

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció

CRYSVITA 20 mg oldatos injekció

CRYSVITA 30 mg oldatos injekció

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

CRYSVITA 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

CRYSVITA 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció

10 mg burosumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

CRYSVITA 20 mg oldatos injekció

20 mg burosumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

CRYSVITA 30 mg oldatos injekció

30 mg burosumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

10 mg burosumabot tartalmaz 0,33 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

CRYSVITA 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

20 mg burosumabot tartalmaz 0,67 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

CRYSVITA 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

30 mg burosumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

A burosumab az FGF23 elleni rekombináns humán monoklonális IgG1-antitest, amelyet kínaihőrcsög-ovárium- (Chinese hamster ovary, CHO) emlőssejt-tenyészetben állítanak elő, rekombináns DNS-technológiával.

Ismert hatású segédanyag

45,91 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként.

15,30 mg szorbitot tartalmaz 10 mg koncentrátumot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

30,61 mg szorbitot tartalmaz 20 mg koncentrátumot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

45,91 mg szorbitot tartalmaz 30 mg koncentrátumot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halvány, barnás-sárgás oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CRYSVITA csontbetegség radiológiai jeleivel társuló, X-kromoszómához kötött hypophosphataemiában (XLH) szenvedő, 1 és betöltött 18. év közötti gyermekek és serdülők, valamint felnőttek kezelésére javallott.

A CRYSVITA fibroblasztnövekedési faktor 23-hoz (FGF23) kötődő hypophosphataemia kezelésére javallott, kuratív céllal nem reszekálható és nem lokalizálható phosphaturikus mesenchymalis tumorhoz kapcsolódó, tumorindukálta osteomalaciában (TIO) szenvedő, 1 és betöltött 18. év közötti gyermekek és serdülők, valamint felnőttek esetén.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az anyagcsere eredetű csontbetegségekben szenvedő betegek ellátásában jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az orális foszfát és az aktív D-vitamin-analógok (pl. kalcitriol) alkalmazását a kezelés megkezdése előtt 1 héttel le kell állítani. Az inaktív formákkal végzett D-vitamin-pótló vagy kiegészítő kezelés elkezdhető, illetve folytatható a helyi irányelvek szerint a szérumkalcium- és foszfátszintek ellenőrzése mellett. A kezelés megkezdésekor a szérum foszfátkoncentrációnak az életkorra vonatkozó referencia-tartomány alatt kell lennie (lásd 4.3 pont).

X-kromoszómához kötött hypophosphataemia (XLH)

Adagolás 1 életév és betöltött 18. életév közötti, XLH-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

1 év és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél az ajánlott kezdő dózis 0,8 mg/testtömeg kg, kéthetente adva. A dózisokat fel kell kerekíteni a legközelebbi 10 mg-ra. A maximális dózis 90 mg.

A burosumab-kezelés megkezdését követően a kezelés első hónapjában kéthetente, a következő 2 hónapban négyhetente, azt követően pedig szükség szerint mérni kell az éhgyomri szérum foszfátszintet. Az éhgyomri foszfátszintet minden dózismódosítás után 2 héttel is meg kell határozni. Ha az éhgyomri foszfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartományon belül van, változatlan dózist kell fenntartani.

Dózisemelés

Ha az éhgyomri szérumfoszfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartomány alatt van, a dózis lépcsőzetesen, 0,4 mg/ttkg-onként emelhető legfeljebb 2,0 mg/ttkg maximális dózis eléréséig (a maximális dózis 90 mg). Az éhgyomri szérum foszfátszintet a dózismódosítás után 2 héttel meg kell határozni. A burosumab dózisát nem szabad gyakrabban módosítani, mint négyhetente.

Dóziscsökkentés

Ha az éhgyomri szérumfoszfátszint az életkorra vonatkozó referencia-tartomány felett van, a következő dózist el kell halasztani, és az éhgyomri szérumfoszfátszintet 2 héten belül újra meg kell határozni. Az éhgyomri szérumfoszfátszintnek az életkorra vonatkozó referencia-tartomány alatt kell

lennie ahhoz, hogy a buroszumab alkalmazását újra lehessen indítani, az előző dózisonak a felével, a dózis fentebb leírt felkerekítésével.

Dóziskonverzió 18 éves korban

Az 1 életév és betöltött 18. életév közötti gyermekeket és serdülőket a fent részletezett adagolási iránymutatás alapján kell kezelni. 18 éves korban a beteget át kell állítani a felnőtt dózusra és az alábbiakban részletezett kezelési rendre.

Adagolás XLH-ban szenvedő felnőtteknél

Felnőtteknél az ajánlott kezdő dózis 1,0 mg/ttkg, a dózisokat fel kell kerekíteni a legközelebbi 10 mg-ra. A maximális dózis 90 mg, 4 hetente alkalmazva.

A buroszumab-kezelés megkezdését követően a kezelés első hónapjában kéthetente, a következő 2 hónapban négyhetente, azt követően pedig szükség szerint mérni kell az éhgyomri szérumszulfátszintet. Az éhgyomri szulfátszintet a korábbi buroszumab-dózis után 2 héttel is meg kell határozni. Ha az éhgyomri szulfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartományon belül van, változatlan dózist kell fenntartani.

Dóziscsökkentés

Ha az éhgyomri szérumszulfátszint a normál referenciatartomány felett van, a következő dózist el kell halasztani, és a szérumszulfátszintet 2 héten belül újra meg kell határozni. A szérumszulfátszintnek a normál tartomány alatt kell lennie ahhoz, hogy a buroszumab alkalmazását újra lehessen indítani. Ha a szérumszulfátszint a normáltartomány alatt van, a kezelés újraindítható a kiindulási kezdő dózisonak a felével, legfeljebb 4 hetente alkalmazott 40 mg-os maximális dózissal. A szérumszulfátszintet minden dózismódosítás után 2 héttel újra kell értékelni.

Tumorindukálta osteomalacia (TIO)

Az, 1 életév és betöltött 18 életév közötti, TIO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél történő adagolást farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

Adagolás TIO-ban szenvedő, 1 életév és 12 életév közötti gyermekeknél és serdülőknél

1 életév és 12 életév közötti gyermekeknél és serdülőknél az ajánlott kezdő dózis 0,4 mg/ttkg, 2 hetente adva. A dózisokat fel kell kerekíteni a legközelebbi 10 mg-ra. A maximális dózis 90 mg.

Dózisemelés

Ha a szérumszulfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartomány alatt van, a dózis lépcsőzetesen emelhető. A dózist 0,6 mg/ttkg-os kezdő lépéssel lehet emelni; a beteg kezelésre adott válaszáatól függően a következő emeléseknél 0,5 mg/ttkg-os lépésenként (legfeljebb 2,0 mg/ttkg maximális dózis eléréséig), a dózist a fentiek szerint felkerekítve, legfeljebb kéthetente adott 90 mg-os dózissal növelve. Az éhgyomri szérumszulfátszintet a dózismódosítás után 2 héttel meg kell határozni. A buroszumab dózisát nem szabad gyakrabban módosítani, mint négyhetente.

Adagolás TIO-ban szenvedő, 13 életév és 17 életév közötti serdülőknél

13 életév és 17 életév közötti serdülőknél az ajánlott kezdő dózis 0,3 mg/ttkg, 2 hetente adva. A dózisokat fel kell kerekíteni a legközelebbi 10 mg-ra. A maximális dózis 180 mg.

Dózisemelés

Ha a szérumszulfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartomány alatt van, a dózis lépcsőzetesen emelhető. A dózist 0,3 mg/ttkg kezdő lépéssel lehet emelni, 0,2 mg/ttkg és 0,5 mg/ttkg közötti soron következő lépésekkel (a dózis a beteg kezelésre adott szérumszulfát-reakciójától függ), a dózis fentiek szerinti kerekítésével, legfeljebb a kéthetente adott 2,0 mg/ttkg maximális dózissal (a maximális dózis 180 mg). Az éhgyomri szérumszulfátszintet a dózismódosítás után 2 héttel meg kell határozni. A buroszumab dózisát nem szabad gyakrabban módosítani, mint négyhetente.

Adagolás TIO-ban szenvedő, 1 életév és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél

A buroszumab-kezelés megkezdését követően minden gyermek- és serdülőkorú betegnél a kezelés első hónapjában kéthetente, a következő 2 hónapban négyhetente, azt követően pedig szükség szerint mérni kell az éhgyomri szérumszulfátszintet. Az éhgyomri szulfátszintet minden dózismódosítás után 2 héttel is meg kell határozni. Ha az éhgyomri szulfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartományon belül van, változatlan dózist kell fenntartani.

Dóziscsökkenés

Ha a szérumszulfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartomány felett van, a következő dózist el kell halasztani, és az éhgyomri szérumszulfátszintet 2 héten belül újra meg kell határozni. Ha a szérumszulfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartomány alatt van, a kezelés újraindítható a kiindulási kezdő dózis felével, a dózis fentiek szerinti kerekítésével. Az éhgyomri szérumszulfátszintet a dózismódosítás után 2 héttel meg kell határozni. Ha a szulfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartomány alatt marad az újrakezdett dózist követően, a dózis tovább módosítható.

Dóziskonverzió 18 éves korban

18 éves korban a beteget át kell állítani a felnőtt dózusra és az alábbiakban részletezett kezelési rendre.

Adagolás TIO-ban szenvedő felnőtteknél

Felnőtteknél az ajánlott kezdő dózis 0,3 mg/testtömegkg, felkerekítve a legközelebbi 10 mg-ra, négyhetente adva.

A buroszumab-kezelés megkezdését követően a kezelés első 3 hónapjában minden egyes dózis adása után két hét elteltével, azt követően pedig szükség szerint mérni kell az éhgyomri szérumszulfátszintet. Ha a szulfátszint a referencia-tartományon belül van, változatlan dózist kell fenntartani.

Dózisemelés

Ha a szérumszulfátszint az életkorra vonatkozó referenciatartomány alatt van, a dózis lépcsőzetesen emelhető. A dózist 0,3 mg/ttkg kezdő lépéssel kell emelni, 0,2 mg/ttkg és 0,5 mg/ttkg közti soron következő lépésekkel (a dózis a beteg kezelésre adott reakciójától függ), legfeljebb 2,0 mg/ttkg maximális dózis eléréséig (a maximális dózis 180 mg), négyhetente adva. Az éhgyomri szérumszulfátszintet a dózismódosítás után 2 héttel meg kell határozni.

