	Hyperkalsiuria ⁵
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä ⁶
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus ⁷
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu Pahoinvointi Ripuli Ummetus Hammaskaries
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma ⁸
	Yleinen	Urtikaria ⁴
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Raajakipu
	Yleinen	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Pistoskohdan reaktio ⁹ Kuume
Tutkimukset	Hyvin yleinen	D-vitamiinipitoisuuden laskeminen ¹⁰
	Yleinen	Veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden nouseminen (ks. kohta 4.4) ⁴
	Tuntematon	Veren fosforipitoisuuden nouseminen ¹¹

¹Hammasabsessi käsittää seuraavat: *hammasabsessi, hammasinfektio ja hammassärky*

²Lisäkilpirauhasen liikatoiminta käsittää seuraavat: *lisäkilpirauhasen liikatoiminta, sekundaarinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta ja tertiäärinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta*

³Hyperkalsemia käsittää seuraavat: *hyperkalsemia ja veren kalsiumpitoisuuden nouseminen*

⁴Havaittu kliinisissä tutkimuksissa, vahvistettu markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella

⁵Hyperkalsiuria käsittää seuraavat: *hyperkalsiuria ja virtsan kalsiumpitoisuuden nouseminen*

⁶Yskä käsittää seuraavat: *yskä, limaa tuottava yskä*

⁷Huimaus käsittää seuraavat: *huimaus, rasituksen yhteydessä esiintyvä huimaus*

⁸Ihottuma käsittää seuraavat: *ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, kutiseva ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma*

⁹Pistoskohdan reaktio käsittää seuraavat: *pistoskohdan reaktio, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kutina, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan ihottuma, pistoskohdan mustelma, pistoskohdan värimuutos, epämiellyttävät tuntemukset pistoskohdassa, pistoskohdan verenpurkauma, pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan kovettuma, pistoskohdan täplä ja pistoskohdan nokkosihottuma*

¹⁰D-vitamiinipitoisuuden laskeminen käsittää seuraavat: *D-vitamiinin puutos, veren 25-hydroksikolekalsiferolipitoisuuden laskeminen ja D-vitamiinipitoisuuden laskeminen*

¹¹Veren fosforipitoisuuden nouseminen käsittää seuraavat: *veren fosforipitoisuuden nouseminen ja hyperfosfatemia*

Taulukko 2: X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla (N = 176) ja tuumoriosteomalasiaa sairastavilla (N = 27) aikuisilla (N = 203) kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Hammasinfektio ¹
Umpieritys	Yleinen	Lisäkilpirauhasen liikatoiminta ^{2,4} (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalsemia ^{3,4} (ks. kohta 4.4) Hyperkalsiuria ^{5,6}
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky ⁷
	Hyvin yleinen	Huimaus
	Hyvin yleinen	Levottomien jalkojen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma ⁸ Urtikaria ⁵
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Selkäkipu
		Lihaskouristukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Pistoskohdan reaktio ⁹
Tutkimukset	Hyvin yleinen	D-vitamiinipitoisuuden laskeminen ¹⁰
	Yleinen	Veren fosforipitoisuuden nouseminen ¹¹ Veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden nouseminen (ks. kohta 4.4) ¹²

¹Hammasinfektio käsittää seuraavat: *hammasabsessi, hammasinfektio ja hammassärky*

²Lisäkilpirauhasen liikatoiminta käsittää seuraavat: *lisäkilpirauhasen liikatoiminta, sekundaarinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta ja tertiäärinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta*

³Hyperkalsemia käsittää seuraavat: *hyperkalsemia ja veren kalsiumpitoisuuden nouseminen*

⁴Havaittu tuumoriosteomalasian kliinisissä tutkimuksissa, vahvistettu markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella

⁵Havaittu X-kromosomaalisen hypofosfatemian kliinisissä tutkimuksissa, vahvistettu markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella

⁶Hyperkalsiuria käsittää seuraavat: *hyperkalsiuria ja virtsan kalsiumpitoisuuden nouseminen*

⁷Päänsärky käsittää seuraavat: *päänsärky ja epämiellyttävät tuntemukset päässä*

⁸Ihottuma käsittää seuraavat: *ihottuma, näppyläinen ihottuma ja punoittava ihottuma*

⁹Pistoskohdan reaktio käsittää seuraavat: *pistoskohdan reaktio, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kutina, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan ihottuma, pistoskohdan mustelma, pistoskohdan värimuutos, epämiellyttävät tuntemukset pistoskohdassa, pistoskohdan verenpurkauma, pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan kovettuma, pistoskohdan täplä, pistoskohdan nokkosihottuma, pistoskohdan yliherkkyys ja pistoskohdan tulehdus*

¹⁰D-vitamiinipitoisuuden laskeminen käsittää seuraavat: *D-vitamiinin puutos, veren 25-hydroksikolekalsiferolipitoisuuden laskeminen ja D-vitamiinipitoisuuden laskeminen*

¹¹Veren fosforipitoisuuden nouseminen käsittää seuraavat: *veren fosforipitoisuuden nouseminen ja hyperfosfatemia*

¹²Havaittu X-kromosomaalisen hypofosfatemian ja tuumoriosteomalasian kliinisissä tutkimuksissa, vahvistettu markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavat pediatriset potilaat:

Paikallisia pistoskohdan reaktioita (esim. nokkosihottuma, punoitus, ihottuma, turvotus, mustelma, kipu, kutina ja verenpurkauma) on esiintynyt. Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa noin 48 % potilaista sai pistoskohdan reaktion. Pistoskohdan reaktiot olivat useimmiten vaikeusasteeltaan lieviä, ilmenivät 1 vuorokauden kuluessa lääkevalmisteen annosta, kestivät enimmäkseen 1–3 vuorokautta, eivät vaatineet hoitoa sekä hävisivät lähes kaikissa tapauksissa.

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa tai tuumoriosteomalasiaa sairastavat aikuispotilaat:

Pistoskohdan reaktiot olivat useimmiten vaikeusasteeltaan lieviä, eivät vaatineet hoitoa ja hävisivät lähes kaikissa tapauksissa.

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla potilailla tutkimuksen UX023-CL303

lumekontrolloidussa hoitajaksossa pistoskohdan reaktioiden (pistoskohdan reaktio, punoitus, ihottuma, mustelma, kipu, kutina ja verenpurkauma) esiintyvyys oli 12 % sekä burosumabia saaneessa että lumelääkettä saaneessa hoitoryhmässä.

Tuumoriosteomalasiaa sairastavilla potilailla pistoskohdan reaktioiden esiintyvyys perustuen tietoihin loppuun saatetuista pitkistä kliinisistä tutkimuksista oli 22 % (pistoskohdan reaktio, pistoskohdan kipu ja pistoskohdan turvotus).

Yliherkkyys

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavat pediatriset potilaat:

Yliherkkyysreaktioita (esim. pistoskohdan reaktiot, ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, ihotulehdus) raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa 39 %:lla pediatriasta potilaista. Kaikki raportoidut reaktiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa tai tuumoriosteomalasiaa sairastavat aikuispotilaat:

Yliherkkyysreaktiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla potilailla tutkimuksen UX023-CL303

lumekontrolloidussa hoitajaksossa mahdollisten yliherkkyysreaktioiden ilmaantuvuus oli samankaltainen (6 %) burosumabia ja lumelääkettä saaneilla aikuisilla.

Tuumoriosteomalasiaa sairastavilla potilailla yliherkkyysreaktioiden esiintyvyys (ihottuma, lääkeaineihottuma ja yliherkkyys) oli 30 % perustuen tietoihin loppuun saatetuista pitkistä kliinisistä tutkimuksista.

D-vitamiinipitoisuuden laskeminen

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavat pediatriset potilaat:

Burosumabihoidon aloittamisen jälkeistä seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinin pitoisuuden laskemista on havaittu noin 8 %:lla pediatriasta potilaista. Sen mahdollisena syynä pidetään lisääntyntä muuntumista aktivoituneeksi 1,25-dihydroksi-D-vitamiiniksi. Inaktiivisen D-vitamiinin täydentävä anto normalisoi pitoisuudet plasmassa onnistuneesti.

Hyperfosfatemia

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavat tai tuumoriosteomalasiaa sairastavat aikuispotilaat:

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla potilailla UX023-CL303-tutkimuksen

lumekontrolloidun hoitajakson aikana 9:llä burosumabiryhmän potilaalla (13,2 %) mitattiin vähintään yksi korkea seerumin fosfaattiarvo. Näistä 9:stä viiden potilaan annosta oli tarpeen pienentää tutkimussuunnitelman mukaisesti. Kun burosumabihoito oli aloitettu avoimessa jatkohoitovaiheessa, 8:lla lumelääke→burosumabiryhmän potilaalla (12,1 %) mitattiin korkea seerumin fosfaattiarvo.

Näistä 8:sta neljän potilaan annosta oli tarpeen pienentää tutkimussuunnitelman mukaisesti. Annoksen pienennys tutkimussuunnitelman kriteerit täyttävillä potilaille oli 50 %. Yhden potilaan (1 %) annosta oli tarpeen pienentää toisen kerran hyperfosfatemian jatkumisen vuoksi.

Loppuun saatetuista pitkistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin perustuen

tuumoriosteomalasiaa sairastavista potilaista 11 %:lla oli hyperfosfatemiatapahtumia, joita hoidettiin annosta pienentämällä.

Levottomien jalkojen oireyhtymä

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavat tai tuumoriosteomalasiaa sairastavat aikuispotilaat:

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla potilailla UX023-CL303-tutkimuksen

lumekontrolloidun hoitajakson aikana noin 12 %:lla burosumabiryhmän ja 8 %:lla lumelääkeryhmän aikuisista levottomien jalkojen oireyhtymä paheni lähtötilanteesta tai ilmeni ensimmäistä kertaa tutkimuksen aikana. Ensimmäistä kertaa ilmenneet oireet olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Loppuun saatetuista pitkistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin perustuen

tuumoriosteomalasiaa sairastavista potilaista 11 %:lla ilmeni levottomien jalkojen oireyhtymän tapahtumia, jotka olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Immunogeenisuus

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavat pediatriset potilaat:

Burosumabille muodostuneiden lääkevasta-aineiden kokonaisilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa burosumabia saaneilla pediatrisilla potilailla oli 11 %. Neutralisoivien lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus pediatrisilla potilailla oli 3 %. Näihin löydöksiin ei liittynyt haittatapahtumia, tehon heikkenemistä eikä burosumabin farmakokineettisen profiilin muutoksia.

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa ja tuumoriosteomalasiaa sairastavat aikuispotilaat:

Burosumabille muodostuneiden lääkevasta-aineiden kokonaisilmaantuvuus burosumabia saaneilla aikuispotilailla, jotka sairastivat X-kromosomaalista hypofosfatemiaa tai tuumoriosteomalasiaa, oli 15 % loppuun saatetuista pitkistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen mukaan. Yhdellekään näistä potilaista ei kehittynyt neutraloivia lääkevasta-aineita. Näihin löydöksiin ei liittynyt haittatapahtumia, tehon heikkenemistä eikä burosumabin farmakokineettisen profiilin muutoksia.

Haittavaikutukset tuumoriosteomalasiaa sairastavilla pediatrisilla potilailla

Tuumoriosteomalasiaa sairastavista pediatrisista potilaista ei ole saatavilla tietoja (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Burosumabin yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Burosumabia on annettu X-kromosomaalista hypofosfatemiaa koskevissa pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ilman annosta rajoittavaa toksisuutta enintään 2,0 mg/painokg:n annoksina, enimmäisannoksena 90 mg, 2 viikon välein annettuna. Aikuisten X-kromosomaalista hypofosfatemiaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta enintään 1,0 mg/painokg:n annoksilla, enimmäisannoksena 128 mg, 4 viikon välein annettuna. Aikuisten tuumoriosteomalasiaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta enintään 2,0 mg/painokg:n annoksilla tai 184 mg:n enimmäisannoksella 4 viikon välein annettuna.

Hoito

Yliannostustapauksessa on suositeltavaa keskeyttää burosumabihoito ja seurata potilaan biokemiallista vastetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX05.

Vaikutusmekanismi

Burosumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine (IgG1), joka sitoutuu fibroblastikavutekijä 23:een (FGF23) ja estää sen toimintaa. Estämällä FGF23:a burosumabi lisää fosfaatin tubulaarista reabsorptiota munuaisissa ja suurentaa seerumin 1,25-dihydroksi-D-vitamiinipitoisuutta.

Kliininen teho X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla

Tutkimus BUR-CL207

Pediatriinen BUR-CL207-tutkimus oli 48 viikon pituinen, avoin, kontrolloimaton tutkimus, jossa arvioitiin burosumabin turvallisuutta ja siedettävyyttä 16:lla < 1-vuotiaalla X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavalla pediatriisella potilaalla, joiden seerumin fosfaattipitoisuus oli ikävakioidun viitealueen alarajan alapuolella.

Potilaat jaettiin kolmeen kohorttiin:

- kohortti 1: iältään ≥ 6 kuukautta – < 12 kuukautta burosumabihoidon aloittamishetkellä, aloitusannos 0,4 mg/kg (n = 3)
- kohortti 2: iältään ≥ 6 kuukautta – < 12 kuukautta burosumabihoidon aloittamishetkellä, aloitusannos 0,8 mg/kg (n = 9)
- kohortti 3: iältään < 6 kuukautta burosumabihoidon aloittamishetkellä, aloitusannos 0,4 mg/kg (n = 4). Tutkimukseen ei otettu mukaan yhtään hoidon aloitushetkellä < 4 kuukauden ikäistä potilasta.

Potilaat saivat burosumabia ihon alle 2 viikon välein. Jos seerumin fosfaatin paastopitoisuus pysyi ikävakioidun viitealueen alarajan alapuolella, burosumabin annosta voitiin suurentaa vaiheittain 0,4 mg/kg:n lisäyksen enintään 2,0 mg/kg:n annokseen 2 viikon välein. Tutkimuksen hoitajakso kesti enintään 48 viikkoa.

Kaikki 16 potilasta saivat vähintään yhden burosumabiannoksen, ja 15 (93,8 %) potilasta suoritti tutkimuksen loppuun. Keskimääräinen (SD) ikä lähtötilanteessa oli 36,9 (6,30) viikkoa kohortissa 1, 39,7 (6,74) viikkoa kohortissa 2 ja 21,3 (2,63) viikkoa kohortissa 3. Tutkimukseen osallistui 9 poikapotilasta (56,3 %) ja 7 tyttöpotilasta (43,8 %). Kuudella potilaalla (37,5 %) oli ollut X-kromosomaaliseen hypofosfatemiaan liittyviä oireita ennen tutkimukseen osallistumista. Lähes kaikilla potilailla (15 [93,8 %]) oli diagnosoitu X-kromosomaalinen hypofosfatemia *PHEX*-geenitestillä, ja yhdellä potilaalla (6,3 %) tässä tutkimuksessa diagnoosi oli tehty sikiöaikana. Tutkimukseen ei otettu mukaan alle 4 kuukauden ikäisiä X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavia pediatriisia potilaita, joten burosumabia ei annettu tämän ikäisille potilaille.

Seerumin fosfaatti

Burosumabi suurensi seerumin fosfaatin paastopitoisuuksia ikävakioidun viitealueen alapuolelta (tutkimuksen sisäänottokriteerien mukaisesti) ikävakioidun viitealueen sisälle hoidon päättyessä/keskeytyessä (EOT/ET). Kunkin kohortin keskimääräinen seerumin fosfaattipitoisuus suureni ja pysyi vakaana ajan myötä burosumabihoidon aikana.

Taulukko 3: Seerumin fosfaatti lähtötilanteessa, lähtötilanteen jälkeen ja hoidon päättyessä/keskeytyessä (EOT/ET) kohorttikohtaisesti

Yksikkö	Aikataulunmukainen käynti	Tunnusluvut (havaittu)	Kohortti 1 Iältään ≥ 6 – < 12 kuukautta, aloitusannos 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohortti 2 Iältään ≥ 6 – < 12 kuukautta, aloitusannos 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohortti 3 Iältään < 6 kuukautta, aloitusannos 0,4 mg/kg (n = 4)
Seerumin fosfaatti (mg/dl)	Lähtötilanne	Keskimääräinen (SD)	3,0 (0,4)	3,0 (0,4)	3,4 (0,3)
	Lähtötilanteen jälkeen	Keskimääräinen alue	3,3–3,6	3,6–3,8	3,6–3,8
	EOT/ET	Keskimääräinen (SD)	3,5 (1,0)	3,7 (0,4) ^a	3,8 (0,2)

Yksikkö	Aikataulunmukainen käynti	Tunnusluvut (havaittu)	Kohortti 1 Iältään $\geq 6 - < 12$ kuukautta, aloitusannos 0,4 mg/kg (n = 3)	Kohortti 2 Iältään $\geq 6 - < 12$ kuukautta, aloitusannos 0,8 mg/kg (n = 9)	Kohortti 3 Iältään < 6 kuukautta, aloitusannos 0,4 mg/kg (n = 4)
		Keskimääräinen (SD) muutos lähtötilanteesta	0,5 (0,6)	0,6 (0,4) ^a	0,4 (0,3)
		Keskimääräinen (SD) prosenttimuutos lähtötilanteesta	16,9 (16,1)	21,9 (14,1) ^a	13,7 (9,5)
Seerumin fosfaatti (mmol/l)	Lähtötilanne	Keskimääräinen (SD)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)
	Lähtötilanteen jälkeen	Keskimääräinen alue	1,1 to 1,2	1,2 to 1,2	1,2 to 1,2
	EOT/ET	Keskimääräinen (SD)	1,1 (0,3)	1,2 (0,1) ^a	1,2 (0,1)
		Keskimääräinen (SD) muutos lähtötilanteesta	0,2 (0,2)	0,2 (0,1) ^a	0,1 (0,1)
		Keskimääräinen (SD) prosenttimuutos lähtötilanteesta	16,9 (16,1)	21,9 (14,1) ^a	13,7 (9,5)

^a n = 8

Lähtötilanteen jälkeen = Käynnit viikoilla 20–40

EOT/ET = hoidon päätyminen/keskeytys, PD = farmakodynamiikka, SD = keskihajonta

Tutkimus UX023-CL301

Pediatrisessa UX203-CL301-tutkimuksessa 61 iältään 1–12-vuotiaasta potilasta (56 % tyttöjä, 44 % poikia, keski-ikä [SD] ensimmäisen annoksen yhteydessä: 6,3 [3,31] vuotta) satunnaistettiin saamaan burosumabia (n = 29) tai aktiiviseen verrokkiryhmään (n = 32; suun kautta annettava fosfaatti ja aktiivinen D-vitamiini). Tutkimukseen otettaessa kaikkien potilaiden oli pitänyt saada hoitoa suun kautta annettava fosfaatilla tai aktiivisella D-vitamiinilla vähintään 6 kuukauden ajan. Kaikilla potilailla oli röntgenologista näyttöä X-kromosomaalisesta hypofosfatemista johtuvasta riisitaudista (riisitaudin RSS-vaikeusasteluokitus ≥ 2). Burosumabihoito aloitettiin annoksella 0,8 mg/kg 2 viikon välein, ja annos suurennettiin 1,2 mg/kg:aan, jos vaste oli riittämätön seerumin fosfaatin paastoarvona mitattuna. Aktiiviseen verrokkiryhmään satunnaistetut potilaat saivat suun kautta annettavaa fosfaattia ja aktiivista D-vitamiinia useita päivittäisiä annoksia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli riisitaudin vaikeusasteen muutos burosumabiryhmässä viikolla 40 RGI-C (*Radiographic Global Impression of Change*) -vertailuasteikon pisteillä mitattuna aktiiviseen verrokkiryhmään verrattuna.

RGI-C-vertailuasteikko on 7-kohtainen ordinaaliasteikko, jonka avulla verrataan potilaan riisitautila ennen hoitoa ja hoidon jälkeen samojen poikkeavuuksien osalta kuin alla kuvatussa RSS-luokituksessa. RGI-C-asteikon pisteiden skaala on -3–+3, jossa -3 tarkoittaa riisitaudin vaikeaa pahenemista ja +3 täydellistä paranemista.

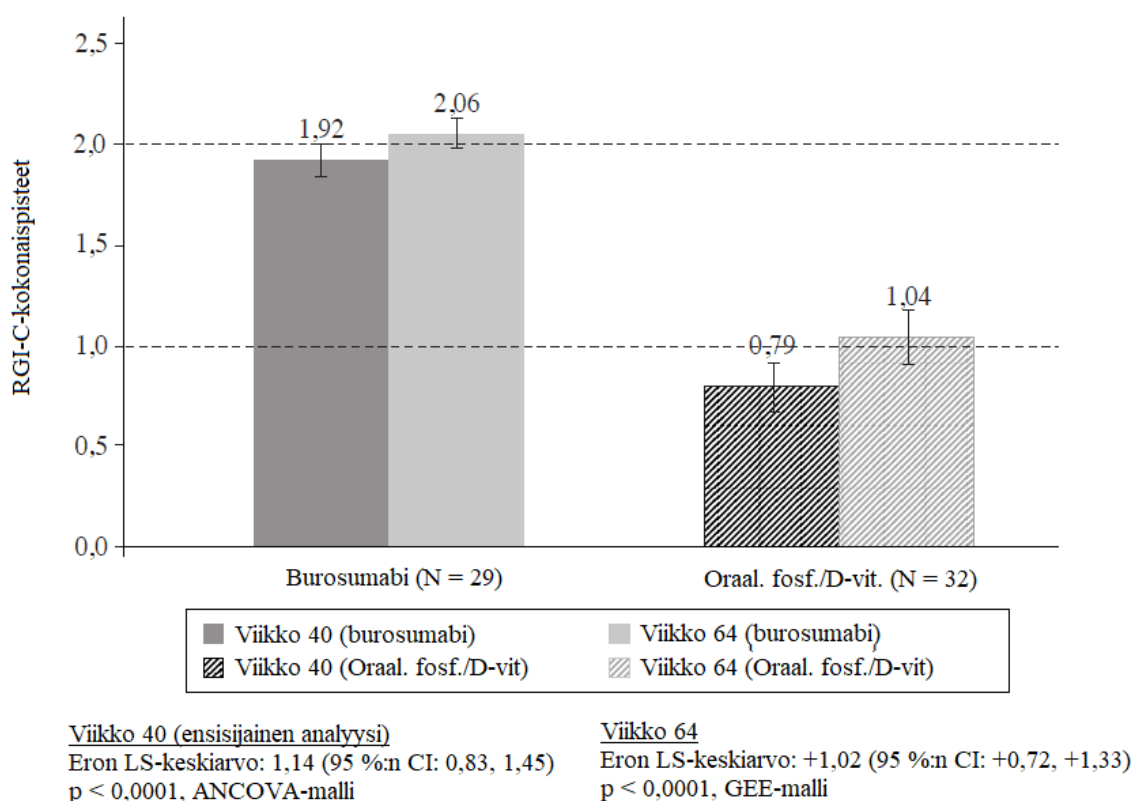
Pediatrisen riisitaudin vaikeusastetta mitattiin käyttämällä RSS-luokitusta, röntgenologista pisteytysmenetelmää, joka perustuu metafysiin leviämisen ja kovertumisen asteeseen sekä kasvulevyn poikkeavan alueen kokoon. Tutkimuksessa UX023-CL301 RSS-pisteet määritettiin käyttämällä ennalta laadittua asteikkoa, joka koski tiettyjä muutoksia ranteissa ja polvilla.

Kaikki potilaat (n = 61) olivat mukana 64 viikon pituisen satunnaistetun hoitojakson loppuun asti. Kenenkään potilaan annosta ei pienennetty, ja 8 burosumabihoitoa saavan potilaan (28 %) annos suurennettiin 1,2 mg/kg:aan. Yhteensä 51 potilasta osallistui jatkohoitojaksoon, 26 potilasta aktiivinen verrokki → burosumabi -ryhmässä ja 25 potilasta burosumabi → burosumabi -ryhmässä, ja potilaat saivat burosumabihoitoa enintään 124 viikon ajan.

Ensisijaiset tehon tulokset

Riisitauti oli viikolla 40 parantunut enemmän burosumabiryhmän potilailla kuin aktiivisen verrokkiryhmän potilailla, ja tämä vaikutus oli säilynyt viikolla 64, kuten kuvassa 1 on esitetty. Nämä tulokset säilyivät viikolle 88 (n = 21).

Kuva 1: RGI-C-kokonaispisteet (keskiarvo ± keskivirhe) – ensisijainen päätetapahtuma viikoilla 40 ja 64 (koko analyysijoukko)



Toissijaiset tehon tulokset

Tärkeimmät toissijaisten tehon päätetapahtumien tulokset viikoilla 40 ja 64 on esitetty taulukossa 4. Nämä tulokset säilyivät viikolle 88 (n = 21).

Taulukko 4: Toissijaisten tehon päätetapahtumien tulokset

Päätetapahtuma	Viikko	Aktiivinen verrokki LS Mean (SE)	Burosumabi LS Mean (SE)	Ero (burosumabi – aktiivinen verrokki)
Alaraajojen epämuodostumat; arvioitiin RGI-C-asteikon avulla (GEE-malli)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95 %:n luottamusväli: 0,07, 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95 %:n luottamusväli: +0,57, +1,37] p < 0,0001
Pituus; Z-pisteet	Lähtötilanne	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95 %:n luottamusväli: 0,01, 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95 %:n luottamusväli: 0,00, 0,29] p = 0,0490
Riisitaudin vaikeusaste; RSS-kokonaispisteet	Lähtötilanne	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95 %:n luottamusväli: 1,74, -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95 %:n luottamusväli: -1,59, -0,83] p < 0,0001
Seerumin AFOS (U/l)	Lähtötilanne	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95 %:n luottamusväli: -138, -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95 %:n luottamusväli: -192, -102] p < 0,0001
Kuuden minuutin kävelytesti (m)	Lähtötilanne	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95 %:n luottamusväli: -0,3, 87] p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95 %:n luottamusväli: 2, 89] p = 0,0399

a: Muutos lähtötilanteesta viikolle 40 ANCOVA-mallista.

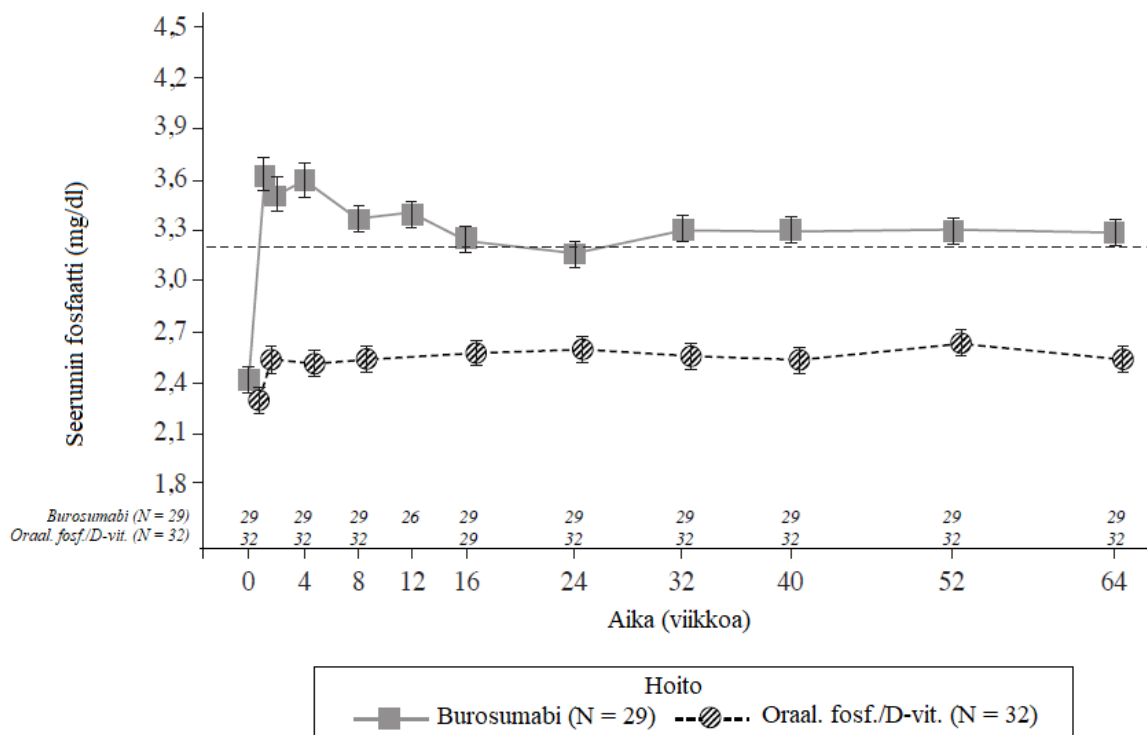
b: Muutos lähtötilanteesta viikolle 64 GEE-mallista.

Seerumin fosfaatti

Kullakin niistä tutkimuskäynneistä, joilla seerumin fosfaatti arvioitiin kummassakin hoitoryhmässä, muutokset seerumin fosfaatissa lähtötilanteeseen nähden olivat suurempia burosumabiryhmässä kuin aktiivisessa verrokkiryhmässä (p < 0,0001; GEE-malli) (kuva 2).

Kuva 2: Seerumin fosfaattipitoisuus ja muutos lähtötilanteesta (mg/dl) (keskiarvo ± keskivirhe) hoitoryhmittäin (farmakodynaaminen analyysijoukko)

Huomautus: Kuvassa oleva katkoviiva osoittaa seerumin fosfaatin normaalin viitealueen alarajan, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Tulokset säilyivät jatkohoitojakson (viikko 66 – viikko 140) ajan molemmissa hoitoryhmissä (burowsumabi → burowsumabi -ryhmässä [n = 25] ja aktiivinen verrokki → burowsumabi -ryhmässä [n = 26]).

Tutkimus UX023-CL201

Pediatrisessa UX023-CL201-tutkimuksessa 52 X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavaa 5–12 vuoden ikäistä potilasta (keski-ikä 8,5 vuotta; SD 1,87) sai hoitoa aluksi 64 viikon pituisen hoitojakson ajan joko 2 viikon välein tai 4 viikon välein. Tätä seurasi kaksi jatkohoitojaksoa, joissa kaikki potilaat saivat hoitoa 2 viikon välein. Ensimmäinen niistä oli 96 viikon pituinen (yhteensä 160 viikkoa hoitoa) ja toinen 56 viikon pituinen. Toisen jakson tarkoitus oli turvallisuuden analysoiminen.

Lähes kaikilla potilailla havaittiin lähtötilanteessa röntgenologista näyttöä riisitaudista, ja lähes kaikki potilaat olivat aikaisemmin saaneet suun kautta otettavia fosfaatti- ja D-vitamiinianalogeja keskimäärin (SD) 7 (2,4) vuoden ajan. Tämä tavanomainen hoito lopetettiin 2–4 viikkoa ennen burowsumabihoiton aloittamista. Burowsumabiannosta säädettiin, kunnes saavutettiin seerumin fosfaatin paastopitoisuus 3,50–5,02 mg/dl (1,13–1,62 mmol/l). Ensimmäisten 64 viikon aikana puolet potilaista (26/52) sai burowsumabia 4 viikon välein. Loput potilaista (26/52) saivat burowsumabia 2 viikon välein; keskimääräiset annokset (pienin, suurin) viikoilla 16, 40 ja 64 olivat 0,73 (0,3, 1,5) mg/kg, 0,98 (0,4, 2,0) mg/kg ja 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg. Enimmäisannos oli 2,0 mg/kg.

Burowsumabi suurensi seerumin fosfaattipitoisuutta sekä fosfaatin tubulaarisen reabsorption nopeutta munuaisissa suhteessa glomerulusten suodatusnopeuteen (TmP/GFR). Ryhmässä, joka sai burowsumabia 2 viikon välein, keskimääräinen (SD) seerumin fosfaattipitoisuus suureni lähtötilanteen arvosta 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 [0,131] mmol/l) arvoon 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 [0,128] mmol/l) viikolla 40, jonka jälkeen se pysyi ennallaan viikolle 64 saakka, jolloin arvo oli 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 [0,144] mmol/l). Suurentuneet seerumin fosfaattipitoisuudet säilyivät viikolle 160 (n = 52).

Alkalisen fosfataasin aktiivisuus

Keskimääräinen (SD) seerumin alkalisen fosfataasin kokonaisaktiivisuus oli 459 (105) U/l lähtötilanteessa ja oli laskenut arvoon 369 (76) U/l viikolla 64 (-19,6 %, $p < 0,0001$); lasku oli samankaltainen molemmissa annosryhmissä. Laskeneet seerumin alkalisen fosfataasin pitoisuudet säilyivät yleisesti ottaen viikolle 160.

Keskimääräinen (SD) seerumin luustoperäisen alkalisen fosfataasin pitoisuus oli 165 (52) $\mu\text{g/l}$ lähtötilanteessa ja 115 (31) $\mu\text{g/l}$ viikolla 64 (keskimääräinen muutos -28,5 %); lasku oli samankaltainen molemmissa annosryhmissä. Laskeneet seerumin luustoperäisen alkalisen fosfataasin pitoisuudet säilyivät yleisesti ottaen viikolle 160.

Tutkimuksessa UX023-CL201 pediatriksen riisitaudin vaikeusastetta mitattiin käyttämällä RSS-luokitusta, kuten edellä on kuvattu. RSS-pisteet määritettiin käyttämällä ennalta laadittua asteikkoa, joka koski tiettyjä muutoksia ranteissa ja polvilla. Lisänä RSS-arvioinnille käytettiin RGI-C-vertailuasteikkoa. Yhteenveto tuloksista on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Muutokset riisitaudin vaikeusasteessa 5–12-vuotiailla lapsilla, jotka saivat burosumabia tutkimuksessa UX023-CL201

Päätetapahtuma	Burosumabi-hoidon kesto (viikkoa)	Vaikutuksen suuruus	
		Anto 2 vk:n välein (N = 26)	Anto 4 vk:n välein (N = 26)
RSS-kokonaispisteet Lähtötilanteen keskiarvo (SD) Lähtötilanteen kokonaispisteiden muutoksen pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) ^a (pientyneet RSS-pisteet tarkoittavat riisitaudin vaikeusasteen lievenemistä)	40	1,92 (1,2) -1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	1,67 (1,0) -0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
	64	-1,00 (0,1) ($p < 0,0001$)	-0,84 (0,1) ($p < 0,0001$)
RGI-C-kokonaispisteet Pisteiden pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) ^a (positiivinen tarkoittaa paranemista)	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) ($p < 0,0001$)

a: Pienimmän neliösumman keskiarvojen ja p-arvojen estimaatit ovat yleistetystä estimointiyhtälömallista, joka käsittää lähtötilanteen RSS-pisteet, käynnit ja hoito-ohjelman ja sen yhdysvaikutuksen.

Tutkimus UX023-CL205

Pediatriksessa UX023-CL205-tutkimuksessa burosumabia arvioitiin 13:lla X-kromosomaalista hypofosfatemialla sairastavalla 1–4-vuotiaalla potilaalla (keski-ikä 2,9 vuotta; SD 1,1) 64 viikon pituisen hoitojakson ajan. Potilaista 12 jatkoi burosumabin saamista 96 pituisessa jatkohoitojaksossa, jolloin hoidon enimmäiskesto oli 160 viikkoa. Kaikilla potilailla havaittiin lähtötilanteessa röntgenologista näyttöä riisitaudista, ja 12 potilasta oli saanut suun kautta otettavia fosfaatti- ja D-vitamiinianalogeja keskimäärin (SD) 16,7 (14,4) kuukauden ajan. Tämä tavanomainen hoito lopetettiin 2–6 viikkoa ennen burosumabihoidon aloittamista. Potilaat saivat burosumabia 0,8 mg/kg 2 viikon välein.

Keskimääräinen (SD) seerumin fosfaatin paastopitoisuus suureni lähtötilanteen arvosta 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 [0,092] mmol/l) arvoon 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 [0,158] mmol/l) viikolla 40, ja suurentuneet pitoisuudet säilyivät viikolle 160.