Azoknál a betegeknél, akiknek a szérumszulfátszintje a referenciatartomány alatt marad a maximális dózis négyhetente történő adása ellenére, a korábbi dózis elosztható és kéthetente adható, szükség szerint lépésenkénti emeléssel a fentiek szerint, legfeljebb kéthetente adott 2,0 mg/ttkg maximális dóziséig (a maximális dózis 180 mg).

Dóziscsökkenés

Ha a szérumszulfátszint a referenciatartomány felett van, a következő dózist el kell halasztani, és az éhgyomri szérumszulfátszintet 2 héten belül újra meg kell határozni. A szérumszulfátszintnek a normál tartomány alatt kell lennie ahhoz, hogy a buroszumab alkalmazását újra lehessen indítani. Ha a szérumszulfátszint a referenciatartomány alá csökkent, a kezelés újraindítható az előző dózis felével, négyhetente adva. A szérumszulfátszintet minden dózismódosítás után 2 héttel újra kell értékelni.

Ha a szulfátszint a referenciatartomány alatt marad az újrakezdett dózist követően, a dózis tovább módosítandó.

Az adagolás megszakítása TIO-ban szenvedő gyermek-, serdülő- és felnőtt korú betegeknél

Amennyiben egy beteg az alap daganatos megbetegedésére kapott beavatkozáson vagy kezelésen esik át (műtéti kimetszés vagy sugárterápia), a buroszumab-kezelést meg kell szakítani.

Az alap daganatos megbetegedés kezelésének befejeződését követően a szérumszulfátszintet meg kell határozni a buroszumab-kezelés újrakezdése előtt. A buroszumab-kezelést a beteg eredeti kezdő dóziséval kell újraindítani, ha a szérumszulfátszint a normál referenciatartomány alsó határa alatt van.

A szérumszén-foszfátszint életkornak megfelelő normál referenciatartományon belül tartása érdekében kövesse a fent meghatározott dózismódosítást.

Minden TIO-ban szenvedő betegnél le kell állítani a kezelést, ha a kezelőorvos úgy ítéli meg, hogy a maximális dózis alkalmazása ellenére sem figyelhető meg jelentős javulás a biokémiai vagy klinikai markereket érintő válaszban.

Minden beteg

Az ektópiás mineralizáció kockázatának csökkentése érdekében az éhgyomri szérumszén-foszfátszint tekintetében az életkornak megfelelő normál referenciatartomány alsó határát javasolt célértékként kitűzni (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag

Az adagok kihagyásának elkerülésére szükség esetén a kezelés beadható 3 nappal a beütemezett kezelési dátum előtt vagy után. Ha a beteg kihagy egy adagot, a buroszumab alkalmazását a lehető leghamarabb folytatni kell a rendelt adaggal.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A buroszumabot vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem vizsgálták. A buroszumabot súlyos vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegnek tilos adni (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

X-kromoszómához kötött hypophosphataemia (XLH)

A buroszumab biztonságosságát és hatásosságát egy évesnél fiatalabb, XLH-ban szenvedő csecsemők esetében klinikai vizsgálatokban nem igazolták.

Tumorindukálta osteomalacia (TIO)

A buroszumab biztonságosságát és hatásosságát TIO-ban szenvedő gyermekek és serdülők esetében klinikai vizsgálatokban nem igazolták.

Idősek

65 év feletti betegeknek kevés adat áll rendelkezésre.

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.

A buroszumabot a felkarba, a hasba, a farpofába vagy a combba kell beadni injekció formájában.

A gyógyszer egy helyre beadható maximális térfogata 1,5 ml. Amennyiben egy adott adagolási napon 1,5 ml-nél nagyobb mennyiségre van szükség, a gyógyszer teljes térfogatát el kell osztani, és két vagy több különböző helyre kell beinjektálni. Az injekció beadásának helyeit váltogatni kell, és a lehetséges reakciók előfordulását gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

A buroszumab beadás előtti kezelését illetően lásd a 6.6 pontot.

Bizonyos betegeknek megfelelő lehet az injekciós üveg és/vagy az előretöltött fecskendő alkalmazásával történő öninjekciózás vagy a gondozó általi beadás. Ha már nem várható azonnali dózismódosítás, az injekciót olyan személy is beadhatja, akit megfelelően megtanítottak az injekcióbeadás megfelelő technikájára. A gyógyszer alkalmazásának megkezdése vagy a dózis módosítása utáni első, öninjekciózással alkalmazott dózist egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni. A beteg klinikai monitorozását, beleértve a szén-foszfátszintek monitorozását, szükség szerint és az alábbiaknak megfelelően kell folytatni. A Betegtájékoztató végén található egy, a betegeknek szóló, részletes Használati útmutató.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Orális foszfáttal vagy aktív D-vitamin-analógokkal egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

A hyperphosphataemia kockázata miatt nem alkalmazható az életkorra vonatkozó normál tartomány feletti éhgyomri szérumszénfoszfátszint esetén (lásd 4.4 pont).

Nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Ektópiás mineralizáció

Orális foszfáttal és aktív D-vitamin-analógokkal kezelt, XLH-ban szenvedő betegeknél nephrocalcinosisban megnyilvánuló ektópiás mineralizációt figyeltek meg. Ezeket a gyógyszereket a buroszumab-kezelés megkezdése előtt legalább 1 héttel le kell állítani (lásd 4.2 pont).

A nephrocalcinosisra jellemző panaszok és tünetek ellenőrzése javasolt (például a vese ultrahangvizsgálatával) a kezelés megkezdésekor és a kezelés első 12 hónapjában 6 havonta, azt követően pedig évente. A plazma alkalikus foszfatáz-, kalcium-, parathormon- (PTH-) és kreatininszintjének ellenőrzése 6 havonta (1-2 éves gyermekeknél 3 havonta), illetve szükség szerint javasolt.

A vizelet kalcium- és foszfátszintjének ellenőrzése 3 havonta javasolt.

Hyperphosphataemia

A hyperphosphataemia kockázata miatt a beteg éhgyomri szérumszénfoszfátszintjét ellenőrizni kell. Az ektópiás mineralizáció kockázatának csökkentése érdekében az éhgyomri szérumszénfoszfátszint tekintetében az életkornak megfelelő normál referencia-tartomány alsó határát javasolt célértékként kitűzni. Az adagolás megszakítására és/vagy dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2 pont). A postprandialis szérumszénfoszfátszint időnkénti mérése javasolt.

A hyperphosphataemia megelőzése érdekében a buroszumab-kezelést meg kell szakítani azoknál a tumorindukálta osteomaláciában szenvedő betegeknél, akik kezelést kapnak az alap daganatos megbetegedésre. A buroszumab-kezelés csak akkor indítható újra, ha a beteg szérumszénfoszfátszintje a normál referenciatartomány alsó határa alatt marad (lásd 4.2 pont).

Szérumparathormon

Néhány, XLH-ban szenvedő betegnél a szérumparathormonszintjének növekedését figyelték meg a buroszumab-kezelés alatt. A szérumparathormon szintjének időnkénti meghatározása javasolt.

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók

A buroszumab beadása az injekció beadásának helyén jelentkező lokális reakciókat eredményezhet. A beadást meg kell szakítani minden olyan betegnél, aki az injekció beadásának helyén jelentkező súlyos reakciókat tapasztal (lásd 4.8 pont), és a beteget megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni.

Túlérzékenység

Súlyos túlérzékenységi reakciók jelentkezése esetén a buroszumab-kezelést feltétlenül le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell megkezdeni.

Ismert hatású segédanyag

CRYSVITA oldatos injekció injekciós üvegben

Ez a gyógyszer 45,91 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 45,91 mg/ml-nek.

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Ez a gyógyszer 15,30 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami megfelel 45,91 mg/ml-nek.

CRYSVITA 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Ez a gyógyszer 30,61 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami megfelel 45,91 mg/ml-nek.

CRYSVITA 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Ez a gyógyszer 45,91 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami megfelel 45,91 mg/ml-nek.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A buroszumab orális foszfáttal és aktív D-vitamin-analógokkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mert hyperphosphataemia és hypercalcaemia fokozott kockázatát idézheti elő (lásd 4.3 pont).

A buroszumab calcimimeticus készítményekkel (vagyis olyan szerekkel, amelyek a kalcium-receptor aktiválásával utánozzák a kalcium szövetekre gyakorolt hatását) történő együttes alkalmazásakor fokozott óvatosság szükséges. Ilyen gyógyszerek együttadását klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták, és fennáll a lehetőség, hogy súlyosbíthatják a hypocalcaemiát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A buroszumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A buroszumab alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a buroszumab és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

A buroszumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az állatokkal végzett vizsgálatok során hím szaporítószervekre gyakorolt hatásokat igazoltak (lásd 5.3 pont). A burosumab emberi termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nincsenek klinikai adatok. Állatoknál a burosumabbal specifikus termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A burosumab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A burosumab beadása után szédülés fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az XLH-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a klinikai vizsgálatok során jelentett leggyakoribb (>10%) gyógyszer mellékhatások a befejezett, hosszú távú, maximálisan 214 hetes burosumab-expozícióval járó (a biztonságossági populációban változó expozíciós periódussal) vizsgálatok alapján a következők voltak: köhögés (55%), az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (54%), láz (50%), fejfájás (48%), hányás (46%), végtagfájdalom (42%), fogtályog (40%), csökkent D-vitamin-szint (28%), hasmenés (27%), hányinger (21%), bőrkiütés (20%), obstipatio (12%) és fogszuvasodás (11%).

A klinikai vizsgálatok során XLH-ban szenvedő felnőtteknél vagy TIO-ban szenvedő felnőtteknél a befejezett, legfeljebb 300 hetes (a biztonságossági populációban változó expozíciós időszak) maximális burosumab-expozíciójú, hosszú távú vizsgálatok alapján a leggyakoribb (>10%) mellékhatások a következők voltak: hátfájás (30%), az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (29%), fejfájás (28%), fogfertőzés (28%), csökkent D-vitamin-szint (28%), izomgörcs (18%), nyugtalan láb szindróma (16%), szédülés (16%) és obstipatio (13%) (lásd a 4.4 pontot és alább a „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” című részt).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriságát az 1. táblázat (XLH, gyermekek és serdülők) és a 2. táblázat (XLH és TIO, felnőttek) sorolja fel.

A mellékhatások bemutatása szervrendszerenként és a következő rendszer szerint meghatározott gyakorisági kategóriánként történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); illetve nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: XLH-ban szenvedő, 1 életév és betöltött 18. életév közötti gyermekkorú betegeknek klinikai vizsgálatokban (n=120) és a forgalomba hozatal után megfigyelt, jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Fogtályog ¹
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés ²
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nagyon gyakori	Szédülés ³
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányás Hányinger Hasmenés Obstipatio Fogszuvasodás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés ⁴
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Myalgia
	Nagyon gyakori	Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció ⁵ Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Csökkent D-vitamin-szint ⁶
	Nem ismert	Emelkedett szérumszén-dioxid-szint ⁷

¹A fogtályog-csoportba a következők tartoznak: *fogtályog, fogfertőzés és fogfájás*

²A köhögés-csoportba a következők tartoznak: *köhögés és produktív köhögés*

³A szédülés-csoportba a következők tartoznak: *szédülés és szédülés terheléskor*

⁴A bőrkiütés-csoportba a következők tartoznak: *bőrkiütés, erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, maculopapulosus bőrkiütés és pustulosus bőrkiütés*

⁵Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók csoportjába a következők tartoznak: *az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, az injekció beadásának helyén jelentkező erythema, az injekció beadásának helyén jelentkező viszketés, az injekció beadásának helyén jelentkező duzzanat, az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, az injekció beadásának helyén jelentkező bőrkiütés, az injekció beadásának helyén jelentkező véraláfutás, az injekció beadásának helyén jelentkező elszíneződés, az injekció beadásának helyén jelentkező diszkomfortérzés, az injekció beadásának helyén jelentkező haematoma, az injekció beadásának helyén jelentkező vérzés, az injekció beadásának helyén jelentkező induratio, az injekció beadásának helyén jelentkező maculák és az injekció beadásának helyén jelentkező csalánkiütés*

⁶A csökkent D-vitamin-szint-csoportba a következők tartoznak: *D-vitamin-hiány, csökkent 25-hidroxi-kolekalciferol-szint a vérben és csökkent D-vitamin-szint*

⁷Az emelkedett vérszén-dioxid-szintbe a következők tartoznak: *emelkedett vérszén-dioxid-szint és hyperphosphataemia*

2. táblázat: XLH-ban (N=176) és TIO-ban (N=27) szenvedő (összesen N=203) felnőtt betegnél klinikai vizsgálatokban megfigyelt, jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Fogfertőzés ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás ²
	Nagyon gyakori	Szédülés
	Nagyon gyakori	Nyugtalan láb szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Obstipatio
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés ³
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Hátfájás
	Nagyon gyakori	Izomgörcs
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció ⁴
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	D-vitamin-szint csökkenése ⁵
	Gyakori	Emelkedett szérumszulfátszint ⁶

¹A fogfertőzés-csoportba a következők tartoznak: *fogtályog, fogfertőzés és fogfájás*

²A fejfájás-csoportba a következők tartoznak: *fejfájás és fejdíszkomfort*

³A kiütés-csoportba a következők tartoznak: *kiütés, papulosus exanthema és erythemás kiütés*

⁴Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók csoportjába a következők tartoznak: *az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, az injekció beadásának helyén jelentkező erythema, az injekció beadásának helyén jelentkező viszketés, az injekció beadásának helyén jelentkező duzzanat, az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, az injekció beadásának helyén jelentkező kiütés, az injekció beadásának helyén jelentkező véraláfutás, az injekció beadásának helyén jelentkező elszíneződés, az injekció beadásának helyén jelentkező diszkomfort, az injekció beadásának helyén jelentkező haematoma, az injekció beadásának helyén jelentkező haemorrhagia, az injekció beadásának helyén jelentkező induratio, az injekció beadásának helyén jelentkező macula, az injekció beadásának helyén jelentkező urticaria, az injekció beadásának helyén jelentkező túlérzékenység és az injekció beadásának helyén jelentkező gyulladás*

⁵A csökkent D-vitamin-szint-csoportba a következők tartoznak: *D-vitamin-hiány, csökkent 25-hidroxi-kolekalciferol-szint a vérben és csökkent D-vitamin-szint*

⁶Az emelkedett vérszulfátszintbe a következők tartoznak: *emelkedett vérszulfátszint és hyperphosphataemia*

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók

XLH-ban szenvedő gyermekek és serdülők:

Klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján lokális reakciók (például az injekció beadásának helyén jelentkező urticaria, erythema, bőrkiütés, duzzanat, véraláfutás, fájdalom, viszketés és haematoma) léptek fel az injekció beadásának helyén. Gyermekek és serdülők körében a betegek körülbelül 54%-ánál lépett fel reakció az injekció beadásának helyén. Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók általában enyhe intenzitásúak voltak, a gyógyszer beadását követően 1 napon belül jelentkeztek, legtöbbször 1–3 napig tartottak, nem igényeltek kezelést, és csaknem valamennyi esetben rendeződtek.

XLH-ban vagy TIO-ban szenvedő felnőttek:

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók általában enyhe intenzitásúak voltak, nem igényeltek kezelést, és csaknem valamennyi esetben rendeződtek.

XLH-ban szenvedő betegeknél az UX023-CL303 klinikai vizsgálat placebokontrollált kezelési szakaszában az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók (injekció beadásának helyén jelentkező reakció, erythema, bőrkiütés, véraláfutás, fájdalom, viszketés és haematoma) gyakorisága a buroszumab- és a placebocsoportban egyaránt 12% volt.

TIO-ban szenvedő betegeknel az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók (az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, fájdalom és duzzanat az injekció beadásának helyén) gyakorisága a befejezett, hosszú távú klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján 22% volt.

Túlérzékenység

XLH-ban szenvedő gyermekek és serdülők:

Túlérzékenységi reakciókat (pl. az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, a bőrkiütés, a csalánkiütés, az arcduzzanat, a dermatitis, stb.) klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján a gyermekek és serdülők 39%-ánál jelentettek. Valamennyi jelentett reakció enyhe vagy közepesen súlyos volt.

XLH-ban vagy TIO-ban szenvedő felnőttek:

A túlérzékenységi reakciók enyhék vagy közepesen súlyosak voltak.

XLH-ban szenvedő betegeknel az UX023-CL303 klinikai vizsgálat placebokontrollált kezelési szakaszában a potenciális túlérzékenységi reakciók incidenciája (6%) hasonló volt a buroszumabbal és a placebóval kezelt felnőtteknél.

TIO-ban szenvedő betegeknel a túlérzékenységi reakciók (kiütés, gyógyszer okozta kiütés és túlérzékenység) gyakorisága a befejezett, hosszú távú klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján 30% volt.

Csökkent D-vitamin-szint

XLH-ban szenvedő gyermekek és serdülők:

A gyermekek és serdülők mintegy 8%-ánál a buroszumab-kezelés elkezdése után csökkent szérumszintet figyeltek meg, ami feltehetően az aktivált 1,25-dihidroxi-D-vitaminra való fokozott mértékű átalakulás miatt következik be. Az inaktív D-vitamin-készítménnyel végzett pótlás következtében a plazmaszintek normalizálódtak.

Hyperphosphataemia

XLH-ban vagy TIO-ban szenvedő felnőtt betegek:

XLH-ban szenvedő betegeknel az UX023-CL303 klinikai vizsgálat placebokontrollált kezelési szakaszában a buroszumab-csoportban 9 alanyból (13,2%) észleltek legalább egyszer emelkedett szérumszintet, ezek közül 5 alanyból volt szükség a vizsgálati tervben meghatározott dóziscsökkentés(ek)re. A vizsgálat nyílt szakaszában a buroszumab-kezelés megkezdése után a placebo→buroszumab-csoportban 8 alanyból (12,1%) volt emelkedett a szérumszintje. A 8 alany közül négy alanyból volt szükség a vizsgálati tervben meghatározott dóziscsökkentés(ek)re. A vizsgálati tervben meghatározott kritériumoknak megfelelő összes beteg dózist 50%-kal csökkentették. Továbbra is fennálló hyperphosphataemia miatt egy betegnél (1%) volt szükség második dóziscsökkentésre.

TIO-ban szenvedő betegeknel a befejezett, hosszú távú klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján a betegek 11%-a tapasztalt hyperphosphataemiát, amit dóziscsökkentéssel kezeltek.

Nyugtalan láb szindróma

XLH-ban vagy TIO-ban szenvedő felnőtt betegek:

XLH-ban szenvedő betegeknel az UX023-CL303 klinikai vizsgálat placebokontrollált kezelési szakaszában a buroszumab-kezelési csoportnak körülbelül 12%-ánál, a placebo-csoportnak pedig 8%-ánál rosszabbodott a kiindulási nyugtalan láb szindróma vagy alakult ki enyhe-közepesen súlyos nyugtalan láb szindróma. TIO-ban szenvedő betegeknel a befejezett, hosszú távú klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján a betegek 11%-a tapasztalt enyhe vagy közepesen súlyos nyugtalan láb szindrómát.

Immunogenitás

XLH-ban szenvedő gyermekek és serdülők

Összességében a buroszumab elleni antitestek (ADA) előfordulása a buroszumabbal kezelt gyermekeknel és serdülőknel klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján 10% alatti volt. A neutralizáló ADA incidenciája 3% volt gyermekeknel és serdülőknel. Ezek az eredmények nem voltak összefüggésben mellékhatásokkal, hatáscsökkenéssel vagy a buroszumab farmakokinetikai profil változásaival.

XLH-ban vagy TIO-ban szenvedő felnőtt betegek:

XLH-ban vagy TIO-ban szenvedő felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a buroszumab elleni antitestekre pozitívnak tesztelt betegek incidenciája a befejezett, hosszú távú klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján 15% volt. Ezen betegek közül egynél sem alakult ki neutralizáló ADA. Ezek az eredmények nem voltak összefüggésben mellékhatásokkal, hatáscsökkenéssel vagy a buroszumab farmakokinetikai profiljának változásaival.