Seerumin alkalisen fosfataasin aktiivisuus

Keskimääräinen (SD) seerumin alkalisen fosfataasin kokonaisaktiivisuus oli 549 (193,8) U/l lähtötilanteessa ja oli laskenut arvoon 335 (87,6) U/l viikolla 40 (keskimääräinen muutos -36,3 %). Laskenut seerumin alkalisen fosfataasin kokonaisaktiivisuus säilyi pitkäkestoisessa hoidossa viikolle 160.

Riisitaudin vaikeusasteluokitus (Rickets Severity Score, RSS)

Keskimääräiset RSS-kokonaispisteet olivat parantuneet lähtötilanteen arvosta 2,92 (1,367) arvoon 1,19 (0,522) viikolla 40, mikä vastasi pienimmän neliösumman keskiarvon muutosta (keskivirhe) -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta. RSS-kokonaispisteet säilyivät viikoille 64, 112 ja 160.

Muutoksen röntgenologinen kokonaisvaikutelma (Radiographic Global Impression of Change, RGI-C)

40 viikon burosumabihoidon jälkeen kaikkien 13 potilaan RGI-C-kokonaispisteiden pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) oli +2,21 (0,071) ($p < 0,0001$), mikä osoitti riisitaudin parantumista. Kaikki 13 potilasta täyttivät hoitoon vastaamisen RGI-C-kriteerin saavuttamalla RGI-C-kokonaispistemäärän $\geq +2,0$. RGI-C-kokonaispisteet säilyivät viikoille 64, 112 ja 160.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset burosumabin käytöstä X-kromosomaalisen hypofosfatemian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä.

Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Kliininen teho X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla aikuisilla

Tutkimus UX023-CL303

Tutkimus UX023-CL303 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 134 X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavaa aikuispotilasta. Tutkimus koostui 24 viikon pituisesta lumekontrollidusta hoitovaiheesta ja sitä seuranneesta 24 viikon pituisesta avoimesta vaiheesta, jossa kaikki potilaat saivat burosumabia. Suun kautta otettavan fosfaatin ja aktiivisten D-vitamiinianalogien käyttöä ei sallittu tutkimuksen aikana. Burosumabia annettiin 1 mg kehon painokiloa kohden 4 viikon välein. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli seerumin fosfaattipitoisuuden normalisoituminen 24 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen kuluessa. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat BPI (*Brief Pain Inventory*) -asteikon pahinta kipua mittaavan osion pistemäärä sekä jäykkyys ja fyysinen toimintakyky WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*) -indeksillä mitattuna. Eksploratiivisia päätetapahtumia olivat murtumien ja valemurtumien paraneminen, entesopatia, kuuden minuutin kävelytesti, BPI-asteikon kivun haittaavuutta mittaavan osion pistemäärä sekä BFI (*Brief Fatigue Inventory*) -asteikon pahinta väsymystä mittaavan osion pistemäärä ja BFI-asteikon kaikkien osioiden pistekeskiarvo.

Tutkimukseen otettaessa potilaiden keski-ikä oli 40 vuotta (vaihteluväli 19–66 vuotta), ja 35 % potilaista oli miehiä. Lumelääkehoitoon satunnaistettiin 66 potilasta ja burosumabihoitoon 68 potilasta. Lähtötilanteen keskimääräinen (SD) seerumin fosfaattipitoisuus oli lumelääkeryhmässä 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] ja burosumabiryhmässä 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl].

Ensisijaisen tehon päätetapahtuman eli viitealueen alarajan ylittävän keskimääräisen seerumin fosfaattipitoisuuden viikon 24 loppuun mennessä saavutti suurempi osuus burosumabiryhmän potilaista kuin lumelääkeryhmän potilaista (taulukko 6 ja kuva 3).

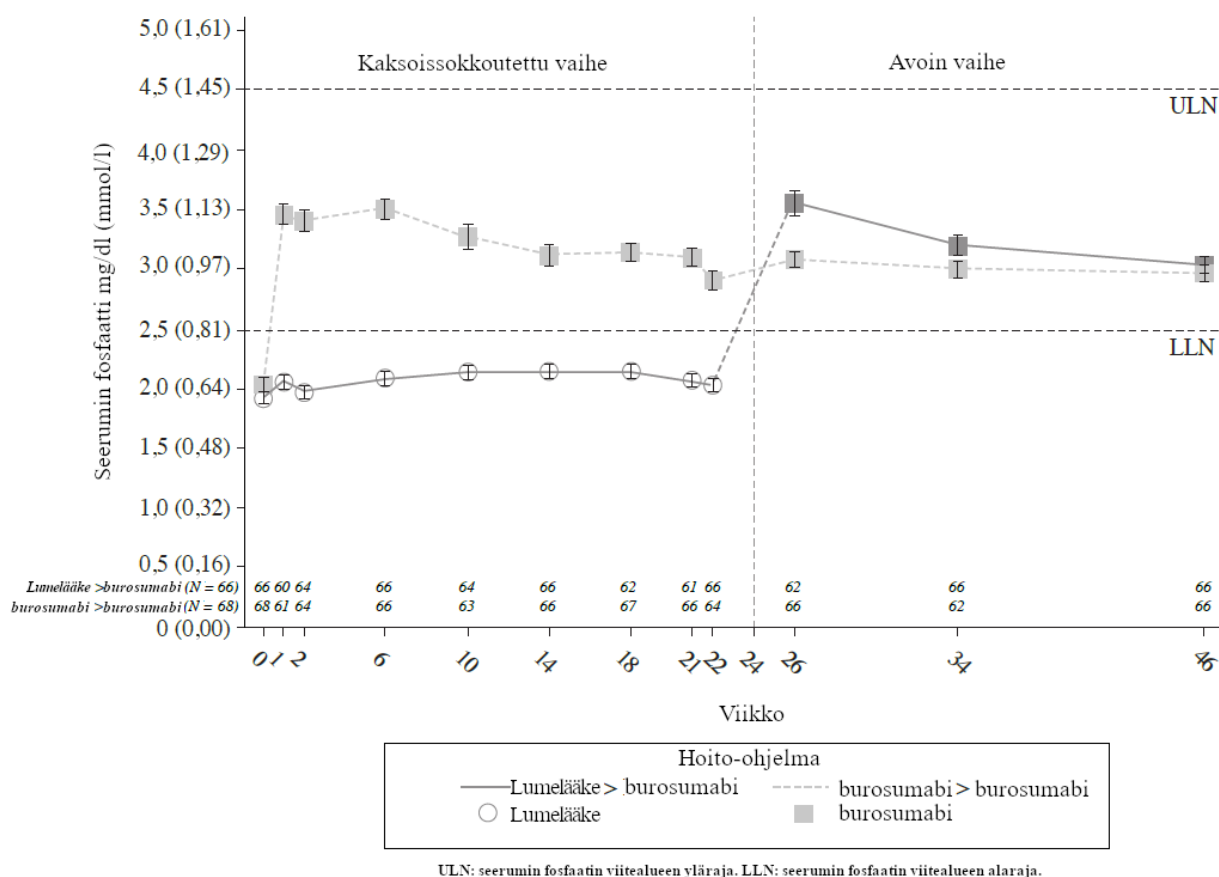
Taulukko 6: Niiden aikuispotilaiden osuus, jotka saavuttivat viitealueen alarajan ylittävän keskimääräisen seerumin fosfaattipitoisuuden antovälien puolella välissä mitattuna tutkimuksessa UX023-CL303 (kaksoissokkoutettu vaihe)

	Lumelääke (N = 66)	Burosumabi (N = 68)
Saavutti viitealueen alarajan ylittävän keskimääräisen seerumin fosfaattipitoisuuden antovälien puolella välissä mitattuna viikon 24 loppuun mennessä – n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
95 %:n luottamusväli	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7)
p-arvo ^a		< 0,0001

95 %:n luottamusvälit on laskettu Wilson Score -menetelmällä.

^a P-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszelin (CMH) testiin ensisijaisen päätetapahtuman saavuttamisen ja hoitoryhmän väliselle yhteydelle, satunnaistamisen ositusten mukaan korjattuna.

Kuva 3: Keskimääräiset ($\pm$ keskivirhe) seerumin fosfaatin huippupitoisuudet (mg/dl [mmol/l])



Potilaiden raportoima kipu, fyysinen toimintakyky ja jäykkyys

Muutos lähtötilanteesta viikolla 24 potilaiden raportoimassa kivussa (BPI-asteikko), fyysisessä toimintakyvyssä (WOMAC-indeksi) ja jäykkyydessä (WOMAC-indeksi) oli suurempi burosumabiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Keskimääräinen (keskivirhe) ero viikolla 24 burosumabi- ja lumelääkeryhmien välillä saavutti tilastollisen merkitsevyyden WOMAC-indeksillä mitatun jäykkyyden osalta. Ks. tiedot taulukosta 7.

Taulukko 7: Potilaiden raportoimaa kipua, fyysistä toimintakykyä ja jäykkyyttä koskevien pisteiden muutokset lähtötilanteesta viikolle 24 sekä eroanalyysi viikolla 24

	Lumelääke	Burosumabi
	N = 66	N = 68
<i>BPI-asteikon pahinta kipua koskeva osio^a</i>		
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) muutokselle lähtötilanteesta	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95 %:n luottamusväli]	[-0,76, 0,11]	[-1,20, -0,37]
Burosumabin ja lumelääkkeen välisen eron pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-0,5 (0,28)	
p-arvo	0,0919 ^c	
<i>WOMAC-indeksin fyysistä toimintakykyä koskeva osio^b</i>		
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) muutokselle lähtötilanteesta	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95 %:n luottamusväli]	[-3,54, 7,13]	[-8,12, 1,89]

	Lumelääke	Burosumabi
	N = 66	N = 68
Burosumabin ja lumelääkkeen välisen eron pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-4,9 (2,5)	
p-arvo	0,0478 ^c	
WOMAC-indeksin jäykkyyttä koskeva osio^b		
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) muutokselle lähtötilanteesta	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95 %:n luottamusväli]	[5,89, 6,39]	[-13,82, -1,91]
Burosumabin ja lumelääkkeen välisen eron pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-8,12 (3,2)	
p-arvo	0,0122	
^a BPI-asteikon pahinta kipua koskevan osion pisteiden vaihteluväli oli 0 (ei kipua) – 10 (pahin kuviteltavissa oleva kipu)		
^b WOMAC-indeksin fyysistä toimintakykyä ja jäykkyyttä koskevien osioiden pisteiden vaihteluväli oli 0 (paras terveydentila) – 100 (huonoin terveydentila)		
^c Ei merkitsevä Hochberg-korjauksen jälkeen		

Kuuden minuutin kävelytesti

Tämä liikuntatesti tehtiin kaikille potilaille lähtötilanteessa sekä viikoilla 12, 24, 36 ja 48 (pienimmän neliösumman keskiarvo burosumabin ja lumelääkkeen väliselle erolle muutoksessa lähtötilanteesta, ks. taulukko 8). Kävelytulosten paraneminen jatkui viikolle 48 saakka, jolloin lähtötilanteen 357 metrin matka oli pidentynyt 393 metriin. Lumelääkehoidosta burosumabihoitoon siirtyneiden potilaiden tulokset olivat samankaltaisia 24 hoitoviikon jälkeen.

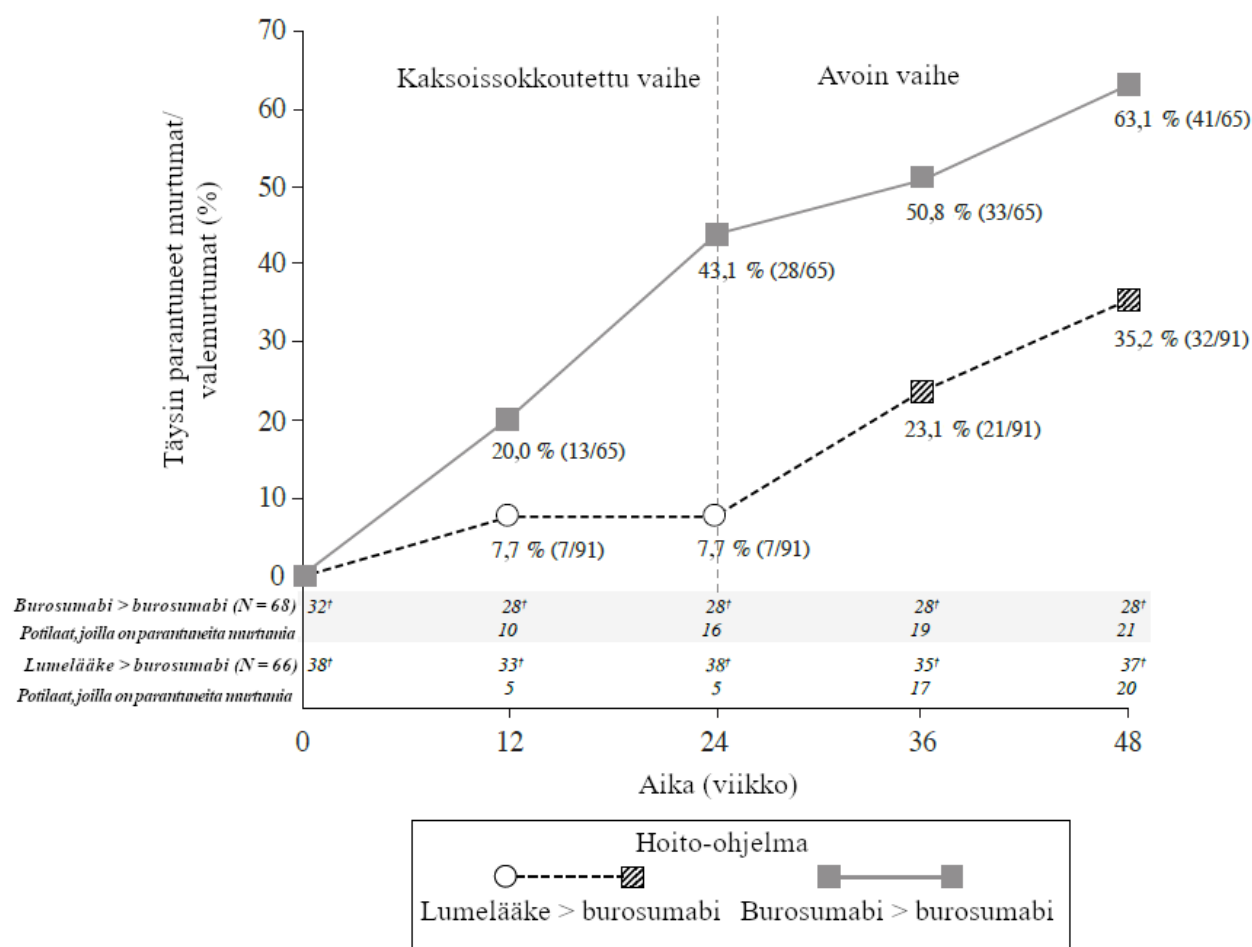
Taulukko 8: Kuuden minuutin kävelytestin tulokset (SD) lähtötilanteessa ja viikolla 24, pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)

Kuuden minuutin kävelytesti, m (SD)	Lumelääke	Burosumabi
Lähtötilanne	367 (103)	357 (109)
Viikko 24	369 (103)	382 (108)
Burosumabin ja lumelääkkeen välisen eron pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	20 (7,7)	

Murtumien ja valemurtumien röntgenologinen arviointi

Tutkimuksen UX023-CL303 lähtötilanteessa tehtiin luustoarviointi, jonka tarkoitus oli identifioida osteomalasiaan liittyvät murtumat ja valemurtumat. Potilaista 52 %:lla (70/134) oli aktiivisia murtumia (12 %, 16/134) tai aktiivisia valemurtumia (47 %, 63/134) lähtötilanteessa. Burosumabihoitoon jälkeen murtumien ja valemurtumien paranemista havaittiin useammalla potilaalla kuin lumelääkeryhmässä (kuva 4). Viikolle 24 ulottuvan lumekontrolloidun vaiheen aikana burosumabia saavilla 68 potilaalla havaittiin yhteensä 6 uutta murtumaa tai valemurtumaa ja lumelääkettä saavilla 66 potilaalla 8 uutta poikkeavuutta. Ennen viikkoa 48 kehittyneistä uusista murtumista useimmat (10/18) olivat parantuneet tai osittain parantuneet tutkimuksen päättyessä.

Kuva 4: Parantuneiden aktiivisten murtumien ja valemurtumien prosenttiosuudet tutkimuksessa UX023-CL303



[†] Analysoidut potilaat, joilla aktiivisia murtumia/valemurtumia, josta vähennetty puuttuvat arvioinnit.

Lähtötilanteessa keskimääräinen (SD) kantaluun kokonaisentesopatiataakka (superioristen ja inferioristen kantaluupiikkien yhteispituus) oli 5,64 (3,12) cm burosumabiryhmässä ja 5,54 (3,1) cm lumelääkeryhmässä. Viikolla 24 keskimääräinen (SD) kantaluun kokonaisentesopatiataakka oli burosumabi→burosumabiryhmässä 5,90 (3,56) cm ja lumelääke→burosumabiryhmässä 4,07 (2,38) cm.

Seuraavien eksploratiivisten päätetapahtumien suhteen ei havaittu merkittävää eroa hoitoryhmien välillä: BPI-asteikon kivun haittaavuutta mittaavan osion pistemäärän, BFI-asteikon pahinta väsymystä mittaavan osion pistemäärä ja BFI-asteikon kaikkien osioiden pistekeskisarvo.

Luun histomorfometria aikuisilla

Tutkimus UX023-CL304

UX023-CL304 oli 48 viikon pituinen avoin, yksihaarainen tutkimus X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jossa arvioitiin burosumabin vaikutusta osteomalasian parantumiseen suoliluun harjasta otettujen biopsianäytteiden histologisen ja histomorfometrisen tutkimuksen avulla. Potilaat saivat 1,0 mg burosumabia kehon painokiloa kohden 4 viikon välein. Suun kautta otettavan fosfaatin ja aktiivisten D-vitamiinianalogien käyttöä ei sallittu tutkimuksen aikana.

Tutkimukseen osallistui 14 potilasta, joiden keski-ikä tutkimukseen otettaessa oli 40 vuotta (vaihteluväli 25–52 vuotta) ja joista 43 % oli miehiä. Tutkimuksessa UX023-CL304 annetun 48 viikon hoidon jälkeen paribiopsiat olivat saatavilla 11 potilaalta, joista 10 potilaan biopsiat olivat arviointikelpoisia. Kaikilla 10 potilaalla havaittiin osteomalasian parantumista, mikä ilmeni osteoidin tilavuuden ja luun tilavuuden suhteen (OV/BV) pienenemisenä lähtötilanteen keskimääräisestä (SD) arvosta 26,1 % (12,4) arvoon 11,9 % (6,6). Osteoidin paksuus (O.Th) arviointikelpoisilla 11 potilaalla pieneni keskimääräisestä arvosta (SD) 17,2 (4,1) mikrometriä keskimääräiseen arvoon (SD) 11,6 (3,1) mikrometriä.

Kliininen teho aikuispotilailla, jotka sairastavat tuumoriosteomalasiaa

Burosumabia on arvioitu kahdessa yksihaaraisessa avoimessa tutkimuksessa, joihin rekrytoitiin kaikkiaan 27 tuumoriosteomalasiaa sairastavaa aikuispotilasta. Suun kautta annettavan fosfaatin ja aktiivisten D-vitamiinianalogien käyttö keskeytettiin 2–10 viikkoa ennen burosumabihoidon aloittamista. Potilaat saivat burosumabia 4 viikon välein painoon perustuvalla aloitusannoksella 0,3 mg/kg ja saavuttivat seerumin paastofosfaattipitoisuuden 2,5–4,0 mg/dl [0,81–1,29 mmol/l].

Tutkimukseen UX023T-CL201 rekrytoitiin 14 aikuispotilasta, joilla oli vahvistettu sellaisen FGF23:een liittyvän hypofosfatemian diagnoosi, jonka aiheutti taustalla oleva tuumori, jota ei voitu poistaa leikkauksella tai jota ei voitu paikantaa. Potilaista kahdeksan oli miehiä, ja potilaiden iän vaihteluväli oli 33–68 vuotta (mediaani 59,5 vuotta). Burosumabin keskimääräinen (SD) annos oli 0,83 (0,41) mg/kg viikolla 20, 0,87 (0,49) mg/kg viikolla 48, 0,77 (0,52) mg/kg viikolla 96 ja 0,67 (0,54) mg/kg viikolla 144.

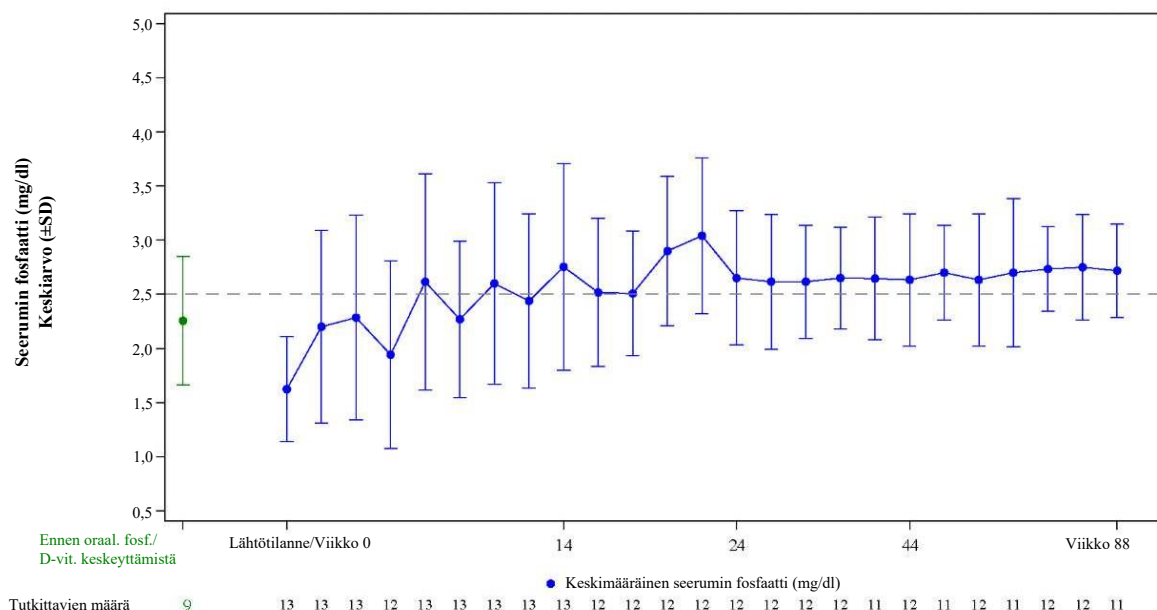
Tutkimukseen KRN23-002 rekrytoitiin Japanista ja Etelä-Koreasta 13 aikuispotilasta, joilla oli vahvistettu tuumoriosteomalasian diagnoosi. Potilaista kuusi oli miehiä, ja potilaiden iän vaihteluväli oli 41–73 vuotta (mediaani 58,0 vuotta). Burosumabin keskimääräinen (SD) annos oli 0,91 (0,59) mg/kg viikolla 48 ja 0,96 (0,70) mg/kg viikolla 88.

Seerumin fosfaatti

Molemmissa tutkimuksissa burosumabi suurensi seerumin keskimääräisiä fosfaattipitoisuuksia, jotka pysyivät vakaina koko tutkimuksen ajan, kuten kuvissa 5 ja 6 on esitetty.

Kuva 5: Tutkimuksen UX023T-CL201 seerumin fosfaattipitoisuus (mg/dl) (keskiarvo ± SD)

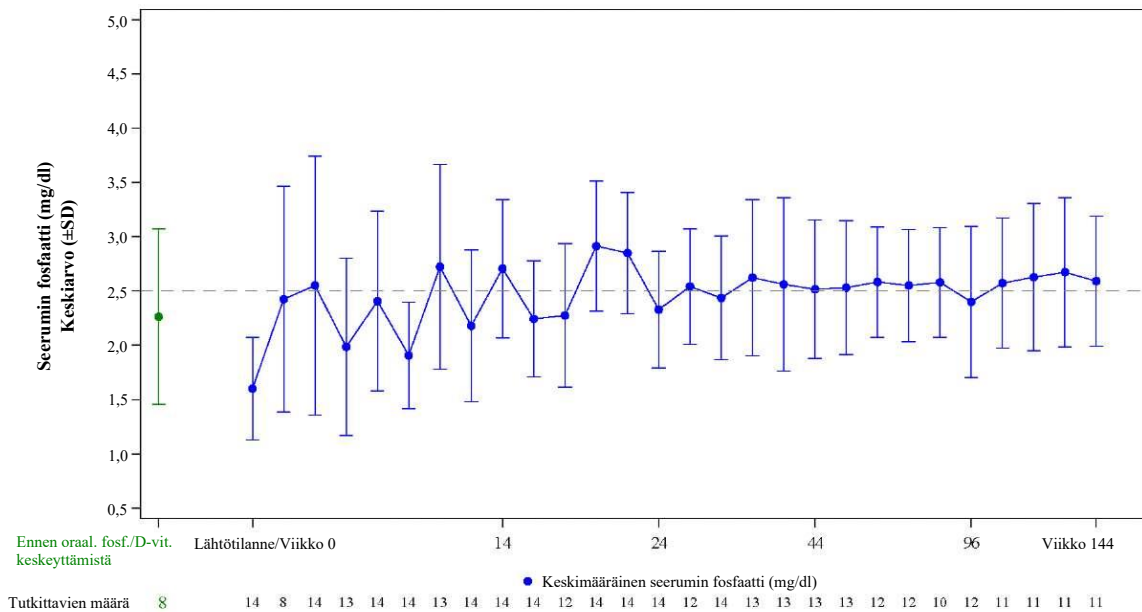
Huomautus: Katkoviiva kuvassa osoittaa seerumin fosfaattipitoisuuden viitealueen alarajan, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Ennen suun kautta annettavan fosfaatin/D-vitamiinin käytön keskeyttämistä; nämä arvot otettiin ennen tutkimukseen rekrytoimista

Kuva 6: Tutkimus KRN23-002 seerumin fosfaattipitoisuus (mg/dl) (keskiarvo ± SD)

Huomautus: Katkoviiva kuvassa osoittaa seerumin fosfaattipitoisuuden viitealueen alarajan, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Ennen suun kautta annettavan fosfaatin/D-vitamiinin käytön keskeyttämistä; nämä arvot otettiin ennen tutkimukseen rekrytoimista

Tutkimuksessa UX023T-CL201 näiden potilaiden TmP/GFR-suhde suureni lähtötilanteen keskiarvosta (SD) 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] arvoon 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] viikolla 48 ja pysyi vakaana viikkoon 144 asti. Tutkimuksessa KRN23-002 TmP/GFR-suhde suureni lähtötilanteen keskiarvosta (SD) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] arvoon 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] viikkoon 48 asti.

Luun histomorfometria

UX023T-CL201-tutkimuksessa 11 potilaalle tehtiin parittaiset luubiopsiat; muutokset arvioitiin 48 viikon hoidon jälkeen. Histomorfologiset parametrit esitetään alla taulukossa 9 ryhmän keskimääräisinä mittauksina lähtötilanteessa ja viikolla 48, jota seuraa yksilöllisten mittausten suhteellisten muutosten keskiarvo.

Taulukko 9: Muutokset histomorfologiaparametreissa tutkimuksessa UX023T-CL201

Parametri	Ryhmän keskimääräinen (SD) pistemäärä		Prosentuaalinen muutos ryhmän keskimääräisissä arvoissa
	Lähtötilanne	Viikko 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

Radiografinen arviointi

^{99m}teknetiumleimatut koko kehon luukuvaukset ja luuston röntgenkuvaukset suoritettiin lähtötilanteessa ja hoidon jälkeen enintään viikkoon 144 asti murtumien ja valemurtumien lukumäärän arvioimiseksi. Sekä luukuvauksissa että röntgenkuvissa havaittiin murtumien ja valemurtumien vähentyneen.

Tuumoriosteomalasiaa sairastavat pediatriiset potilaat

Ei ole olemassa burosumabia koskevia kliinisiä tutkimuksia minkään ikäisillä tuumoriosteomalasiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla. Burosumabin annostus pediatriisille tuumoriosteomalasiaa sairastaville potilaille on määritetty farmakokineettisestä mallinnuksesta ja simulaatiosta (ks. kohta 5.2).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset burosumabin käytöstä tuumoriosteomalasian hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käyttöön pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Burosumabin imeytyminen ihonalaisista injektiokohdista verenkiertoon on lähes täydellistä. Ihon alle annon jälkeen seerumin burosumabin huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (T_{max}) mediaani on noin 7–13 vuorokautta. Burosumabin huippupitoisuus (C_{max}) ja pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) seerumissa suurenevät suhteessa annokseen annosvälillä 0,1–2,0 mg/kg.

Jakautuminen

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla potilailla havaittu jakautumistilavuus vastaa suunnilleen plasman tilavuutta, mikä viittaa niukkaan ekstravaskulaariseen jakautumiseen.

Biotransformaatio

Burosumabi on natiivi immunoglobuliini, joka koostuu pelkästään aminohapoista ja hiilihydraateista, ja sen eliminoituminen maksan metabolisten mekanismien kautta on epätodennäköistä. Metabolian ja eliminaation odotetaan noudattavan immunoglobuliinien puhdistumareittejä, jolloin tuloksena on hajoaminen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Molekyylikokonsa vuoksi burosumabin ei odoteta erittyvän sellaisenaan. Burosumabin puhdistuma on riippuvainen kehonpainosta, ja sen arvioidaan olevan 0,290 l/vrk tyypillisellä aikuisella (70 kg) ja 0,136 l/vrk tyypillisellä pediatriisella (30 kg) X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavalla potilaalla; alkuvaiheen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) seerumissa odotetaan vastaavasti olevan noin 16–19 vuorokautta. Arvioitujen puoliintumisaikojen perusteella vakaan tilan altistus saavutetaan arviolta 67 vuorokaudessa. Useiden pediatriisille potilaille annettujen annosten jälkeen pienimmät seerumissa havaitut pitoisuudet tasaantuvat 8 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Burosumabin farmakokinetiikka on aikainvarianttia ja annoksen suhteen lineaarista ihonalaisella annosvälillä 0,1–2,0 mg/kg.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Ihon alle annossa X-kromosomaalista hypofosfatemiaa ja tuumoriosteomalasiaa sairastavilla potilailla seerumin burosumabipitoisuuden ja seerumin fosfaattipitoisuuden suurenemisen välillä on havaittavissa suora farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde, joka on kuvattu hyvin E_{max}/EC_{50} -mallin avulla. Seerumin burosumabi- ja fosfaattipitoisuudet sekä tubulaarisen reabsorption nopeus munuaisissa suhteessa glomerulusten suodatusnopeuteen (TmP/GFR) suurenevät ja pienenevät ja saavuttivat korkeimman tasonsa suurin piirtein samana ajankohtana kunkin annoksen jälkeen, mikä puoltaa farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suoraa suhdetta. Seerumin fosfaattipitoisuuden, TmP/GFR -suhteen ja $1,25(OH)_2D$ -vitamiinipitoisuuden lähtötilanteen jälkeisen muutoksen AUC-arvo suureni lineaarisesti burosumabin AUC-arvon suurentuessa.

Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka pediatriisilla potilailla

Farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa ei ole havaittu merkittävää eroa pediatristen potilaiden ja aikuisten potilaiden välillä. Burosumabin puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat riippuvaisia kehonpainosta.

Tuumoriosteomalasiaa sairastavat pediatriiset potilaat

Burosumabin aloitusannos pediatriisille tuumoriosteomalasiaa sairastaville potilaille perustuu populaatiofarmakokineettiseen/populaatiofarmakodynaamiseen mallinnukseen ja simulaatioihin, joiden mukaan aloitusannoksen 0,4 mg/kg antamisen 2 viikon välein 1–12-vuotiaille lapsille ja aloitusannoksen 0,3 mg/kg antamisen 2 viikon välein 13–17-vuotiaille nuorille ennustetaan johtavan siihen, että osa tuumoriosteomalasiaa sairastavista pediatriisista potilaista saavuttaa seerumin normaalin fosfaattipitoisuuden. Nämä voidaan titrata ylöspäin enimmäisannokseen 2,0 mg/kg 2 viikon välein (suurin simuloitu annos).

Erityisryhmät

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavia pediatriisia (≥ 1 -vuotiaita) ja aikuispotilaita ja tuumoriosteomalasiaa sairastavia aikuispotilaita koskevien populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan seuraavat eivät olleet burosumabin farmakokinetiikan merkittäviä ennusmerkkejä: ikä, sukupuoli, rotu, etninen tausta, seerumin albumiinipitoisuus lähtötilanteessa, seerumin AFOS-pitoisuus lähtötilanteessa, seerumin ALAT-pitoisuus lähtötilanteessa ja kreatiniinin puhdistuma $\geq 49,9$ ml/min lähtötilanteessa. Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuen burosumabin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaisia X-kromosomaalista hypofosfatemiaa ja tuumoriosteomalasiaa sairastavilla potilailla.

X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla < 1 -vuotiailla pediatriisilla potilailla eliminaatio näyttää olevan hitaampaa kuin vanhemmilla X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla potilailla, mikä johtaa aluksi suurempaan altistukseen. Näiden erojen huomioimiseksi suositeltu aloitusannos on pienempi $\geq 1 - < 6$ kuukauden ikäisille X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla pediatriisille potilaille kuin vanhemmille X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastaville potilailla. Tutkimuksessa BUR-CL207 ei havaittu hyperfosfatematapauksia suositelluilla annoksilla X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla < 1 -vuotiailla pediatriisilla potilailla.

Aterian vaikutus seerumin fosfaatti- ja kalsiumpitoisuuksiin

Burosumabin vaikutusta seerumin fosfaatti- ja kalsium pitoisuuteen aterian jälkeen arvioitiin kahdessa alatutkimuksessa (tutkimukset UX023-CL301 ja UX023-CL303) 13 pediatriisella potilaalla (iältään > 3 vuotta) ja 26 aikuispotilaalla (iältään 24–65 vuotta). Seerumin fosfaatti- ja kalsiumpitoisuudet mitattiin pediatriisilla potilailla antovälin lopussa ja aikuispotilailla antovälin puolessa välissä. Verinäytteet otettiin paastojakson jälkeen sekä uudelleen 1–2 tuntia standardoidun aterian jälkeen.

Burosumabihoito ei aiheuttanut aterian jälkeisiä iänmukaisten viitealuiden ylärajojen ylityksiä seerumin fosfaatti- ja kalsiumarvoissa alatutkimusten pediatriisilla tai aikuispotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Normaaleilla eläimillä tehdyissä konventionaalisissa tutkimuksissa havaittiin haittavaikutuksia altistuksilla, jotka johtivat normaalia suurempaan seerumin fosfaattipitoisuuteen. Haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia normaalin FGF23:n määrän eston aikaansaaman liiallisen vasteen kanssa, joka johti suprafysiologiseen, viitealueen ylärajan ylittävään seerumin fosfaattipitoisuuteen.

Kaniineilla sekä aikuisilla ja nuorilla cynomolgusapinoilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin annosriippuvaista seerumin fosfaatti- ja $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamiinipitoisuuksien kohoamista, mikä vahvisti burosumabin farmakologisen vaikutuksen kyseisissä lajeissa. Normaaleilla eläimillä havaittiin hyperfosfatemista johtuvaa useiden kudosten ja elinten (esim. munuaisten, sydämen, keuhkojen ja aortan) ektooppista mineralisaatiota, ja joissain tapauksissa siihen liittyviä sekundaarisia vaikutuksia

(esim. nefrokalsinoosia) burosumabiannoksilla, jotka johtivat suurempiin kuin noin 8 mg/dl:n (2,6 mmol/l:n) fosfaattipitoisuuksiin eläinten seerumissa. X-kromosomaalisen hypofosfatemian hiirimallissa havaittiin ektooppisen mineralisaation ilmaantuvuuden laskevan merkittävästi vastaavilla seerumin fosfaattipitoisuuksilla, mikä viittaa siihen, että mineralisaatoriski on pienempi, kun FGF23:n määrä on liiallinen.