Mellékhatások TIO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Nem állnak rendelkezésre adatok TIO-ban szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A buroszumab túladagolásával nincs tapasztalat. A buroszumabot XLH-ban végzett gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokban legfeljebb 2,0 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban, 90 mg-os maximális dózisban alkalmazták kéthetente, anélkül, hogy dóziskorlátozó toxicitás jelentkezett volna. Felnőttekkel XLH-ban végzett klinikai vizsgálatokban 1,0 mg/ttkg-ig terjedő dózisok, illetve 128 mg-os maximális dózis 4 hetenkénti alkalmazása mellett dóziskorlátozó toxicitást nem észleltek. TIO-ban szenvedő felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokban 2,0 mg/ttkg-ig terjedő dózisok, illetve 184 mg-os maximális dózis 4 hetenkénti alkalmazása mellett dóziskorlátozó toxicitást nem észleltek.

Kezelés

Túladagolás esetén javasolt leállítani a buroszumab alkalmazását, és ellenőrizni a biokémiai válaszreakciót.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, a csontszerkezetre és a mineralizációra ható egyéb gyógyszerek, ATC-kód: M05BX05.

Hatásmechanizmus

A buroszumab egy rekombináns humán monoklonális antitest (IgG1), amely a fibroblaszt növekedési faktor 23-hoz (FGF23) kötődik, és gátolja annak aktivitását. Az FGF23 gátlásával a buroszumab fokozza a foszfát tubularis reabszorpcióját a vesében, és megnöveli az 1,25-dihidroxi-D-vitamin szérumkoncentrációját.

Klinikai hatásosság XLH-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Az UX023-CL301 jelű klinikai vizsgálat

Az UX023-CL301 jelű, gyermekek körében végzett vizsgálatban 61, 1–12 éves beteget (56% lány; 44% fiú, életkor az első dózis időpontjában, átlag (SD): 6,3 (3,31) év) buroszumabot (n = 29) vagy aktív kontrollt (n=32; orális foszfátot és aktív D-vitamint) kapó csoportokba randomizálták. A vizsgálatba vétel előtt minden beteg legalább 6 hónapos orális foszfát- és aktív D-vitamin-kezelésben részesült. Valamennyi betegnek radiológiailag igazolt XLH okozta csontbetegsége volt (rachitis súlyossági pontszám ≥ 2). A buroszumab-kezelést kéthetente alkalmazott 0,8 mg/ttkg dózissal kezdték

és (az éhgyomri szérumszulfát mérés alapján meghatározott) megfelelő válasz hiányában 1,2 mg/ttkg-ra emelték. Az aktív kontroll csoportba randomizált betegek naponta több orális szulfát- és aktív D-vitamin-dózt kaptak.

Az elsődleges hatásossági végpont a rachitis súlyosságának változása volt a 40. héten, az összbemutató a radiológiai változásokról (RGI-C, Radiographic Global Impression of change) pontszámok a buroszumab, illetve az aktív kontrollcsoport közötti összehasonlítása alapján.

Az RGI-C a beteg rachitisének kezelés előtti és utáni állapotát összehasonlító relatív értékelési skála, amely egy 7 pontos ordinális skála segítségével értékeli ugyanazokat az elváltozásokat, mint amelyeket a rachitis súlyossági pontszámával (Rickets Severity Score, RSS) értékeltek (a lentebb olvasható leírás szerint). A pontszámok -3 (ami a rachitis nagymértékű súlyosbodására utal) és +3 (ami a rachitis teljes gyógyulására utal) között mozogtak.

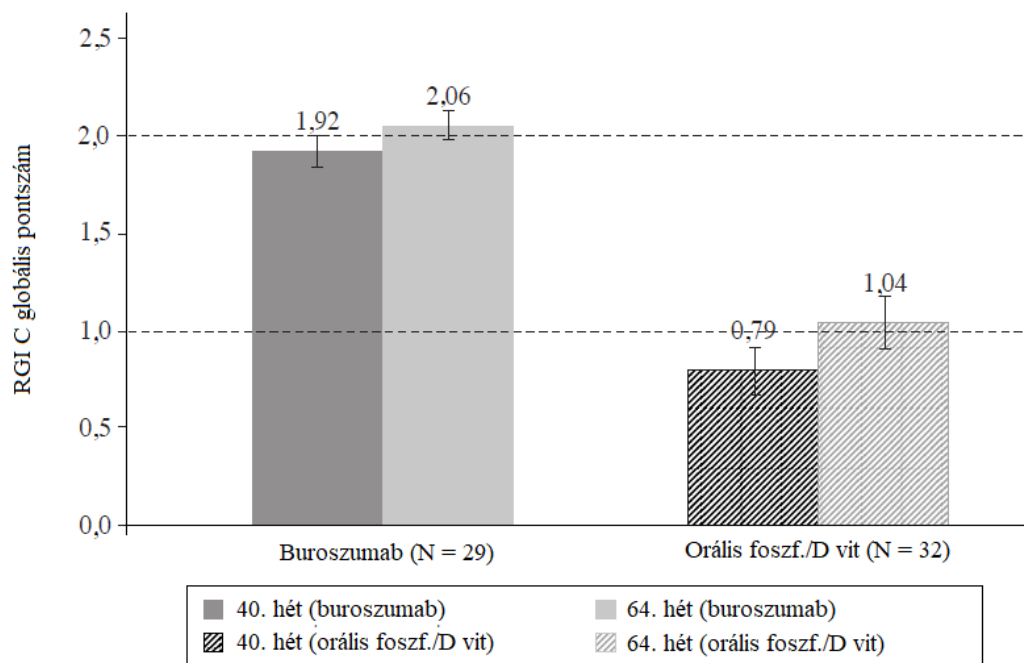
A gyermekgyógyászati rachitis súlyosságát egy radiológiai pontozási módszer, az RSS pontszám segítségével mérték, amelyhez a metaphysisek feltöredezettségének és a felszín-konkavitásának mértékét és az érintett növekedési zónák arányát veszik alapul. Az UX023-CL301 jelű vizsgálatban az RSS-pontszámot a csuklóknál és a térdknél fennálló meghatározott kóros eltéréseket értékelő, előre meghatározott skála alapján határozták meg.

Valamennyi beteg (n=61) befejezte a 64 hetes randomizált kezelési szakaszt. Egy betegnél sem csökkentették a dózist, a buroszumab-kezelést kapók közül pedig 8 betegnél (28%) emelték 1,2 mg/ttkg-ra a dózist. A kiterjesztett kezelési szakaszba összesen 51 beteg lépett be, 26 beteg az aktív kontroll→buroszumab-csoportba és 25 beteg a buroszumab→buroszumab-csoportba. A betegeket legfeljebb 124 hétig kezelték buroszumabbal.

Elsődleges hatásossági eredmények

Az aktív kontroll csoporthoz viszonyítva a buroszumab-kezelés mellett a rachitis nagyobb mértékű gyógyulását tapasztalták a 40. héten, és ez a hatás fennmaradt a 64. héten is (lásd 1. ábra). Ezek az eredmények a 88. hétig változatlanok maradtak (n=21).

1. ábra: RGI-C globális pontszám (átlag $\pm$ SE) – Elsődleges hatásossági végpont a 40. és a 64. héten (teljes elemzési csoport)



40. hét (elsődleges elemzés)

Legkisebb négyzetek átlagának különbsége: 1,14 (95%-os CI: 0,83, 1,45),
p < 0,0001, ANCOVA modell

64. hét

Legkisebb négyzetek átlagának különbsége: +1,02 (95%-os CI: +0,72, +1,33),
p < 0,0001. GEE modell

Másodlagos hatásossági eredmények

A 40. és 64. hétre vonatkozó fő hatásossági végpontokkal kapcsolatos legfontosabb eredményeket a 3. táblázat mutatja be. Ezek az eredmények a 88. hétig változatlanok maradtak (n=21).

3. táblázat: A másodlagos hatásossági végponttal kapcsolatos eredmények

Végpont	Hét	Aktív kontroll Legkisebb négyzetek átlaga (SE)	Buroszumab Legkisebb négyzetek átlaga (SE)	Különbség (buroszumab – aktív kontroll)
Alsó végtagi deformitás; az RGI-C alapján értékelve (GEE modell)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95%-os CI: 0,07; 0,72] $p=0,0162$
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95%-os CI: +0,57; +1,37] $p < 0,0001$
Magasság; Z-pontszám	Kiindulás	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95%-os CI: 0,01; 0,24] $p=0,0408$
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95%-os CI: 0,00; 0,29] $p=0,0490$
Rachitis súlyossága, RSS összpontszám	Kiindulás	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95%-os CI: -1,74; -0,94] $p < 0,0001$
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95%-os CI: -1,59; -0,83] $p < 0,0001$
Szérum ALP (E/l)	Kiindulás	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95%-os CI: -138; -56] $p < 0,0001$
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95%-os CI: -192; -102] $p < 0,0001$
Hat perces járásteszt (m)	Kiindulás	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95%-os CI: -0,3; 87]; $p=0,0514$
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95%-os CI: 2; 89]; $p=0,0399$

a: változás a kiindulástól a 40. hétig az ANCOVA modell alapján.