Aikuisilla ja nuorilla apinoilla havaittuja luustovaikutuksia olivat muutokset luuston aineenvaihdunnan markkereissa, pinaluiden paksuuntuminen ja tiheyden suureneminen, koko luun tiheyden suureneminen ja putkiluiden paksuuntuminen. Nämä muutokset olivat seurausta normaalia suuremmasta seerumin fosfaattipitoisuudesta, joka nopeutti testatuilla annoksilla luun vaihtuvuutta ja johti aikuisilla (muttei nuorilla) eläimillä lisäksi luukalvon liikakasvuun ja luun lujuuden heikentymiseen. Burosumabi ei edistänyt poikkeavaa luuston kehittymistä, sillä muutoksia reisiluun pituudessa tai luuston lujuudessa ei havaittu nuorilla eläimillä. Luustomuutokset olivat yhdenmukaisia burosumabin farmakologian ja fosfaatin luun mineralisaatiota, aineenvaihduntaa ja vaihtuvuutta koskevan roolin kanssa.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa enintään 40 viikon pituisissa tutkimuksissa cynomolgusapinoilla urosapinoilla esiintyi kivesverkon/siementiheyden mineralisaatiota; siemennesteanalyyseissä ei kuitenkaan havaittu muutoksia. Näissä tutkimuksissa ei havaittu naaraiden sukupuolielimiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Tiineinä olevilla cynomolgusapinoilla tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin kohtalaista istukan mineralisaatiota eläimillä, jotka saivat burosumabia 30 mg/kg ja joilla burosumabin huippupitoisuus seerumissa oli suurempi kuin noin 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Tiineysajan lyhenemistä ja siihen liittyviä ennenaikaisia synnytyksiä esiintyi naarailla, jotka saivat $\geq 0,3$ mg/kg:n annoksia, mikä vastasi $\geq 0,875$ – $1,39$ -kertaista burosumabialtistusta suhteessa odotettuun kliiniseen altistukseen. Burosumabia havaittiin sikiöiden seerumissa, mikä osoitti, että burosumabia kulkeutui sikiöön istukan läpi. Teratogeenisistä vaikutuksista ei ollut näyttöä. Sikiöissä ja poikasissa ei havaittu ektooppista mineralisaatiota, eikä burosumabi vaikuttanut pre- tai postnataaliseen kasvuun tai poikasten eloonjääntiin.

Prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu ektooppista mineralisaatiota normaaleilla eläimillä, yleisimmin munuaisissa, burosumabiannoksilla, jotka johtivat suurempiin kuin noin 8 mg/dl:n (2,6 mmol/l:n) pitoisuuksiin seerumissa. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu uusia nefrokalsinooseja, olemassa olevien nefrokalsinoosien kliinisesti merkittävää pahentumista tai ektooppista mineralisaatiota X-kromosomaalista hypofosfatasiaa sairastavilla potilailla, jotka saivat burosumabihoitoa seerumin normaalin fosfaattipitoisuuden saavuttamiseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
D-sorbitoli (E 420)
Polysorbaatti 80 (E 433)
L-metioniini
Suolahappo, 10 % (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

CRYSVITA-injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu 48 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

CRYSVITA-injektioneste, liuos, injektiopullot

Kirkasta lasia oleva injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa ja alumiinisinetti.

Pakkauskoko: yksi injektiopullo.

CRYSVITA-injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kirkas tyyppin I lasiruisku, jossa on esikiinnitetty, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula. Ruisku on suljettu jäykästä polypropeenista ja elastomeerista valmistetulla neulansuojuksella ja fluoripolymeerillä laminoidulla bromobutyylikumista valmistetulla mäntätulpalla.

Lääkevalmisteen eri vahvuudet voidaan tunnistaa erivärisestä männänvarresta; 10 mg (sininen), 20 mg (punainen) ja 30 mg (vihreä).

Pakkauskoko: yksi esitäytetty ruisku.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

CRYSVITA-injektioneste, liuos, injektiopullot

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Älä ravista injektiopulloa ennen käyttöä.

Ennen antoa liuos on tarkastettava silmämääräisesti. Nesteen on oltava kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaalean kellanruskeata. Jos liuos on samea, värjäätynyt tai se sisältää hiukkasia, liuosta ei pidä käyttää.

Kun injektiopullo on otettu jääkaapista, anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpötilaan 30 minuutin ajan ennen burosumabin pistämistä.

Burosumabin annossa on käytettävä aseptista tekniikkaa ja steriilejä, kertakäyttöisiä ruiskuja ja injektioneuloja.

CRYSVITA-injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Ennen antoa liuos on tarkastettava silmämääräisesti. Nesteen on oltava kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaalean kellanruskeata. Jos liuos on samea, värjäätynyt tai se sisältää hiukkasia, liuosta ei pidä käyttää.

Kun esitöyrtetty ruisku on otettu jääkaapista, anna ruiskun lämmitä huoneenlämpötilaan 45 minuutin ajan ennen burosumabin pistämistä.

Pakkausselosteen lopussa on kattavat ohjeet esitöytetyssä ruiskussa olevan burosumabin ihon alle antamisesta.

Köyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivääärä: 19. helmikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivääärä: 21. helmikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Kyowa Kirin Services Ltd. Dutch Branch
Bloemlaan 2
Hoofddorp 2132 NP
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**10 mg RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRYSVITA 10 mg injektioneste,
burosumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 10 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, D-sorbitoli (E 420), polysorbaatti 80 (E 433), L-metioniini, suolahappo, 10 %, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.
Älä ravista ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1262/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CRYSVITA 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
10 mg INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CRYSVITA 10 mg injektioneste
burosumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**20 mg RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRYSVITA 20 mg injektioneste,
burosumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, D-sorbitoli (E 420), polysorbaatti 80 (E 433), L-metioniini, suolahappo, 10 %, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.
Älä ravista ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1262/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CRYSVITA 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
20 mg INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CRYSVITA 20 mg injektioneste
burosumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**30 mg RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRYSVITA 30 mg injektioneste,
burosumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 30 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, D-sorbitoli (E 420), polysorbaatti 80 (E 433), L-metioniini, suolahappo, 10 %, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.
Älä ravista ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1262/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CRYSVITA 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
30 mg INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CRYSVITA 30 mg injektioneste
burosumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA 10 mg ESITÄYTETTYLLE RUISKULLE****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
burosumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mg burosumabia 0,33 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, D-sorbitoli (E 420), polysorbaatti 80 (E 433), L-metioniini, suolahappo, 10 %, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.
Älä ravista ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1262/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CRYSVITA 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
10 mg ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CRYSVITA 10 mg injektioneste
burosumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,33 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA 20 mg ESITÄYTETTYLLE RUISKULLE****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
burosumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg burosumabia 0,67 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, D-sorbitoli (E 420), polysorbaatti 80 (E 433), L-metioniini, suolahappo, 10 %, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.
Älä ravista ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1262/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CRYSVITA 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
20 mg ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CRYSVITA 20 mg injektioneste
burosumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,67 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA 30 mg ESITÄYTETTYLLE RUISKULLE****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
burosumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, D-sorbitoli (E 420), polysorbaatti 80 (E 433), L-metioniini, suolahappo, 10 %, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.
Älä ravista ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1262/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CRYSVITA 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
30 mg ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CRYSVITA 30 mg injektioneste
burosumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**CRYSVITA 10 mg injektioneste,
CRYSVITA 20 mg injektioneste,
CRYSVITA 30 mg injektioneste,**

burosumabi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä CRYSVITA on ja mihin sitä käytetään

Mitä CRYSVITA on

CRYSVITA-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on burosumabi. Se kuuluu lääkkeisiin, joita kutsutaan ihmisen monoklonaalisiksi vasta-aineiksi.

Mihin CRYSVITA-valmistetta käytetään

CRYSVITA-valmistetta käytetään X-kromosomaalisen hypofosfatemian hoitoon. Sitä käytetään 1 kuukauden – 17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille sekä aikuisille.

CRYSVITA-valmistetta käytetään tuumoriosteomalasian hoitoon, kun tämän sairauden aiheuttavaa kasvainta (tuumoria) ei voida poistaa tai paikantaa, 1–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ja aikuisilla.

Mitä X-kromosomaalinen hypofosfatemia on

X-kromosomaalisen hypofosfatemia on perinnöllinen sairaus.

- Sitä sairastavien henkilöiden elimistössä on tavallista enemmän fibroblastikasvutekijä 23:ksi (FGF23) kutsuttua hormonia.
- FGF23 pienentää fosfaatin pitoisuutta veressä.
- Alhainen fosfaattipitoisuus saattaa
 - estää lasten ja nuorten luita kasvamasta kunnolla
 - estää lasten, nuorten ja aikuisten luita kovettumasta kunnolla
 - aiheuttaa luiden ja nivelten kipua ja jäykkyyttä kaikilla potilailla.

Mitä tuumoriosteomalasia on

- Tuumoriosteomalasiaa sairastavilla henkilöillä on tavallista suurempi määrä hormonia nimeltä FGF23, jota tiettytyyppiset kasvaimet (tuumorit) tuottavat.
- FGF23 alentaa fosfaatin määrää veressä.
- Alhainen fosfaattipitoisuus voi johtaa luiden pehmenemiseen, lihasheikkouteen, väsymykseen, luukipuun ja murtumiin.

Miten CRYSVITA vaikuttaa

CRYSVITA kiinnittyy FGF23:een veressä ja estää sitä vaikuttamasta. Tämä suurentaa veren fosfaattipitoisuutta, jolloin voidaan saavuttaa normaali fosfaattipitoisuus.

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

Älä käytä CRYSVITA-valmistetta

- jos olet allerginen burosumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos otat fosfaattiravintolisiä tai tiettyjä D-vitamiiniravintolisiä (jotka sisältävät niin kutsuttua aktiivista D-vitamiinia, esim. kalsitriolia)
- jos veresi fosfaattipitoisuus on ennestään suuri (hyperfosfatemia)
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta.

Allergiset reaktiot

Lopeta CRYSVITA-valmisteen ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia, sillä ne saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta:

- ihottuma ja kutina ympäri kehoa
- silmäluomien, suun tai huulten voimakas turvotus (angioedeema)
- hengenahdistus
- nopea sydämensyke
- hikoilu.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä ota CRYSVITA-valmistetta. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen CRYSVITA-valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Ihoreaktiot

Pistoskohdan ihoreaktiot ovat mahdollisia; ks. lisätietoja kohdasta 4. Jos reaktiot ovat voimakkaita, käänny lääkärin puoleen.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen hoitoa ja hoidon aikana lääkäri seuraa veresi ja virtsasi fosfaatti- ja kalsiumpitoisuuksia ja saattaa myös tehdä munuaisten ultraäänitutkimuksia. Näiden tarkoitus on vähentää veren liiallisen fosfaattipitoisuuden (hyperfosfatemian), veren liiallisen kalsiumpitoisuuden (hyperkalsemian) ja kalsiumin kudoksiin, esimerkiksi munuaisiin, kerääntymisen (ektooppisen mineralisaation) riskiä. Myös seerumisi lisäkilpirauhashormonin pitoisuus tarkistetaan ennen hoitoa ja hoidon aikana lisäkilpirauhasen liikatoiminnan (veren liiallisen lisäkilpirauhashormonin pitoisuuden) riskin vähentämiseksi.

Alle 1 kuukauden ikäiset lapset, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia

CRYSVITA-valmistetta ei pidä antaa alle 1 kuukauden ikäisille lapsille, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia, sillä tietojia ei ole saatavilla lääkkeen turvallisuudesta ja vaikutuksista tässä ikäryhmässä.

Alle 1-vuotiaat lapset, joilla on tuumoriosteomaliasia

CRYSVITA-valmistetta ei pidä antaa alle 1-vuotiaille lapsille, joilla on tuumoriosteomaliasia, sillä lääkkeen turvallisuutta ja vaikutuksia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Pistosten kirjaaminen

Jos annat pistoksen itsellesi tai lapsellesi, kirjaa antopäivä, lääkkeen nimi ja eränumero (löytyy pakkauksesta tekstin ”Lot” jälkeen) ja säilytä nämä tiedot tallessa. Tarkista ohjeet lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista, jos olet epävarma.

Muut lääkevalmisteet ja CRYSVITA

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota CRYSVITA-valmistetta ja kerro lääkärille, jos otat:

- fosfaattiravintolisiä
- tiettyjä D-vitamiiniravintolisiä (jotka sisältävät niin kutsuttua aktiivista D-vitamiinia, esim. kalsitriolia). Tiettyjen D-vitamiiniravintolisien käytön jatkaminen tai aloittaminen on sallittua, ja lääkäri kertoo sinulle, mitkä ne ovat.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat CRYSVITA-valmistetta:

- jos otat lääkkeitä, jotka vaikuttavat kalsiumin lailla elimistössä (kalsimimeettejä). Lääkäri saattaa seurata kalsiumpitoisuuksiasi tarkemmin.
- jos olet tuumoriosteomalasiaa sairastava potilas ja saat hoitoa taustalla olevaan kasvaimen (eli sädehoito tai poisto leikkauksella). Siinä tapauksessa CRYSVITA-hoitoa ei aloiteta, ennen kuin taustalla oleva kasvain on poistettu, eikä silloin, jos seerumin fosfaattipitoisuus on alhainen
- jos sinulla on ongelmia lisäkilpirauhasten kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. CRYSVITA-valmisteen vaikutusta lapseen ei tunneta.

CRYSVITA-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä CRYSVITA-valmisteen käytön aikana ja vähintään 14 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Monoklonaalisten vasta-aineiden kuten CRYSVITA-valmisteen tiedetään siirtyvän äidinmaitoon ensimmäisten syntymän jälkeisten päivien aikana. CRYSVITA-valmistetta voidaan kuitenkin käyttää tämän ajanjakson jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa CRYSVITA-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, jotta voitte päättää, pitääkö sinun lopettaa imetys tai lopettaa CRYSVITA-valmisteen käyttö.

Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttö

Sinulle tai lapsellesi voi tulla huimausta CRYSVITA-valmisteen käytön yhteydessä. Jos näin tapahtuu, voi olla vaarallista esimerkiksi ajaa autolla, käyttää työkaluja tai koneita, pyöräillä, ratsastaa tai kiipeillä puissa.

CRYSVITA sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 45,91 mg sorbitolia per injektiopullo, mikä vastaa 45,91 mg/ml. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla (tai lapsellasi) on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä sinulle (tai lapsellesi).

CRYSVITA sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä per injektiopullo, mikä vastaa 0,5 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla tai lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten CRYSVITA-valmistetta käytetään

CRYSVITA-valmiste annetaan pistoksena ihon alle olkavarteen, vatsaan, pakaraan tai reiteen. Terveystenhuollon ammattilainen antaa tämän lääkkeen sinulle tai lapsellesi. Vaihtoehtoisesti lääkäri saattaa suositella, että annat pistoksen itsellesi tai lapsellesi itse. Terveystenhuollon ammattilainen opettaa miten pistos annetaan. Hoitoa aloitettaessa ja aina annosta muutettaessa sinun on annettava ensimmäinen pistos terveystenhuollon ammattilaisen läsnä ollessa. Tämän pakkausselosteen lopussa

on yksityiskohtainen käyttöohje. Noudata sitä huolellisesti aina, kun annat itsellesi tai lapsellesi CRYSVITA-pistoksen.

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

Kuinka paljon CRYSVITA-valmistetta tarvitset

Annos määräytyy painosi mukaan. Lääkäri laskee oikean annoksen sinulle.

Annos X-kromosomaaliseen hypofosfatemiaan

CRYSVITA-annos on pistettävä

- 1 kuukauden – 17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille kahden viikon välein
- aikuisille neljän viikon välein.

Annos tuumoriosteomalasiaan

CRYSVITA-annos on pistettävä

- 1 vuoden – 17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille kahden viikon välein
- aikuisille neljän viikon välein.

Lääkäri varmistaa kokeiden avulla, että annoksesi on oikean suuruinen, ja annostasi tai annostiheyttä saatetaan tarvittaessa muuttaa.

Suurin mahdollinen annos X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastaville potilaille

Suurin mahdollinen annos X-kromosomaalisen hypofosfatemian hoitoon:

- 1 kuukauden – 6 kuukauden ikäisille imeväisille on 0,8 kg kehon painokiloa kohden
- 6 kuukauden – 1 vuoden ikäisille imeväisille on 2 mg kehon painokiloa kohden
- 1 vuoden – 17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille sekä aikuisille on 90 mg.

Suurin mahdollinen annos tuumoriosteomalasiaa sairastaville potilaille

Suurin mahdollinen annos tuumoriosteomalasian hoitoon:

- 1 vuoden – 12 vuoden ikäisille lapsille on 90 mg
- 13 vuoden – 17 vuoden ikäisille nuorille ja aikuisille on 180 mg

Tuumoriosteomalasiaa sairastavat potilaat

Jos olet tuumoriosteomalasiaa sairastava potilas ja tarvitset hoitoa taustalla olevaan kasvaimeen (eli sädehoito tai poisto leikkauksella), lääkäri keskeyttää CRYSVITA-hoidon. Kun kasvaimen hoito on saatu päätökseen, lääkäri tarkistaa fosfaattiarvosi ja aloittaa CRYSVITA-hoidon uudelleen, jos seerumin fosfaattipitoisuus on alhainen.

Jos sinulle on annettu enemmän CRYSVITA-valmistetta kuin pitäisi

Kerro heti lääkärille, jos epäilet saaneesi liikaa CRYSVITA-valmistetta.

Jos CRYSVITA-annos jää väliin

Jos annos jää väliin, käänny heti lääkärin puoleen. Väliin jäänyt annos tulee antaa mahdollisimman pian, ja lääkäri järjestää tulevat annokset uudelleen sen mukaisesti.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä lapsella ja nuorella 10:stä)

- hammasinfektion aiheuttama märkäpesäke (hammasabsessi)
- yskä

- päänsärky
- oksentelu
- pahoinvointi
- ripuli
- ummetus
- hammaskaries tai hampaiden reikiintyminen
- ihottuma
- kipu käsissä ja jaloissa
- pistoskohdan reaktiot, joita voivat olla:
 - punoitus tai ihottuma
 - kipu tai kutina
 - turvotus
 - verenvuoto tai mustelma.