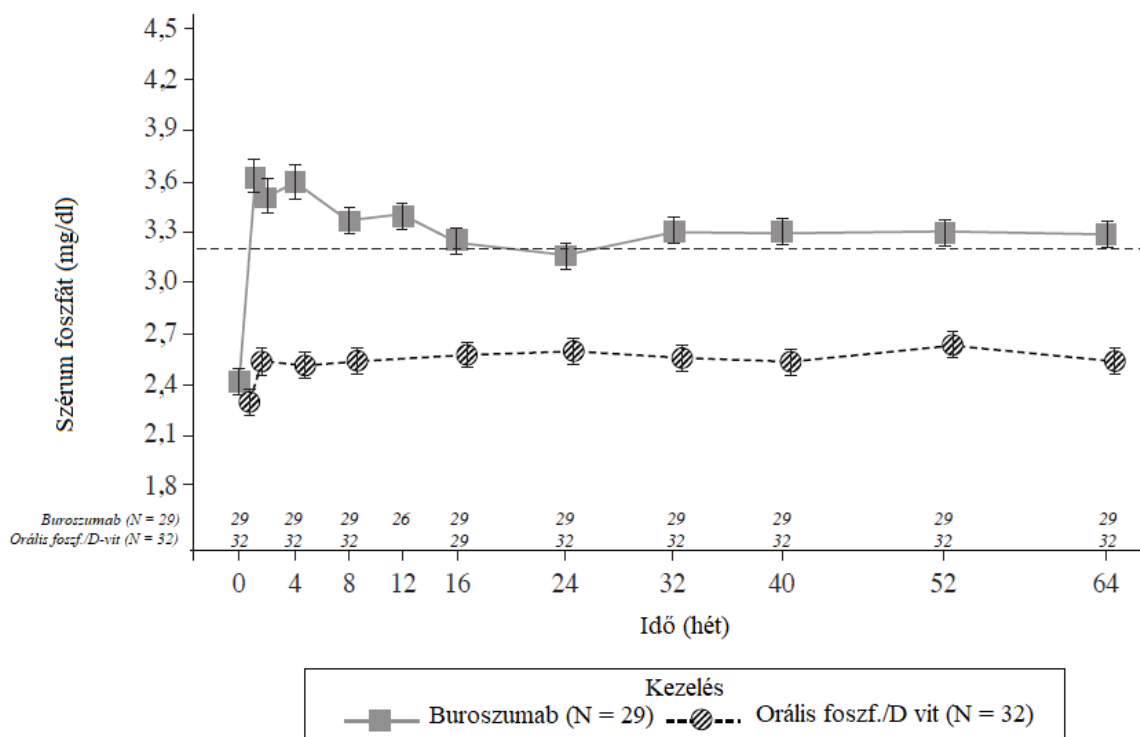
b: változás a kiindulástól a 64. hétig a GEE modell (általánosított becslési egyenlet, generalized estimating equation) alapján.

Szérumfoszfát

Minden olyan vizitnél, amely során meghatározták a szérumfoszfátszintet mindkét csoportban, a szérumfoszfátszintek kiinduláshoz viszonyított változása nagyobb mértékű volt a burosumab csoportban, mint az aktív kontroll csoportban ($p < 0,0001$; GEE modell) (2. ábra).

2. ábra: Szérumfoszfát-koncentráció és kiinduláshoz viszonyított változás (mg/dl) (átlag ± SE) kezelési csoportok szerint (PD elemzési csoport)

Megjegyzés: Az ábrán látható szaggatott vonal a normál szérumfoszfát-referenciatartomány alsó határát jelöli, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



A kiterjesztett kezelési szakasz során (a 66. héttől a 140. hétig) az eredmények mindkét további burowsumab-kezelést kapó csoportban (burosumab→burosumab (n=25) és aktív kontroll→burosumab (n=26) változatlanok maradtak.

Az UX023-CL201 jelű vizsgálat

Az UX023-CL201 jelű, gyermekek körében végzett vizsgálatban 52, 5 és 12 év közötti (átlag: 8,5 év; SD: 1,87), XLH-ban szenvedő gyermeket kezeltek a 64 hetes kezdeti szakaszon át kéthetente (Q2W) vagy négyhetente (Q4W) történő adagolással. Ezt két kiterjesztett szakasz követte, amelyek során minden beteg kéthetente kapott kezelést, az első szakaszban legfeljebb 96 hétig (összesen 160 hétig), valamint biztonságossági analízis céljából további 56 hétig.

A vizsgálat kezdetén majdnem mindegyik betegnél tapasztalhatóak voltak a rachitis radiológiai jelei, és a betegek előzőleg átlagosan (SD) 7 (2,4) éven át kaptak orális foszfátot és D-vitamin-analógokat. Ezt a hagyományos terápiát a burowsumab-kezelés megkezdése előtt 2–4 héttel leállították. A burowsumab dózisát az éhgyomri szérumfoszfátszint 3,50–5,02 mg/dl-es (1,13–1,62 mmol/l-es) céltartományának elérése érdekében módosították. Az első 64 hét során az 52 beteg közül 26 négyhetente kapta a burowsumabot. Az 52 beteg közül huszonhat kapott burowsumabot kéthetente a következő átlagos dózisokban (minimum, maximum): 0,73 (0,3, 1,5) mg/ttkg a 16. héten, 0,98 (0,4; 2,0) mg/ttkg a 40. héten és 1,04 (0,4; 2,0) mg/ttkg a 64. héten, legfeljebb 2,0 mg/ttkg-os maximális dózissal.

A burowsumab növelte a szérumfoszfát-koncentrációt, és növelte a TmP/GFR arányt. Abban a csoportban, amely kéthetente kapott burowsumabot, a szérumfoszfát-koncentráció a vizsgálat kezdetén mért 2,38 (0,405) mg/dl-ről (0,77 (0,131) mmol/l-ről) 3,3 (0,396) mg/dl-re (1,07 (0,128) mmol/l-re) emelkedett a 40. hétre és 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l) maradt a 64. hétig. Az emelkedett szérumfoszfátszintek a 160. hétig változatlanok maradtak (n=52).

Alkalikusfoszfatáz- (ALP) aktivitás

Az átlagos (SD) szérumszén-alkalikusfoszfatáz- (ALP) összaktivitás 459 (105) U/l volt a vizsgálat kezdetén, és 369 (76) U/l-re csökkent a 64. hétre (–19,6%, $p < 0,0001$), a csökkenés mértéke a két csoportban hasonló volt. Összességében az alacsonyabb ALP-szintek a 160. hétig változatlanok maradtak.

A szérumban a csont eredetű alkalikus foszfatázszint (bone-derived serum alkaline phosphatase, BALP) 165 (52) $\mu\text{g/l}$ [átlag (SD)] volt a vizsgálat kezdetén, és 115 (31) $\mu\text{g/l}$ a 64. héten (átlagos változás: –28,5%), a csökkenés mértéke a két csoportban hasonló volt. Összességében az alacsonyabb BALP-szintek a 160. hétig változatlanok maradtak.

Az UX023-CL201 jelű vizsgálatban a gyermekkori rachitis súlyosságát az RSS alapján mérték, a fenti leírás szerint, amelyet a csuklóknál és a térdekben fennálló meghatározott kóros eltéréseket értékelő, előre meghatározott skála alapján határozták meg. Az RSS-értékelés kiegészítéseként az RGI-C értékelő skálát alkalmazták. Az eredmények összefoglalása a 4. táblázatban található.

4. táblázat: Az UX023-CL201 jelű vizsgálatban buroszumabbal kezelt 5-12 éves gyerekeknél a rachitis tekintetében tapasztalt válaszreakció

Végpont	A buroszumab alkalmazásának időtartama (hét)	Hatásméret	
		Kéthetente (N = 26)	Négyhetente (N = 26)
RSS összpontszám Kiindulási átlag (SD)		1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
A legkisebb négyzetek átlagának (standard hiba, SE) változása a vizsgálat kezdetétől az összpontszám esetében ^a (az RSS-pontszám csökkenése a rachitis javulását jelzi)	40	–1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	–0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
	64	–1,00 (0,1) ($p < 0,0001$)	–0,84 (0,1) ($p < 0,0001$)
RGI-C összpontszám Legkisebb négyzetek átlaga (SE) a pontszám esetében ^a (a pozitív értékek gyógyulást jeleznek)	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) A legkisebb négyzetek átlagának és a p-értéknek a becslése egy általánosított becslési egyenleten alapuló modellből származik, amely figyelembe veszi a kiindulási RSS-pontszámot, a viziteket, a kezelési rendet, valamint ennek kölcsönhatását.

Az UX023-CL205 jelű vizsgálat

Az UX023-CL205 jelű, gyermekek körében végzett vizsgálatban 13, 1 és 4 év közötti (átlag: 2,9 év; SD: 1,1), XLH-ban szenvedő betegnél értékelték a buroszumabot 64 hetes kezelési szakaszon keresztül. A kiterjesztett szakaszban tizenkét beteg további 96 héten keresztül folytatta a buroszumab-kezelést, legfeljebb 160 héten keresztül. A vizsgálat kezdetén mindegyik betegnél tapasztalhatóak voltak a rachitis radiológiai jelei, és 12 beteg kapott előzőleg orális foszfátot és D-vitamin-analógokat átlagosan (SD) 16,7 (14,4) hónapon át. Ezt a hagyományos terápiát a buroszumab-kezelés megkezdése előtt 2–6 héttel leállították. A betegek 0,8 mg/ttkg-os dózisban, kéthetente kaptak buroszumabot.

Az átlagos (SD) éhgyomri szérumszén-foszfátkoncentráció a vizsgálat kezdetén mért 2,51 (0,284) mg/dl-ről (0,81 (0,092) mmol/l-ről) a 40. hétre 3,47 (0,485) mg/dl-re (1,12 (0,158) mmol/l-re) emelkedett, és az emelkedett szintek a 160. hétig fennmaradtak.

Szérum-alkalikusfoszfátáz-aktivitás

Az átlagos (SD) szérum-alkalikusfoszfátáz-összaktivitás 549 (193,8) U/l volt a vizsgálat kezdetén, és 335 (87,6) U/l-re csökkent a 40. hétre (átlagos változás: -36,3%). Az alacsonyabb szérum-alkalikusfoszfátáz-összaktivitás a hosszú távú kezelés során a 160. hétig változatlan maradt.

Rachitis súlyossági pontszám (rickets severity score, RSS)

A 40. hétre az átlagos RSS-összpontszám a vizsgálat kezdetén mért 2,92 (1,367) pontról 1,19 (0,522) pontra javult, ami a legkisebb négyzetek átlagában (SE) kifejezve -1,73-os (0,132) változásnak felel meg ($p < 0,0001$). Az RSS a 64., 112. és 160. hétig változatlan maradt.

Összbenyomás a radiológiai változásokról (RGI-C)

A buroszumabbal végzett 40 hetes kezelés után az RGI-C-összpontszám esetében a legkisebb négyzetek átlaga (SE) +2,21 (0,071) volt mind a 13 betegnél ($p < 0,0001$), ami a rachitis gyógyulását igazolja. A legalább +2,0 pontos RGI-C-összpontszám alapján meghatározva mind a 13 beteg RGI-C reszpondernek volt tekinthető. Az RGI-C-összpontszám a 64., 112. és 160. hétig változatlan maradt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a buroszumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően X-kromoszómához kötött hypophosphataemiában. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Klinikai hatásosság XLH-ban szenvedő felnőtteknél

Az UX023-CL303 jelű vizsgálat

Az UX023-CL303 jelű vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat, amelyben 134, XLH-ban szenvedő felnőtt vett részt. A vizsgálat egy 24 hetes placebokontrollált kezelési szakaszból állt, amit egy 24 hetes nyílt vizsgálati szakasz követett, amely során minden beteg buroszumabot kapott. A vizsgálat alatt az orális foszfátok és aktív D-vitaminanalógok adása nem volt engedélyezve. A buroszumabot 4 hetente 1 mg/ttkg-os dózisban alkalmazták. A vizsgálat elsődleges végpontja a szérumfoszfátszint normalizációja volt a 24 hetes, kettős vak szakasz során. Fő másodlagos végpont volt a Rövid fájdalomértékelő kérdőív (Brief Pain Inventory, BPI) segítségével mért legsúlyosabb fájdalom és a WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) index segítségével mért merevség és fizikális funkció. A feltáró jellegű végpontok közé tartozott a törések és pszeudotörések gyógyulása, az enthesopathia, a 6 perces járásteszt, a BPI fájdalominterferencia, a Rövid kimerültségértékelő kérdőív (BFI) szerinti legsúlyosabb kimerültség és a globális BFI kimerültség pontszám.

A vizsgálatba való belépéskor a betegek átlagéletkora 40 év (tartomány: 19 és 66 év között) volt, és 35%-uk volt férfi. Placebokezelésre 66 beteget randomizáltak, buroszumab-kezelésre 68-at, a kiinduláskor az átlagos (SD) szérumfoszfátszint 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl], illetve 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] volt a placebo-, illetve a buroszumab-csoportban. Az elsődleges hatásossági végpont tekintetében a 24. hétre a buroszumabbal kezelt betegek nagyobb arányban értek el a normálérték alsó határa (LLN) feletti átlagos szérumfoszfátszintet, mint a placebo-csoport betegek (5. táblázat és 3. ábra).

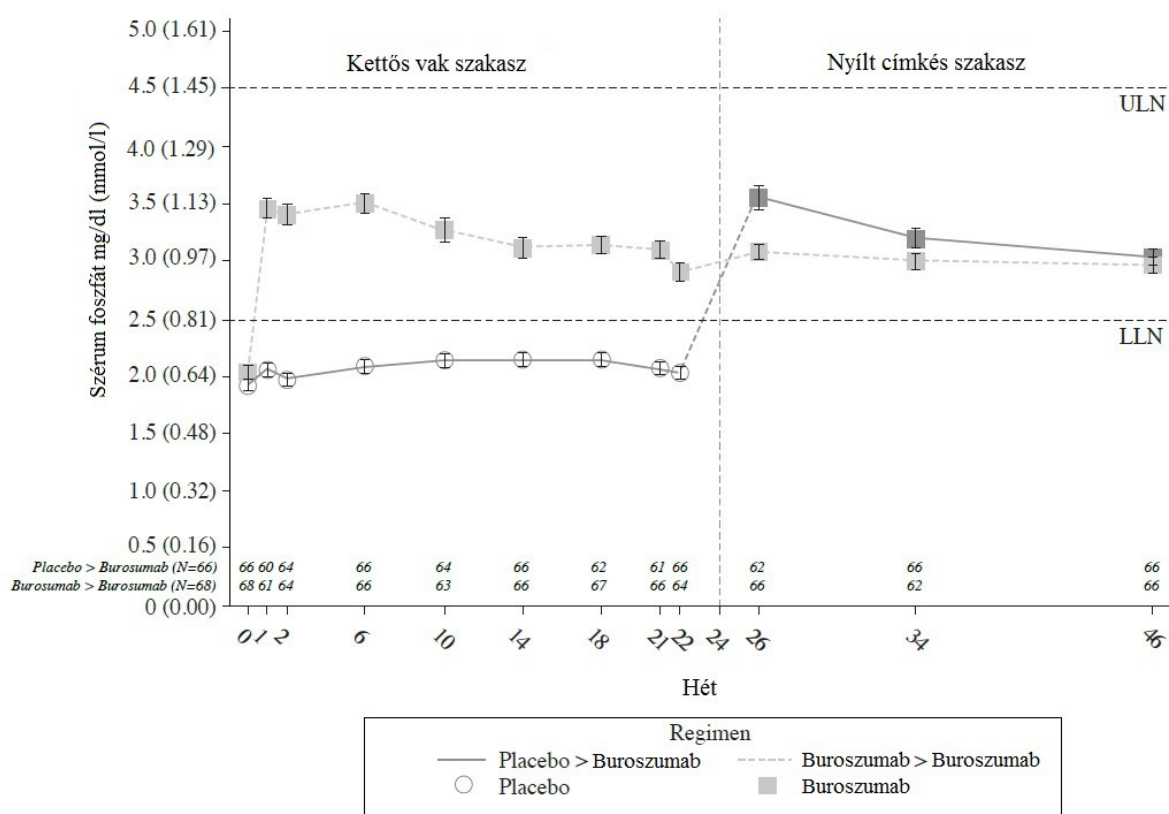
5. táblázat: Az UX023-CL303 vizsgálatban (kettős vak szakasz) a dózisintervallum közepén az LLN feletti átlagos szérumszén-dioxid-szintet elérő felnőtt betegek aránya

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Elért átlagos szérumszén-dioxid > LLN a dózisintervallumok közepén a 24. héten - n (%)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
95%-os CI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-érték ^a		< 0,0001

A 95%-os CI-k kiszámítása a Wilson-pontszám módszerrel történt.

^a a p-érték a Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) tesztből az elsődleges végpont elérése és a kezelési csoport közötti kapcsolatra vonatkozóan, a randomizációs rétegzésekhez igazítva.

3. ábra: Átlagos (± SE) szérumszén-dioxid-csúcskoncentrációk (mg/dl (mmol/l))



LLN, a normálérték alsó határa; ULN, a normál szérumszén-dioxid referenciatartomány felső határa

A betegek által észlelt fájdalom, fizikális funkció és merevség

A kiindulástól a 24. hétig észlelt változás a betegek által észlelt fájdalomban (BPI), fizikális funkcióban (WOMAC index) és merevségben (WOMAC index) a burosumab esetében nagyobb eltérést mutatott a placebohoz viszonyítva. A kezelési csoportok (burosumab-placebo) közötti átlagos (SE) különbség a WOMAC-merevség esetében a 24. héten érte el a statisztikai szignifikanciát. A részleteket a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat: A betegek által észlelt fájdalom-, fizikális funkció és merevség-pontszám változásai a kiindulástól a 24. hétig, és a különbség elemzése a 24. héten

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
BPI szerinti legsúlyosabb fájdalom^a		
LS átlagos (SE) változása a kiindulástól	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95%-os CI-k]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
LS átlagos (SE) különbség (Burosumab-placebo)	-0,5 (0,28)	
p-érték	0,0919 ^c	
WOMAC index szerinti fizikális funkció^b		
LS átlagos (SE) változása a kiindulástól	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95%-os CI-k]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
LS átlagos (SE) különbség	-4,9 (2,5)	
p-érték	0,0478 ^c	
WOMAC index szerinti merevség^b		
LS átlagos (SE) változása a kiindulástól	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95%-os CI-k]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
LS átlagos (SE) különbség (Burosumab-placebo)	-8,12 (3,2)	
p-érték	0,0122	

^a a BPI szerinti legsúlyosabb fájdalompontszám a 0 (nincs fájdalom) és 10 (elképzelt legrosszabb fájdalom) közötti lehet

^b a WOMAC index szerinti fizikális funkció és merevség 0 (legjobb egészség) és 100 (legrosszabb egészség) közötti lehet

^c Hochberg-igazítást követően nem szignifikáns

6 perces járásteszt

Ezt a testmozgástesztet minden betegen a kiinduláskor, a 12., a 24., a 36. és a 48. héten végezték el (LS átlagos különbség a változásban a kiindulástól, burosumab → placebo, 7. táblázat). A javulás a 48. hétig folytatódott, amikor a járástávolság a kiindulási 357 méterről a 48. hétre 393 méterre nőtt. A placebóról burosumabra váltó betegek 24 hetes kezelést követően hasonló javulást értek el.