Nämä pistoskohdan reaktiot ovat yleensä lieviä ja ilmenevät vuorokauden sisällä pistoksesta. Ne paranevat yleensä noin 1–3 vuorokaudessa.

- kuume
- alhainen veren D-vitamiinipitoisuus.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä lapsella ja nuorella 10:stä)

- huimaus
- kipu lihaksissa
- nokkosihottuma
- veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suurentuminen.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä lapsella ja nuorella 100:sta)

- suuri veren kalsiumpitoisuus.

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- suuri virtsan kalsiumpitoisuus
- veren fosfaattipitoisuuden suurentuminen tai suuri veren lisäkilpirauhashormonipitoisuus.

Haittavaikutukset tuumoriosteomalasiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla

Haittavaikutuksia lapsilla ja nuorilla ei tunneta, koska kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty.

Haittavaikutukset X-kromosomaalista hypofosfatemiaa ja tuumoriosteomalasiaa sairastavilla aikuisilla

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä aikuisella 10:stä)

- hammasinfektion aiheuttama märkäpesäke (absessi)
- päänsärky
- huimaus
- pakottava jalkojen liikuttelemisen tarve epämukavien, kivuliaiden tai outojen tuntemusten välttämiseksi jaloissa, etenkin ennen nukahtamista tai yön aikana (levottomien jalkojen oireyhtymä)
- ummetus
- selkäkipu
- lihaskouristukset
- pistoskohdan reaktiot, joita voivat olla:
 - punoitus tai ihottuma
 - mustelma tai verenvuoto
 - turvotus
 - kipu tai kutina
- alhainen veren D-vitamiinipitoisuus.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä aikuisella 10:stä)

- veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suurentuminen tai suuri veren lisäkilpirauhashormonipitoisuus
- suuret veren tai virtsan kalsiumpitoisuudet
- ihottuma
- nokkosihottuma
- veren fosfaattipitoisuuden suurentuminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CRYSVITA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä CRYSVITA-valmistetta kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä CRYSVITA-valmistetta, jos siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

Jos pistät lääkkeen itse, katso pakkausselosteen lopusta ”Käyttöohje”-kohdan vaiheessa 5 olevat ohjeet käyttämättömien lääkkeiden ja tarvikkeiden hävittämisestä.

Jos sinulla on kysymyksiä käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä, käänny terveydenhuoltohenkilökunnan tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CRYSVITA sisältää

Vaikuttava aine on burosumabi. Yksi injektiopullo sisältää 10, 20 tai 30 mg burosumabia.

Muut aineet ovat L-histidiini, D-sorbitoli (E 420), polysorbaatti 80 (E 433), L-metioniini, suolahappo, 10 %, ja injektionesteisiin käytettävä vesi. (Ks. lisätietoja kohdasta 2 ”CRYSVITA sisältää sorbitolia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

CRYSVITA on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalean kellanruskea injektioneste pienessä lasisessa injektiopullossa. Pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Alankomaat

medinfo@kyowakirin.com

Valmistaja

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Saksa

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

Kyowa Kirin Services Ltd. Dutch Branch
Bloemlaan 2
Hoofddorp 2132 NP
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

KÄYTTÖOHJE

Lue tämä käyttöohje huolellisesti, ennen kuin käytät CRYSVITA-valmistetta:

- Anna pistos itsellesi tai lapsellesi vain, jos lääkäri on kehottanut sinua tekemään niin.
- Anna pistos itse vasta sen jälkeen, kun sinut on opetettu antamaan se. Hoitoa aloitettaessa ja aina annosta muutettaessa sinun on annettava ensimmäinen pistos terveydenhuollon ammattilaisen läsnä ollessa.
- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja (terveydenhuollon ammattilainen on neuvonut. Tarkista ohjeet terveydenhuollon ammattilaiselta, jos olet epävarma.
- Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen. Annos mitataan milligrammoina (mg). CRYSVITA on saatavilla injektiopulloissa kolmena eri vahvuutena: 10 mg, 20 mg ja 30 mg. Kaikki injektiopullot ovat kertakäyttöisiä. Käytä aina kuhunkin pistokseen uutta CRYSVITA-injektiopulloa; ks. jäljempänä olevasta vaiheesta 5 ohjeet käytettyjen injektiopullojen ja muiden tarvikkeiden hävittämisestä.
- Terveystenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, kuinka paljon CRYSVITA-valmistetta sinun pitää antaa itsellesi tai lapsellesi. Sinulle tai lapsellesi saatetaan antaa useampi kuin yksi injektiopullo oikeaa annosta varten.
- Jos terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, että annokseesi tarvitaan useampi kuin yksi pistos, sinun on toistettava vaiheet 2–5 kullekin pistokselle. Käytä kuhunkin pistokseen uusia tarvikkeita ja eri ihoaluetta.
- Käytä pistoksen antamiseen vain terveydenhuollon ammattilaisen antamia tai määräämiä ruiskuja ja neuloja.
 - Vedä neste injektiopullostä aina isolla neulalla, ja muista vaihtaa pieneen neulaan nesteen pistämistä varten.
 - Väärän ruiskun tai neulan käyttö voi aiheuttaa annostusvirheen tai tehdä pistoksesta kivuliaamman.
- Jos CRYSVITA-valmistetta annetaan pienelle lapselle, toisen henkilön läsnäolosta ja tuesta saattaa olla apua.
- Älä käytä CRYSVITA-valmistetta, jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle. Jos saat allergisen reaktion pistoksen aikana tai sen jälkeen, lopeta CRYSVITA-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin. Ks. lisätietoja pakkausselosteen kohdasta 2.

Vaihe 1. Kerää ja tarkista tarvikkeet

Ota tarvitsemasi CRYSVITA-injektiopullot jääkaapista.

Varmista, että sinulla on oikea määrä annostasi milligrammoina terveydenhuollon ammattilaisen ohjeiden mukaisesti.

Jos olet epävarma, tarkista ohjeet terveydenhuollon ammattilaiselta.

Anna lämmitä huoneenlämmössä 30 minuutin ajan. Älä lämmitä injektiopulloja millään muulla tavalla, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa. Älä aseta injektiopulloja suoraan auringonvaloon.

Kirjaa antopäivä, lääkkeen nimi ja eränumero (löytyy pakkauksesta tekstin ”Lot” jälkeen) ja säilytä nämä tiedot tallessa.

Tarkista injektiopullon etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivämäärä (lyhenteen EXP jälkeen).

Tarkasta injektiopullossa oleva neste. Älä ravista.

Älä käytä injektiopulloa

- viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen
- jos neste on poikkeavan väristä, sameaa tai siinä näkyy hiukkasia. CRYSVITA-nesteen pitää olla kirkasta tai hieman opalisovaa ja väritöntä tai vaalean kellanruskeaa.



Aseta kaikki tarvitsemasi tarvikkeet puhtaalle, tasaiselle alustalle. Kutakin pistosta kohden tarvitaan:

- A. CRYSVITA-injektiopullo pistosta (pistoksia) varten
- B. Yksi männällinen ruisku
- C. Yksi iso neula CRYSVITA-valmisteen vetämiseen injektiopullost
- D. Yksi pieni neula CRYSVITA-valmisteen pistämiseen
- E. Alkoholipyyhkeitä
- F. Teräville esineille tarkoitettu jätteastia
- G. Laastaria (jos tarpeen)
- H. Harsotaitoksia tai vanutuppoja

Ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen, jos sinulla ei ole näitä tarvikkeita.

Terveydenhuollon ammattilainen selittää sinulle, miten eri neuloja käytetään.

Isoa neulaa käytetään CRYSVITA-valmisteen vetämiseen injektiopullost.

Pientä neulaa käytetään CRYSVITA-valmisteen pistämiseen.

Jos olet epävarma, tarkista ohjeet terveydenhuollon ammattilaiselta ennen käyttöä.

Älä käytä tarvikkeita, joista puuttuu osia tai jotka ovat jollakin tapaa vaurioituneita.

Älä poista neulansuojuksia neuloista, ennen kuin olet valmis käyttämään neuloja.

Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä, ennen kuin siirryt vaiheeseen 2.

Vaihe 2. Vedä CRYSVITA-valmiste injektiopullost ja valmistele pistos

Poista injektiopullon sinettikorkki, jolloin injektiopullon kumitulppa tulee näkyviin.

Puhdista kumitulppa alkoholipyyhkeellä ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan puhdistamisen jälkeen.



Poista **iso** neula steriilistä pakkauksestaan, mutta älä irrota sen neulansuojusta.

Pidä toisella kädellä **isoa** neulaa neulansuojuksesta ja toisella kädellä ruiskua säiliöstä, ja kiinnitä neula ruiskuun.

Kiinnitä neula saamiesi tarvikkeiden mukaisesti

- joko painamalla neulaa ruiskuun ja kääntämällä neulaa myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni
- **tai** painamalla neulaa ruiskuun, kunnes se on tiukasti kiinni.

Älä koske itse neulaan tai ruiskun päähän, johon neula kiinnittyy.

Kun neula on tiukasti kiinnitetty, pitele ruiskua säiliöstä niin, että neula osoittaa ylöspäin.

Poista neulansuojus vetämällä se suoraan irti.

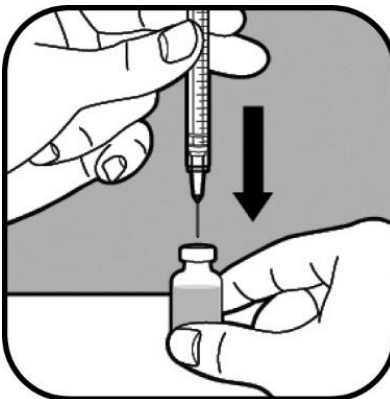
Älä hävitä neulansuojusta.

Älä koske neulaan tai anna neulan koskettaa mitään pintaa sen jälkeen, kun neulansuojus on poistettu. Älä käytä ruiskua, jos tiputat sen neulansuojuksen irrottamisen jälkeen tai jos neula näyttää vaurioituneelta.



Terveystieteiden ammattilainen kertoo sinulle, kuinka paljon nestettä sinun pitää pistää. Määrä on normaalisti 1 ml kutakin pistosta kohden. Jos sinun on pistettävä vähemmän kuin 1 ml, terveystieteiden ammattilainen näyttää sinulle, mitä merkkiviivaa sinun kuuluu käyttää. Käytä aina annostasi vastaavaa merkkiviivaa. Jos olet epävarma, tarkista ohjeet terveystieteiden ammattilaiselta ennen käyttöä.

Vedä ruiskun mäntää taaksepäin, kunnes männän pää on annostasi vastaavan merkkiviivan kohdalla. Tämä täyttää ruiskun ilmalla.

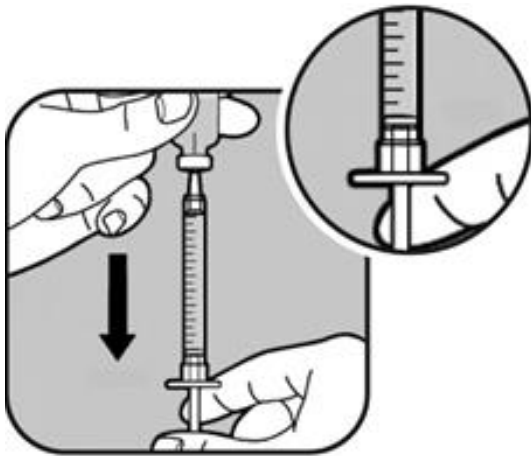


Pidä injektiopullo tasaista alustaa vasten. Työnnä iso neula hitaasti kumitulpan läpi injektiopulloon. Neulan kärjen ei pidä koskettaa injektiopullossa olevaa nestettä. Jos neulan kärki koskettaa nestettä, vedä neulaa hitaasti takaisin, kunnes kärki ei enää kosketa nestettä.

Työnnä mäntä hitaasti ruiskuun. Tämä työntää ruiskussa olevan ilman injektiopulloon.



Anna neulan olla injektiopullossa, ja käännä injektiopullo ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on nesteen pohjalla.



Täytä ruisku vetämällä mäntää hitaasti taaksepäin, kunnes männän pää on annostasi vastaavan merkkiviivan kohdalla. Pidä neulan kärki jatkuvasti nesteessä.



Tarkista ruiskussa oleva neste ilmakuplien varalta.

Jos havaitset kuplia,

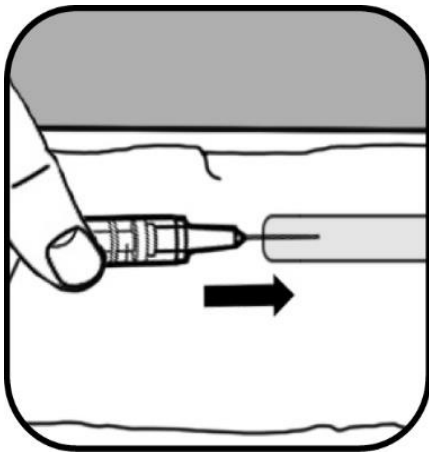
- pidä ruiskua pystysuorassa poistamatta neulaa injektiopullon sisältä,
- naputa säiliötä kevyesti sormella, jotta ilmakuplat liikkuvat,
- kun ilmakuplat ovat säiliön yläosassa, työnnä ne ulos painamalla mäntää hitaasti.

Tarkista annoksesi uudelleen ruiskun merkkiviivojen avulla.

Vedä tarvittaessa ruiskuun lisää nestettä, jotta männän pää on annostasi vastaavan merkkiviivan kohdalla.

Tarkista neste uudelleen ilmakuplien varalta, ja toista tarvittaessa edellä mainittu menettely.

Kun ruiskussa ei näy kuplia, irrota ruisku ja neula injektiopullosta vetämällä suoraan alaspäin.



Irrota iso neula ruiskusta seuraavasti:

- Ota ison neulan neulansuojus ja aseta se tasaiselle alustalle.
- Työnnä iso neula yhtä kättä käyttäen neulansuojukseen ja kohota neulaa, jotta suojus peittää sen. Vammojen välttämiseksi älä käytä toista kättä apuna. Tartu sen jälkeen toisella kädellä suojukseen ja napsauta se paikalleen.
- Irrota iso neula ruiskusta saamiesi tarvikkeiden mukaisesti
 - joko kiertämällä suojuksen peittämää neulaa vastapäivään
 - tai vetämällä suojuksen peittämä neula suoraan irti ruiskusta. Aseta irrotettu neula teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan.

Poista **pieni** neula steriilistä pakkauksestaan, mutta älä irrota sen neulansuojusta.

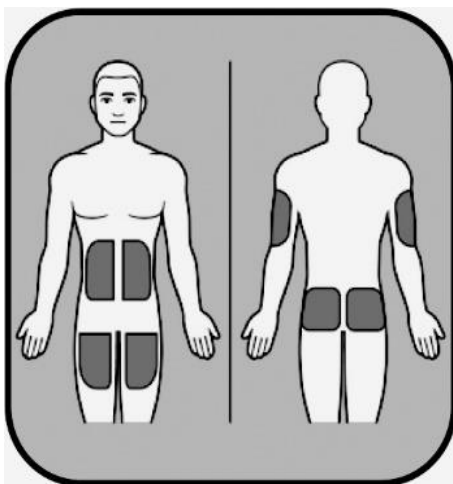
Pidä toisella kädellä **pienää** neulaa neulansuojuksesta ja toisella kädellä ruiskua säiliöstä, ja kiinnitä neula ruiskuun.

Kiinnitä neula saamiesi tarvikkeiden mukaisesti

- joko painamalla neulaa ruiskuun ja kääntämällä neulaa myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni
- **tai** painamalla neulaa ruiskuun, kunnes se on tiukasti kiinni.

Älä koske itse neulaan tai ruiskun päähän, johon neula kiinnittyy.

Vaihe 3. Valmistele pistoskohta



Pistos on annettava ihon alla olevaan rasvakerrokseen. Valitse ihoalue pistokselle. Jos annat pistoksen itsellesi, sopivia alueita ovat:

- vatsan alue, reisien yläosa.

Jos annat pistoksen toiselle henkilölle, sopivia alueita ovat:

- vatsan alue, reisien yläosa, olkavarsien ulkosivu, pakarat.

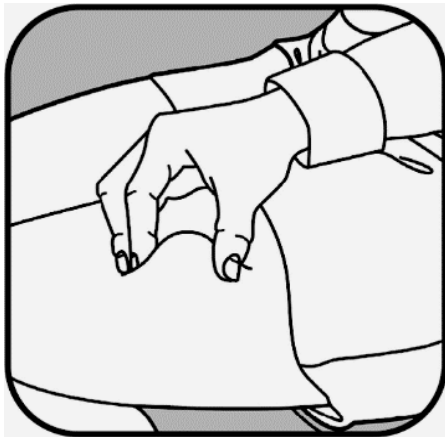
Älä anna pistosta:

- alueelle, joka aristaa, punoittaa, jossa on mustelma tai jossa iho on rikkoontunut
- alueelle, jossa on arpijuovia tai arpia (mukaan lukien palovammat)
- suoraan luomeen tai luomen ympäristöön.

Jos annat useamman kuin yhden pistoksen, käytä kullekin pistokselle eri ihoaluetta. Puhdista kukin pistoskohta uudella alkoholipyyhkeellä, ja anna ihon kuivua.

CRYSVITA on pistettävä puhtaaseen, kuivaan ihoon.