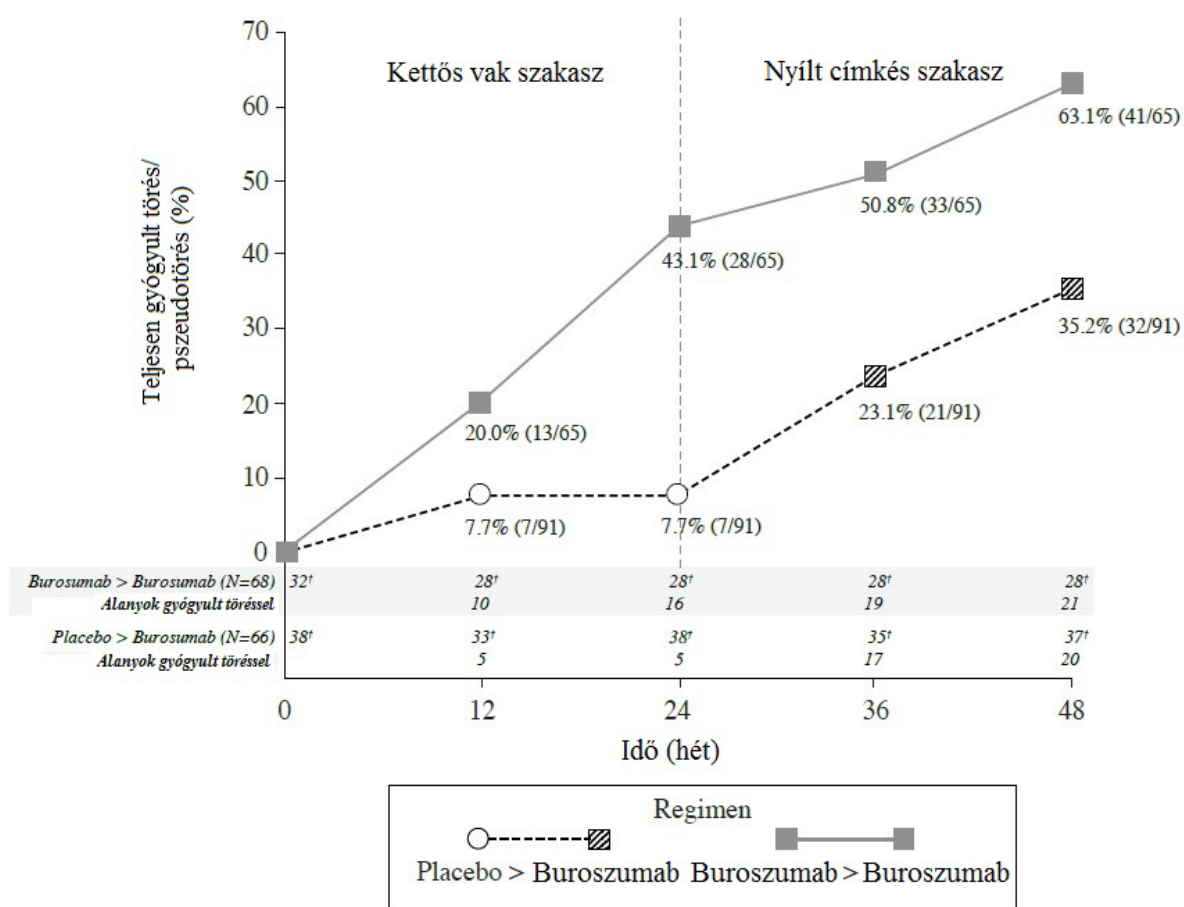
7. táblázat: 6 perces járástáv (SD) kiinduláskor és a 24. héten, legkisebb négyzetek átlagos különbsége (SE)

6 MWT, m(SD)	Placebo	Burosumab
Kiindulás	367 (103)	357 (109)
24. hét	369 (103)	382 (108)
LS átlagos különbség burosumab-placebo (SE)	20 (7,7)	

Törések és pszeudotörések radiológiai értékelése

Az UX023-CL303 jelű vizsgálatban a kiinduláskor csontrendszeri felmérést végeztek az osteomaláciával összefüggő törések és pszeudotörések azonosítására; a betegek 52%-ánál (70/134) találtak aktív törést (12%, 16/134) vagy aktív pszeudotörést (47%, 63/134). Burosumab-kezelést követően a placebocsoporttal összehasonlítva több betegnél észlelték a törések és pszeudotörések gyógyulását (4. ábra). A placebokontrollált kezelési szakaszban a 24. hétig összesen 6 új törés vagy pszeudotörés fordult elő a 68, burosumabbal kezelt betegnél, összehasonlítva a 8 új rendellenességgel a 66, placebót kapó betegnél. A 48. hét előtt kialakult új törések közül a legtöbb (10/18) a vizsgálat végéig részben vagy teljesen meggyógyult.

4. ábra: A gyógyult aktív törések és pszeudotörések százalékos aránya az UX023-CL303 vizsgálatban



† Alanyok elemezett aktív töréssel/pszeudotöréssel, a hiányzó értékeléseket levonva

A kiinduláskor az átlagos (SD) összes calcaneus enthesopathia teher (a superior és inferior calcaneus exostosisok összege) 5,64 (3,12) cm volt a burosumab-csoportban és 5,54 (3,1) cm a placebo-csoportban. A 24. héten az átlagos (SD) összes calcaneus enthesopathia teher 5,90 (3,56) cm volt a burosumab→burosumab csoportban és 4,07 (2,38) a placebo→burosumab-csoportban.

A BPI fájdalominterferencia, BFI legsúlyosabb kimerültség és BFI globális kimerültség pontszám feltáró jellegű végpontjait tekintve a kezelési karok között nem figyeltek meg említésre méltó különbségeket.

Csont-hisztomorfometria felnőtteknél

Az UX023-CL304 jelű vizsgálat

Az UX023-CL304 jelű vizsgálat egy 48 hetes, nyílt, egykaros vizsgálat volt XLH-ban szenvedő felnőttek részvételével, ami a burosumabnak az osteomalacia javulására gyakorolt hatását értékelte a csípőtarajbiopsziák hisztológiai és hisztomorfometrikus értékelése alapján. A betegek 4 hetente 1,0 mg/ttkg burosumabot kaptak. A vizsgálat alatt az orális foszfátok és aktív D-vitamin-analógok adása nem volt engedélyezve.

A vizsgálatba 14 beteget vontak be. A belépéskor a betegek átlagéletkora 40 év volt (tartomány: 25–52 év), és 43%-uk volt férfi. Az UX023-CL304 vizsgálatban 48 hetes kezelés után 11 betegnél állt rendelkezésre kezelés előtti és utáni biopszia, az osteomalacia gyógyulása mind a tíz értékelhető betegnél megfigyelhető volt, amit az osteoidtérfogát/csonttérfogát (OV/OB) kiindulási 26,1%-os (12,4) átlagos (SD) pontszámáról 11,9%-ra (6,6) való csökkenése igazolt. Az osteoidvastagság (O.Th) 11 értékelhető betegnél csökkent az átlagos (SD) 17,2 (4,1) mikrométerről 11,6 (3,1) mikrométerre.

Klinikai hatásosság tumorindukálta osteomaláciában (TIO) szenvedő felnőtteknél

A buroszumabot két egykaros, nyílt vizsgálatban értékelték, amelybe összesen 27, TIO-ban szenvedő felnőtt beteget vontak be. A buroszumab-kezelés megkezdése előtt 2–10 héttel az orális foszfátokat és az aktív D-vitamin-analógokat leállították. A betegek négyhetente testtömegén alapuló, 0,3 mg/ttkg buroszumab kezdő dózist kaptak 2,5–4,0 mg/dl [0,81–1,29 mmol/l] éhgyomri szérumfoszfátszint elérése érdekében.

Az UX023T-CL201 vizsgálatba 14 felnőtt beteget vontak be FGF23-hoz kötődő hypophosphataemia igazolt diagnózisával, amelyet olyan alap daganatos megbetegedés váltott ki, amely műtéti excisióval nem volt kezelhető, vagy nem volt lokalizálható. Nyolc beteg volt férfi, az összes beteg életkora 33 év és 68 év között volt (medián: 59,5 év). A buroszumab átlagos (SD) dózisa 0,83 (0,41) mg/ttkg volt a 20. héten, 0,87 (0,49) mg/ttkg a 48. héten, 0,77 (0,52) mg/ttkg a 96. héten és 0,67 (0,54) mg/ttkg volt a 144. héten.

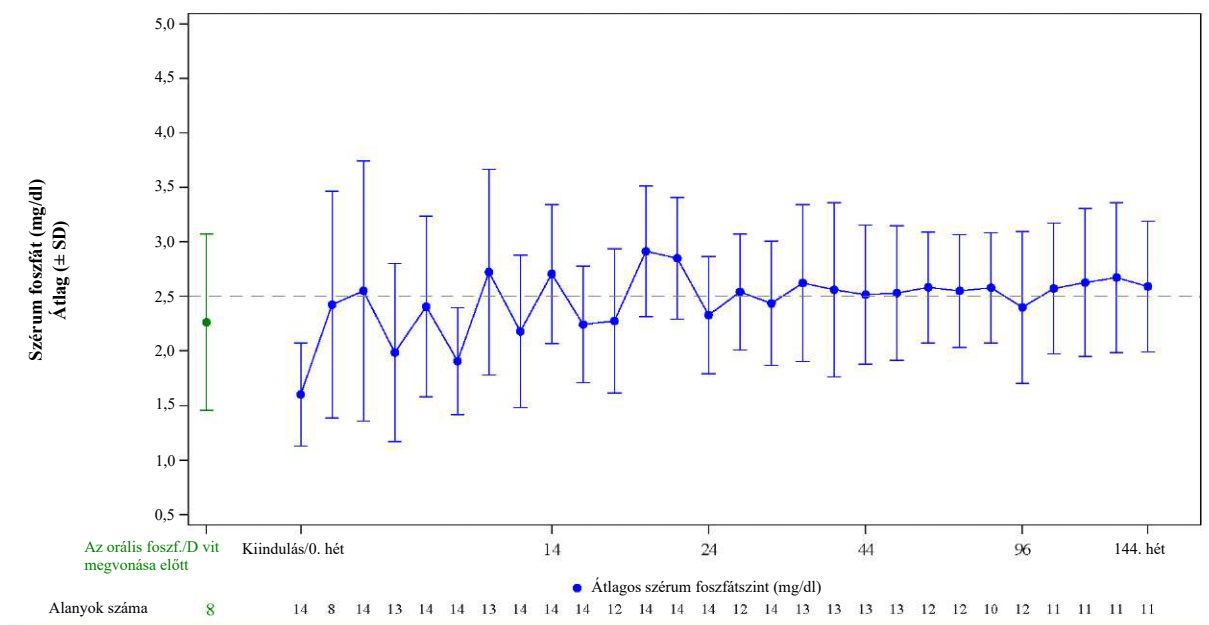
A KRN23-002 vizsgálatba 13 felnőtt beteget vontak be Japánból és Dél-Koreából igazolt TIO diagnózissal. Hat beteg volt férfi, az összes beteg életkora 41 év és 73 év között volt (medián: 58,0 év). A buroszumab átlagos (SD) dózisa 0,91 (0,59) mg/ttkg volt a 48. héten, és 0,96 (0,70) mg/ttkg volt a 88. héten.

Szérumfoszfát

A buroszumab mindkét vizsgálatban növelte az átlagos szérumfoszfátszintet, ami stabil maradt a vizsgálati időszak során, ahogy azt az 5., illetve 6. ábra mutatja.