Vaihe 4. Pistä CRYSVITA



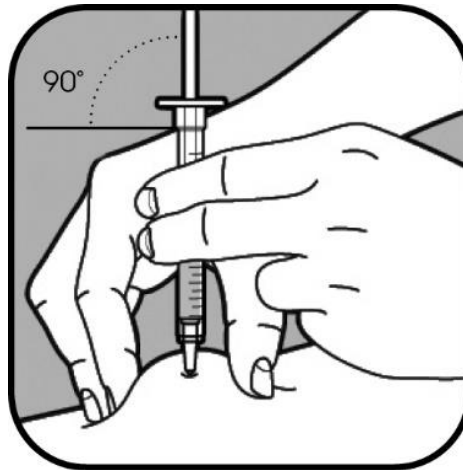
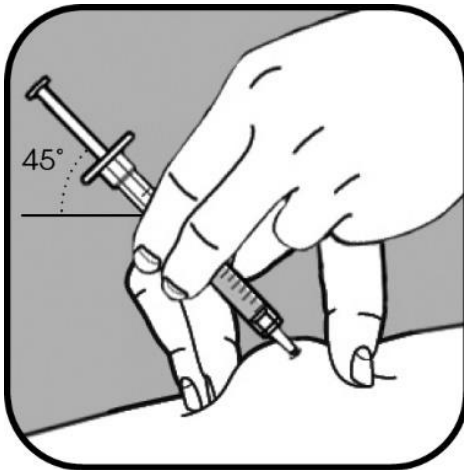
Poista pienen neulan neulansuojus vetämällä se suoraan irti.

Tartu ihoon niin, että peukalon ja muiden sormien väliin jää noin 5 cm leveä ihopoimu.

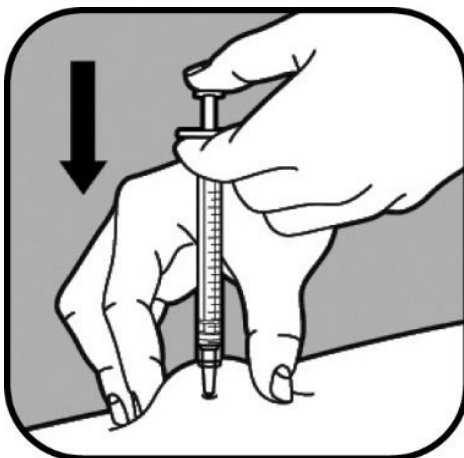
Pidä ruiskua hallitsevan kätesi peukalon ja etusormen välissä.

Neula on työnnettävä ihoon 45 asteen tai 90 asteen kulmassa.

Terveystieteiden ammattilainen näyttää sinulle, kumpaa kulmaa sinun pitää käyttää.



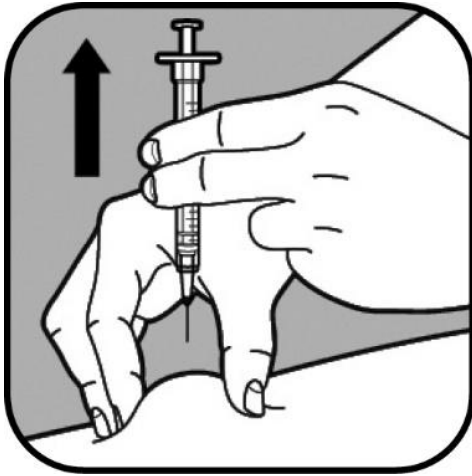
Työnnä neula ihopoimuun nopealla ja napakalla liikkeellä.
Älä paina mäntää, kun työnnät neulan ihoon.



Kun neula on ihossa, älä liikuta sitä.

Jatka ihosta kiinni pitämistä.

Työnnä mäntä hitaasti ruiskuun, enintään 30 sekunnin kuluessa, kunnes ruisku on tyhjä.



Kun olet antanut koko annoksen, irrota neula vetämällä se varovaisesti suoraan irti ihosta.

Päästä irti ihopoimusta.

Paina pistoskohtaa vanutupolla tai harsotaitoksella muutaman sekunnin ajan verenvuodon tyrehtyttämiseksi. Kiinnitä tarvittaessa laastari.

Älä hankaa pistoskohtaa.

Vammojen välttämiseksi älä kiinnitä pienen neulan neulansuojusta takaisin neulaan. Aseta neula ilman suojusta teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan.

Vaihe 5. Kunkin pistoksen jälkeen

Aseta käytetyt neulat, neulansuojukset ja ruiskut teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan.

Injektiopullot on hävitettävä paikallisten suositusten mukaisesti.

Älä hävitä neuloja tai ruiskuja talousjätteiden mukana.

Älä säästä injektiopulloja, joissa on lääkettä jäljellä, tulevaa käyttöä varten äläkä anna niitä muiden käyttöön.

Kun teräville esineille tarkoitettu jäteastiasi on melkein täynnä, sinun on pyydettävä uusi astia ja hävitettävä vanha astia asianmukaisesti noudattamalla paikallisia suosituksia.

Muistutus: Jos annat useamman kuin yhden pistoksen, toista vaiheet 2–5 kullekin pistokselle. Käytä kuhunkin pistokseen uusia tarvikkeita.

Merkitse muistiin pistosten päivämäärät ja kaikki pistoskohdat, jotta voit vaihtaa pistoskohtia seuraavalla kerralla.

Video, jossa näytetään, miten pistos valmistellaan ja annetaan, on saatavilla seuraavan linkin kautta: www.myinject.eu

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

burosumabi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä CRYSVITA on ja mihin sitä käytetään

Mitä CRYSVITA on

CRYSVITA-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on burosumabi. Se kuuluu lääkkeisiin, joita kutsutaan ihmisen monoklonaaliseksi vasta-aineiksi.

Mihin CRYSVITA-valmistetta käytetään

CRYSVITA-valmistetta käytetään X-kromosomaalisen hypofosfatemian hoitoon. Sitä käytetään 1 kuukauden – 17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille sekä aikuisille.

CRYSVITA-valmistetta käytetään tuumoriosteomalasian hoitoon, kun tämän sairauden aiheuttavaa kasvainta (tuumoria) ei voida poistaa tai paikantaa, 1 vuoden – 17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla ja aikuisilla.

Mitä X-kromosomaalinen hypofosfatemia on

X-kromosomaalisen hypofosfatemia on perinnöllinen sairaus.

- Sitä sairastavien henkilöiden elimistössä on tavallista enemmän fibroblastikasvutekijä 23:ksi (FGF23) kutsuttua hormonia.
- FGF23 pienentää fosfaatin pitoisuutta veressä.
- Alhainen fosfaattipitoisuus saattaa
 - estää lasten ja nuorten luita kasvamasta kunnolla
 - estää lasten, nuorten ja aikuisten luita kovettumasta kunnolla
 - aiheuttaa luiden ja nivelten kipua ja jäykkyyttä kaikilla potilailla.

Mitä tuumoriosteomalasia on

- Tuumoriosteomalasiaa sairastavilla henkilöillä on tavallista suurempi määrä hormonia nimeltä FGF23, jota tiettyntyyppiset kasvaimet (tuumorit) tuottavat.
- FGF23 alentaa fosfaatin määrää veressä.
- Alhainen fosfaattipitoisuus voi johtaa luiden pehmenemiseen, lihasheikkouteen, väsymykseen, luukipuun ja murtumiin.

Miten CRYSVITA vaikuttaa

CRYSVITA kiinnittyy FGF23:een veressä ja estää sitä vaikuttamasta. Tämä suurentaa veren fosfaattipitoisuutta, jolloin voidaan saavuttaa normaali fosfaattipitoisuus.

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

Älä käytä CRYSVITA-valmistetta

- jos olet allerginen burosumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos otat fosfaattiravintolisiä tai tiettyjä D-vitamiiniravintolisiä (jotka sisältävät niin kutsuttua aktiivista D-vitamiinia, esim. kalsitriolia)
- jos veresi fosfaattipitoisuus on ennestään suuri (hyperfosfatemia)
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta.

Allergiset reaktiot

Lopeta CRYSVITA-valmisteen ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia, sillä ne saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta:

- ihottuma ja kutina ympäri kehoa
- silmäluomien, suun tai huulten voimakas turvotus (angioedeema)
- hengenahdistus
- nopea sydämensyke
- hikoilu.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä ota CRYSVITA-valmistetta. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen CRYSVITA-valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Ihoreaktiot

Pistoskohdan ihoreaktiot ovat mahdollisia; ks. lisätietoja kohdasta 4. Jos reaktiot ovat voimakkaita, käänny lääkärin puoleen.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen hoitoa ja hoidon aikana lääkäri seuraa veresi ja virtsasi fosfaatti- ja kalsiumpitoisuuksia ja saattaa myös tehdä munuaisten ultraäänitutkimuksia. Näiden tarkoitus on vähentää veren liiallisen fosfaattipitoisuuden (hyperfosfatemian), veren liiallisen kalsiumpitoisuuden (hyperkalsemian) ja kalsiumin kudoksiin, esimerkiksi munuaisiin, kerääntymisen (ektooppisen mineralisaation) riskiä. Myös seerumisi lisäkilpirauhashormonin pitoisuus tarkistetaan ennen hoitoa ja hoidon aikana lisäkilpirauhasen liikatoiminnan (veren liiallisen lisäkilpirauhashormonin pitoisuuden) riskin vähentämiseksi.

Alle 1 kuukauden ikäiset lapset, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia

CRYSVITA-valmistetta ei pidä antaa alle 1 kuukauden ikäisille lapsille, joilla on X-kromosomaalinen hypofosfatemia, sillä tietoja ei ole saatavilla lääkkeen turvallisuudesta ja vaikutuksista tässä ikäryhmässä.

Alle 1-vuotiaat lapset, joilla on tuumoriosteomaliasia

CRYSVITA-valmistetta ei pidä antaa alle 1-vuotiaille lapsille, joilla on tuumoriosteomaliasia, sillä lääkkeen turvallisuutta ja vaikutuksia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Pistosten kirjaaminen

Jos annat pistoksen itsellesi tai lapsellesi, kirjaa antopäivä, lääkkeen nimi ja eränumero (löytyy pakkauksesta tekstin ”Lot” jälkeen) ja säilytä nämä tiedot tallessa. Tarkista ohjeet lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista kanssa, jos olet epävarma.

Muut lääkevalmisteet ja CRYSVITA

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota CRYSVITA-valmistetta ja kerro lääkärille, jos otat:

- fosfaattiravintolisiä
- tiettyjä D-vitamiiniravintolisiä (jotka sisältävät niin kutsuttua aktiivista D-vitamiinia, esim. kalsitriolia). Tiettyjen D-vitamiiniravintolisien käytön jatkaminen tai aloittaminen on sallittua, ja lääkäri kertoo sinulle, mitkä ne ovat.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat CRYSVITA-valmistetta:

- jos otat lääkkeitä, jotka vaikuttavat kalsiumin lailla elimistössä (kalsimimeettejä). Lääkäri saattaa seurata kalsiumpitoisuksiasi tarkemmin.
- jos olet tuumoriosteomalasiaa sairastava potilas ja saat hoitoa taustalla olevaan kasvaimen (eli sädehoito tai poisto leikkauksella). Siinä tapauksessa CRYSVITA-hoitoa ei aloiteta, ennen kuin taustalla oleva kasvain on poistettu, eikä silloin, jos seerumin fosfaattipitoisuus on alhainen
- jos sinulla on ongelmia lisäkilpirauhasten kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. CRYSVITA-valmisteen vaikutusta lapseen ei tunneta.

CRYSVITA-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä CRYSVITA-valmisteen käytön aikana ja vähintään 14 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Monoklonaalisten vasta-aineiden kuten CRYSVITA-valmisteen tiedetään siirtyvän äidinmaitoon ensimmäisten syntymän jälkeisten päivien aikana. CRYSVITA-valmistetta voidaan kuitenkin käyttää tämän ajanjakson jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa CRYSVITA-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, jotta voitte päättää, pitääkö sinun lopettaa imetys tai lopettaa CRYSVITA-valmisteen käyttö.

Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttö

Sinulle tai lapsellesi voi tulla huimausta CRYSVITA-valmisteen käytön yhteydessä. Jos näin tapahtuu, voi olla vaarallista esimerkiksi ajaa autolla, käyttää työkaluja tai koneita, pyöräillä, ratsastaa tai kiipeillä puissa.

CRYSVITA sisältää sorbitolia

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku: Tämä lääkevalmiste sisältää 15,30 mg sorbitolia per esitäytetty ruisku.

CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku: Tämä lääkevalmiste sisältää 30,61 mg sorbitolia per esitäytetty ruisku.

CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku: Tämä lääkevalmiste sisältää 45,91 mg sorbitolia per esitäytetty ruisku.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla (tai lapsellasi) on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä sinulle (tai lapsellesi).

CRYSVITA sisältää polysorbaattia

CRYSVITA 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku: Tämä lääkevalmiste sisältää 0,165 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 0,5 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku: Tämä lääkevalmiste sisältää 0,335 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 0,5 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku: Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa 0,5 mg/ml.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla/lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten CRYSVITA-valmistetta käytetään

CRYSVITA-valmiste annetaan pistoksena ihon alle olkavarteen, vatsaan, pakaraan tai reiteen. Terveystenhuollon ammattilainen voi antaa tämän lääkkeen sinulle, tai vaihtoehtoisesti lääkäri saattaa suositella, että annat CRYSVITA-valmisteen pistoksena itsellesi tai että hoitaja antaa sen sinulle. Jos sinulle suositellaan valmisteen antamista itsellesi, terveydenhuollon ammattilainen opettaa sinulle tai hoitajallesi, miten CRYSVITA-valmistetta käytetään oikein ennen ensimmäistä itsellesi annettavaa pistosta.

Ensimmäinen itsellesi annettava pistos hoidon aloittamisen jälkeen tai jokaisen annosmuutoksen jälkeen tulee tehdä terveydenhuollon ammattilaisen läsnä ollessa. Tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa 'Käyttöohje' on annettu yksityiskohtaiset käyttöohjeet esitäytetyn ruiskun käyttöä varten. Noudata näitä ohjeita tarkasti antaessasi itsellesi tai lapsellesi CRYSVITA-injektion.

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

Kuinka paljon CRYSVITA-valmistetta tarvitset

Annos määräytyy painosi mukaan. Lääkäri laskee oikean annoksen sinulle.

Annos X-kromosomaaliseen hypofosfatemiaan

CRYSVITA-annos on pistettävä

- 1 kuukauden – 17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille kahden viikon välein
- aikuisille neljän viikon välein.

Annos tuumoriosteomalasiaan

CRYSVITA-annos on pistettävä

- 1–17-vuotiaille lapsille ja nuorille kahden viikon välein
- aikuisille neljän viikon välein.

Lääkäri varmistaa kokeiden avulla, että annoksesi on oikean suuruinen, ja annostasi tai annostiheyttä saatetaan tarvittaessa muuttaa.

Suurin mahdollinen annos X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastaville potilaille

Suurin mahdollinen annos X-kromosomaalisen hypofosfatemian hoitoon:

- 1 kuukauden – 6 kuukauden ikäisille imeväisille on 0,8 kg kehon painokiloa kohden
- 6 kuukauden – 1 vuoden ikäisille imeväisille on 2 mg kehon painokiloa kohden
- 1 vuoden – 17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille sekä aikuisille on 90 mg.

Suurin mahdollinen annos tuumoriosteomalasiaa sairastaville potilaille

Suurin mahdollinen annos tuumoriosteomalasian hoitoon:

- 1 vuoden – 12 vuoden ikäisille lapsille on 90 mg
- 13 vuoden – 17 vuoden ikäisille nuorille ja aikuisille on 180 mg

Tuumoriosteomalasiaa sairastavat potilaat

Jos olet tuumoriosteomalasiaa sairastava potilas ja tarvitset hoitoa taustalla olevaan kasvaimeen (eli sädehoito tai poisto leikkauksella), lääkäri keskeyttää CRYSVITA-hoidon. Kun kasvaimen hoito on saatu päätökseen, lääkäri tarkistaa fosfaattiarvosi ja aloittaa CRYSVITA-hoidon uudelleen, jos seerumin fosfaattipitoisuus on alhainen.

Jos sinulle on annettu enemmän CRYSVITA-valmistetta kuin pitäisi

Kerro heti lääkärille, jos epäilet saaneesi liikaa CRYSVITA-valmistetta.

Jos CRYSVITA-annos jää väliin

Jos annos jää väliin, käänny heti lääkärin puoleen. Väliin jäänyt annos tulee antaa mahdollisimman pian, ja lääkäri järjestää tulevat annokset uudelleen sen mukaisesti.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset X-kromosomaalista hypofosfatemiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä lapsella ja nuorella 10:stä)

- hammasinfektion aiheuttama märkäpesäke (hammasabsessi)
- yskä
- päänsärky
- oksentelu
- pahoinvointi
- ripuli
- ummetus
- hammaskaries tai hampaiden reikiintyminen
- ihottuma
- kipu käsissä ja jaloissa
- pistoskohdan reaktiot, joita voivat olla:
 - punoitus tai ihottuma
 - kipu tai kutina
 - turvotus
 - verenvuoto tai mustelma.

Nämä pistoskohdan reaktiot ovat yleensä lieviä ja ilmenevät vuorokauden sisällä pistoksesta. Ne paranevat yleensä noin 1–3 vuorokaudessa.

- kuume
- alhainen veren D-vitamiinipitoisuus.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä lapsella ja nuorella 10:stä)

- huimaus
- kipu lihaksissa
- nokkosihottuma
- veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suurentuminen.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä lapsella ja nuorella 100:sta)

- suuri veren kalsiumpitoisuus.

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- suuri virtsan kalsiumpitoisuus
- veren fosfaattipitoisuuden suurentuminen tai suuri veren lisäkilpirauhashormonipitoisuus.

Haittavaikutukset tuumoriosteomalasiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla

Haittavaikutuksia lapsilla ja nuorilla ei tunneta, koska kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty.

Haittavaikutukset X-kromosomaalista hypofosfatemiaa ja tuumoriosteomalasiaa sairastavilla aikuisilla

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä aikuisella 10:stä)

- hammasinfektion aiheuttama märkäpesäke (absessi)
- päänsärky
- huimaus
- pakottava jalkojen liikuttelemisen tarve epämukavien, kivuliaiden tai outojen tuntemusten välttämiseksi jaloissa, etenkin ennen nukahtamista tai yön aikana (levottomien jalkojen oireyhtymä)
- ummetus
- selkäkipu
- lihaskouristukset
- pistoskohdan reaktiot, joita voivat olla:
 - punoitus tai ihottuma
 - mustelma tai verenvuoto
 - turvotus
 - kipu tai kutina
- alhainen veren D-vitamiinipitoisuus.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä aikuisella 10:stä)

- veren lisäkilpirauhashormonipitoisuuden suurentuminen tai suuri veren lisäkilpirauhashormonipitoisuus
- suuret veren tai virtsan kalsiumpitoisuudet
- ihottuma
- nokkosihottuma
- veren fosfaattipitoisuuden suurentuminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CRYSVITA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä CRYSVITA-valmistetta kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä CRYSVITA-valmistetta, jos siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

Jos pistät lääkkeen itse, katso pakkausselosteen lopusta ”Käyttöohje”-kohdan vaiheessa 4 olevat ohjeet käyttämättömien lääkkeiden ja tarvikkeiden hävittämisestä.

Jos sinulla on kysymyksiä käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä, käänny terveydenhuoltohenkilökunnan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CRYSVITA sisältää

Vaikuttava aine on burosumabi.

10 mg esitäytetty ruisku:

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mg burosumabia 0,33 ml:ssa liuosta.

20 mg esitäytetty ruisku:

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg burosumabia 0,67 ml:ssa liuosta.

30 mg esitäytetty ruisku:

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 mg burosumabia 1 ml:ssa liuosta.

Muut aineet ovat L-histidiini, D-sorbitoli (E 420), polysorbaatti 80 (E 433), L-metioniini, suolahappo, 10 %, ja injektionesteisiin käytettävä vesi. (Ks. lisätietoja kohdasta 2 ”CRYSVITA sisältää sorbitolia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

CRYSVITA on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaalean kellanruskea injektioneste esitäytetyssä ruiskussa. Pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

Lääkevalmisteen eri vahvuudet voidaan tunnistaa erivärisestä männänvarresta; 10 mg (sininen), 20 mg (punainen) ja 30 mg (vihreä).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Kyowa Kirin Services Ltd. Dutch Branch
Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Alankomaat

Bloemlaan 2
Hoofddorp 2132 NP
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

KÄYTTÖOHJE

Seuraavat käyttöohjeet on tarkoitettu:

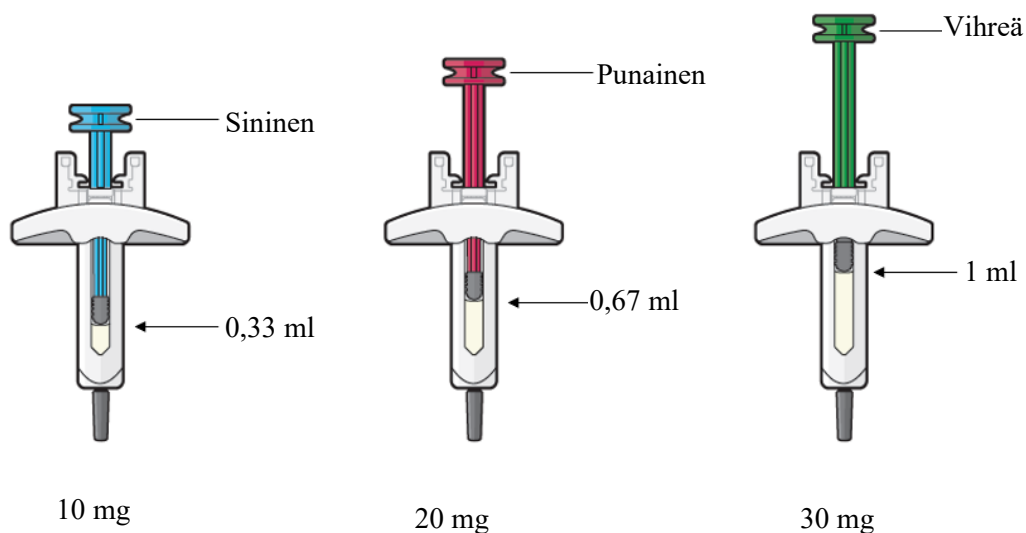
- itselle antamiseen
- antamiseen hoitajan tai terveydenhuollon ammattilaisen toimesta

Lue tämä käyttöohje huolellisesti, ennen kuin käytät CRYSVITA-valmistetta:

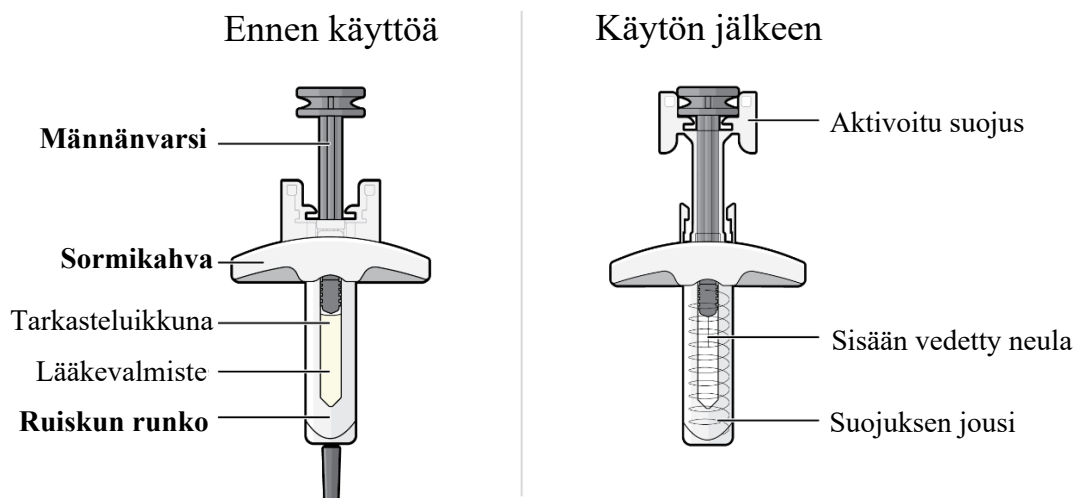
- Anna tämä lääke itsellesi tai jollekulle muulle vain, jos lääkäri on kehottanut sinua tekemään niin.
- Anna tämä lääke itsellesi tai jollekulle muulle vasta sen jälkeen, kun sinut on opetettu antamaan se. Hoitoa aloitettaessa ja aina annosta muutettaessa sinun on annettava ensimmäinen pistos lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan (terveydenhuollon ammattilaisen) läsnä ollessa.
- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin terveydenhuollon ammattilainen on neuvonut. Tarkista ohjeet terveydenhuollon ammattilaiselta, jos olet epävarma.
- Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen. Annos mitataan milligrammoina (mg).
- Terveystenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, kuinka paljon CRYSVITA-valmistetta sinun pitää antaa itsellesi tai jollekulle muulle. Sinulle on kenties syytä antaa useampi kuin yksi esitäytetty ruisku oikeaa annosta varten.
- Jos terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, että annokseesi tarvitaan useampi kuin yksi pistos, sinun on toistettava vaiheet 2–4 kullekin pistokselle.
- Käytä uusia tarvikkeita jokaista pistosta varten.
- Jokainen esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käytä aina uutta esitäytettyä CRYSVITA-ruiskua jokaista pistosta varten. Ks. vaiheesta 4, miten käytetyt ruiskut ja muut tarvikkeet hävitetään oikein.
- Mikäli mahdollista, käytä eri kohtaa kehossa jokaista pistosta varten.
- Jos CRYSVITA-valmistetta annetaan pienelle lapselle, toisen henkilön läsnäolosta ja tuesta saattaa olla apua.
- Älä käytä CRYSVITA-valmistetta, jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle. Jos saat allergisen reaktion pistoksen aikana tai sen jälkeen, lopeta CRYSVITA-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin. Ks. lisätietoja pakkausselosteen kohdasta 2.

CRYSVITA-valmiste on saatavilla kolmena eri vahvuutena esitäytetyssä ruiskussa: 10 mg (sininen), 20 mg (punainen) ja 30 mg (vihreä). Esitäytettyjen ruiskujen sisältämä nesteen määrä vaihtelee vahvuuden mukaan. Sinulle annettavat ruiskut ovat sinulle määrätyn annoksen mukaisia.

Näitä ohjeita käytetään kaikille kolmelle vahvuudelle.



Esitäytetyn CRYSVITA-ruiskun osat on esitetty alla:



Vaihe 1. Kerää ja tarkista tarvikkeet

CRYSVITA on säilytettävä jääkaapissa ennen käyttöä. Kun sinun on annettava CRYSVITA-valmistetta itsellesi tai jollekulle muulle, ota CRYSVITA jääkaapista, mutta pidä se rasiassa. Aseta rasia puhtaalle, tasaiselle pinnalle.

Tarkista CRYSVITA-rasioista kunkin sinulle annetun esitäytetyn ruiskun vahvuus.

Varmista, että sinulla on oikea määrä ruiskuja ja että jokaisen esitäytetyn ruiskun vahvuus on oikea vastaten annostasi milligrammoina terveydenhuollon ammattilaisen ohjeiden mukaisesti.

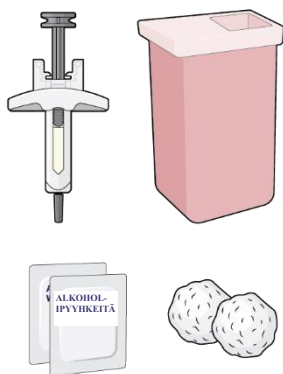
Jos olet epävarma, tarkista ohjeet terveydenhuollon ammattilaiselta.

Anna esitäytettyjä ruiskuja sisältävän rasian lämmetä huoneenlämpöiseksi **45 minuutin ajan**. **Älä** lämmitä esitäytettyä ruiskua millään muulla tavalla, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa. **Älä** aseta esitäytettyä ruiskua suoraan auringonvaloon.

Avaa rasia 45 minuutin kuluttua ja ota muovitarjotin esille. Tartu esitäytettyyn ruiskuun varovasti ruiskun rungosta ja ota se tarjottimelta.

Älä nosta ruiskua männänvarresta tai neulan korkista.

Älä koske männänvarteen tai poista neulan korkkia ennen kuin olet valmis käyttämään niitä.



Aseta kaikki tarvitsemasi tarvikkeet puhtaalle, tasaiselle pinnalle. Jokaista pistosta varten tarvitaan:

- Esitäytetty CRYSVITA-ruisku
- Alkoholipyyhkeitä
- Teräville esineille tarkoitettu jätastia
- Harsotaitoksia tai vanutuppoja

Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos sinulla ei ole näitä tarvikkeita.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos neulan korkki puuttuu tai ei ole kunnolla kiinni.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on säröillä tai muuten rikki.

Kirjaa antopäivä, lääkkeen nimi ja eränumero (löytyy pakkauksesta tekstin ”Lot” jälkeen) ja säilytä nämä tiedot tallessa.

Tarkista vahvuus jokaisen esitäytetyn ruiskun etiketistä.

Tarkista jokaisen esitäytetyn ruiskun etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivämäärä (lyhenteen EXP jälkeen).

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos sen viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt umpeen.

Tarkasta esitäytetyssä ruiskussa oleva neste. Älä ravista.

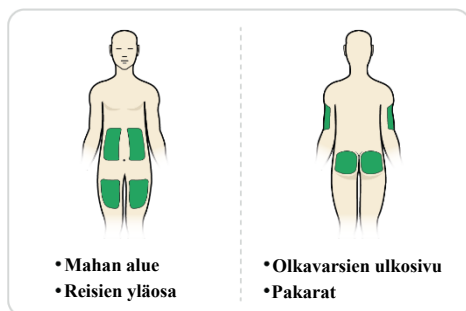
CRYSVITA-nesteen pitää olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai vaalean kellanruskeaa.

Huom: On normaalia, että lääkkeessä on ilmakuplia. Ilmakuplat eivät ole haitallisia sinulle eivätkä vaikuta annokseesi.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos neste on värjäytynyttä, sameaa tai siinä on hiukkasia.

Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä, ennen kuin siirryt vaiheeseen 2.

Vaihe 2. Valmistele pistoskohta



Pistos on annettava rasvakerrokseen juuri ihon alle. Sinun on valittava pistoskohta. Jos annat pistoksen itsellesi, sopivia kohtia ovat:

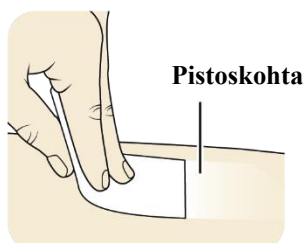
- mahan alue, reisien yläosa

Jos annat pistoksen jollekin toiselle, sopivia kohtia ovat:

- mahan alue, reisien yläosa, olkavarsien ulkosivu, pakarat

Älä pistä:

- alueelle, joka on arka, punoittava, mustelmilla tai vaurioitunut
- alueelle, jossa on arpijuovia tai arpia (mukaan lukien palovammat)
- suoraan luomeen tai luomea ympäröivälle alueelle.



Puhdista pistoskohta alkoholipyyhkeellä ja anna sen kuivua.

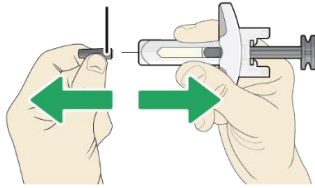
Älä kosketa puhdasta pistoskohtaa tai puhalla siihen.

Jos annat useamman kuin yhden pistoksen, käytä kullekin pistokselle **eri ihoaluetta**. Puhdista kukin pistoskohta uudella alkoholipyyhkeellä ja anna ihon kuivua.

CRYSVITA on pistettävä puhtaaseen, kuivaan ihoon.

Vaihe 3. Pistä CRYSVITA

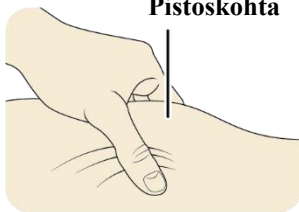
Neulan korkki



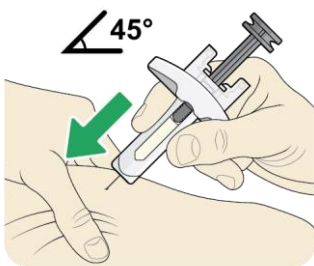
Pidä kiinni **ruiskun rungosta** yhdellä kädellä ja pidä **neulan korkki poispäin itsestäsi**. Vedä **neulan korkki suoraan pois** toisella kädellä. **Älä** kierrä neulan korkkia. Hävitä neulan korkki laittamalla se hyväksytyyn terävien jätteiden astiaan.

- **Älä** kosketa neulaa tai männänvartta.
- **Älä** anna neulan koskettaa mitään pintaa, kun korkki on poistettu.
- **Älä** käytä ruiskua, jos pudotat sen korkin poistamisen jälkeen tai jos neula näyttää vaurioituneelta.

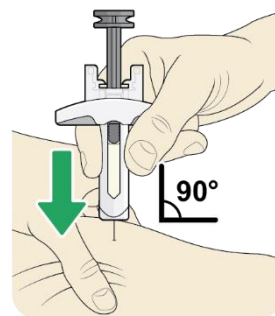
Pistoskohta



Älä koske puhtaasta pistoskohtaa. Tartu ihoon tukevasti niin, että peukalon ja muiden sormien väliin jää noin 5 cm leveä ihopoimu.

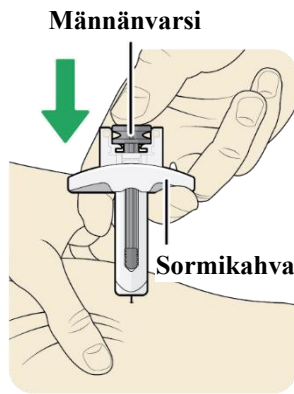


TAI



Pidä ruiskua hallitsevan kätesi peukalon ja etusormen välissä. Neula on työnnettävä ihoon **45 asteen tai 90 asteen kulmassa**. Terveystenhuollon ammattilainen näyttää sinulle, kumpaa kulmaa sinun pitää käyttää.

Työnnä neula ihopoimuun nopealla tikan heittoa muistuttavalla ranneliikkeellä. **Älä** paina määntää, kun työnnät neulan ihoon.



Kun neula on ihossa, älä liikuta sitä.

Jatka ihon puristamista.
Tartu **sormikahvaan** yhdellä kädellä ja **työnnä männänvarsi hitaasti ja tasaisesti** kokonaan alas, kunnes ruisku on tyhjä.

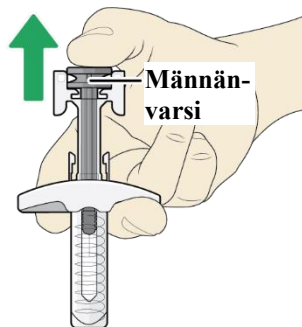
Älä poista vielä neulaa.

Kun olet antanut koko annoksen, **pidä ruisku samassa pistoskulmassa** ja poista vetämällä ruisku varovasti suoraan ulos.

Älä kallista ruiskua poistaessasi sitä.

Älä hankaa pistoskohtaa.

Päästä irti ihopoimusta.



Päästä irti männänvarresta. Suojus aktivoituu ja peittää neulan.

Vammojen välttämiseksi **älä** kiinnitä neulan korkkia takaisin neulaan.

Älä kosketa paljasta neulaa.

Jos ilmenee verenvuotoa, paina pistoskohtaa vanutupolla tai harsotaitoksella muutaman sekunnin ajan.

Vaihe 4. Kunkin pistoksen jälkeen

Aseta käytetyt korkit ja ruiskut teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan.

Älä hävitä ruiskuja talousjätteiden mukana.

Kun teräville esineille tarkoitettu jäteastiasi on melkein täynnä, sinun on pyydyttävä uusi astia ja hävitettävä vanha astia asianmukaisesti noudattamalla paikallisia suosituksia.

Muistutus: Jos annat useamman kuin yhden pistoksen, toista vaiheet 2–4 kullekin pistokselle. Käytä kuhunkin pistokseen uusia tarvikkeita.

Merkitse muistiin pistosten päivämäärät ja merkitse muistiin kaikki pistoskohdat, jotta voit mahdollisuuksien mukaan vaihtaa pistoskohtia seuraavalla kerralla.