5. ábra: UX023T-CL201 vizsgálat: szérumfoszfát-koncentráció (mg/dl) (átlag ± SD)

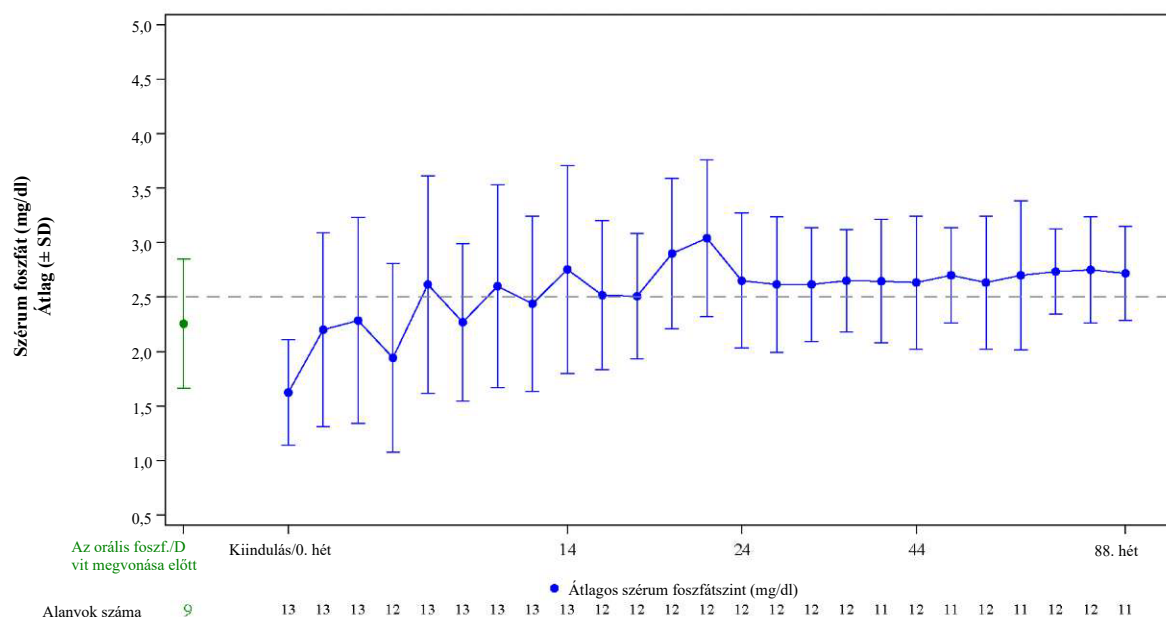
Megjegyzés: a szaggatott vonal az ábrán a szérumfoszfát-referenciatartomány alsó értékét, a 2,5 mg/dl-t (0,81 mmol/l) jelöli



* Az orális foszfát/D-vitamin megvonása előtt; ezeket az értékeket a vizsgálatba bevonást megelőzően mérték

6. ábra: KRN23-002vizsgálat: szérum-foszfát-koncentráció (mg/dl) (átlag ± SD)

Megjegyzés: a szaggatott vonal az ábrán a szérumfoszfát-referenciatartomány alsó értékét, a 2,5 mg/dl-t (0,81 mmol/l) jelöli



* Az orális foszfát/D-vitamin megvonása előtt; ezeket az értékeket a vizsgálatba bevonást megelőzően mérték

Az UX023T-CL201 vizsgálatban a TmP/GFR aránya ezeknél a betegeknél a kiindulási átlagos (SD) 1,12 (0,54) mg/dl (0,36 [0,17] mmol/l) értékről a 2,12 (0,64) mg/dl (0,68 [0,21] mmol/l) értékre emelkedett a 48. hétre, és stabil maradt a 144. hétig. A KRN23-002 vizsgálatban a TmP/GFR-arány emelkedett a kiindulási átlagos (SD) 1,15 (0,43) mg/dl (0,46 [0,17] mmol/l) értékről 2,30 (0,48) mg/dl (0,92 [0,19] mmol/l) értékre a 48. hétre.

Csont-hisztomorfometria

Az UX023T-CL201 vizsgálatban 11 betegnél végeztek páros csontbiopsziát; a változásokat 48 hetes kezelést követően értékelték. A hisztomorfológiai paramétereket az alábbi, 8. táblázat mutatja be a kiinduláskor és a 48. héten mért csoportos átlagokként, amit az egyéni mérések relatív változásának átlaga követ.

8. táblázat: A hisztomorfológiai paraméterek változása az UX023T-CL201 vizsgálatban

Paraméter	Csoportos átlag (SD) pontszám		A csoportos átlagértékek százalékos változása
	Kiindulás	48. hét	
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

Radiográfiai értékelés

A kiinduláskor és a kezelést követően a 144. hétig ^{99m} technéciummal jelzett teljes test csontfelvételeket és skeletális röntgenfelvételeket végeztek a csonttörések és pszeudotörések számának vizsgálata érdekében. A csonttörések és pszeudotörések csökkenését figyelték meg a csontfelvételeken és a röntgenfelvételeken egyaránt.

TIO-ban szenvedő gyermekek és serdülők

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat a buroszumabban TIO-ban szenvedő, bármely életkorú gyermekek és serdülők körében. A buroszumab adagolását TIO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a buroszumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tumorindukálta osteomalacia kezelésében. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A buroszumab vérkeringésbe történő felszívódása a subcutan injekció helyéről csaknem teljes mértékű. Subcutan beadást követően a buroszumab maximális szérumszintjének (T_{max}) elérésig eltelt medián időtartam körülbelül 7–13 nap. A maximális szérumszint (C_{max}) és a buroszumab szérumszint-idő görbéje alatt terület (AUC) a 0,1–2,0 mg/ttkg-os dózistartományban dózisarányos.

Eloszlás

XLH-ban szenvedő betegeknél a buroszumab megfigyelt eloszlási térfogata közelíti a plazmatérfogatot, ami kismértékű extravascularis eloszlásra utal.

Biotranszformáció

A buroszumab – mivel natív immunglobulin – kizárólag aminosavakból és szénhidrátokból áll, és hepaticus metabolizmus útján történő eliminációja nem valószínű. Metabolizmusa és eliminációja várhatóan az immunglobulinok clearance-ének útvonalát követi, ami kis peptidekké és egyes aminosavakká történő lebomláshoz vezet.

Elimináció

Molekulaméretéből adódóan a buroszumab esetében direkt excretio nem várható. A buroszumab clearance-e a testtömegetől függ, becsült értéke 0,290 l/nap egy átlagos (70 kg testtömegű) XLH-ás felnőtt beteg és 0,136 l/nap egy átlagos gyermekgyógyászati (30 kg testtömegű) XLH-ás beteg esetében, emellett a vonatkozó diszpozíciós felezési idő ($t_{1/2}$) a szérumban körülbelül 16–19 nap. A $t_{1/2}$ becsléseket alapul véve a steady-state expozíció platójának eléréséhez a becslések szerint körülbelül 67 nap szükséges. Többszöri dózisok gyermekeknél történő alkalmazását követően a megfigyelt szérumszintek a kezelés elkezdésétől számított 8. héten érték el a platót.

Linearitás/nonlinearitás

A buroszumab az eltelt időtől független farmakokinetikát mutat, amely a 0,1–2,0 mg/ttkg-os dózistartományban a beadott subcutan dózissal lineáris.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Subcutan alkalmazási mód esetén XLH-ban és TIO-ban szenvedő alanyoknál a buroszumab szérumszintje és a foszfát szérumszintjének növekedése között közvetlen farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés figyelhető meg, amely jól leírható az E_{max}/EC_{50} modellel. A buroszumab és a foszfát szérumszintje, valamint a TmP/GFR párhuzamosan növekedett és csökkent, és mindegyik dózis után nagyjából ugyanabban az időpontban érte el maximális szintjét, ami a közvetlen farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést támasztja alá. A szérumszint, a TmP/GFR és az $1,25(OH)_2D$ -vitamin kiinduláshoz viszonyított változására vonatkozó AUC a buroszumab AUC-értékének növekedésével lineárisan nőtt.

Farmakokinetika/farmakodinámia gyermek- és serdülőkorú betegeknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt farmakokinetikában, illetve farmakodinámiában nem figyeltek meg lényeges különbséget a felnőtt populáció farmakokinetikai/farmakodinámiás paramétereikhez képest. A buroszumab clearance-e és eloszlási térfogata a testtömegetől függ.

TIO-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek

A buroszumab kezdő dózisa TIO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél populációs PK/PD modellezésen és szimulációkon alapul, amelyek azt jelezték, hogy 1–12 éves gyermekeknél kéthetente 0,4 mg/ttkg, 13–17 éves serdülőknél kéthetente 0,3 mg/ttkg kezdő dózis várhatóan normális szérumszintet eredményez TIO-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegek egy részénél. Ez a dózis feltitrlható kéthetente maximum 2,0 mg/ttkg-ra (a legmagasabb dózis szimulált).

Különleges betegcsoportok

Az XLH-ban szenvedő gyermek, serdülő és felnőtt korú, illetve TIO-ban szenvedő felnőtt betegek adatainak populációs PK-elemzése azt igazolja, hogy az életkor, a nem, a rassz, az etnikum, a kiindulási szérumban albumin, a kiindulási szérumban alkalikus foszfátáz, a kiindulási szérumban alanin-aminotranszferáz és a legalább 49,9 ml/perces kiindulási kreatinin clearance nem voltak szignifikáns prediktorai a buroszumab-PK-nak. Populációs PK-elemzés alapján a buroszumab PK-karakterisztikája hasonló volt az XLH-ban és a TIO-ban szenvedő betegek között.

A szérumszintre és -kalciumra gyakorolt postprandialis hatás

A buroszumabnak az étkezés utáni szérumszintre és -kalciumszintre gyakorolt hatását két alvizsgálatban (UX023-CL301 és UX023-CL303 vizsgálatok) értékelték 13 gyermek- és serdülőkorú (3 év feletti), valamint 26 felnőtt (24 és 65 év közötti) betegen. Gyermekeknél és serdülőknél a kezelési intervallum végén, a felnőtt betegeknél az intervallum közepén mérték meg a szérumszintre és -kalciumszintet. A vérmintákat koplálás után, majd egy standardizált étkezést követő 1-2 órával vették.

Az alvizsgálatokban a buroszumab-kezelés egyetlen gyermek-, serdülő-vagy felnőtt korú betegnél sem okozott az életkor szerint igazított normálérték felső határa feletti postprandialis eltérést a szérumszintre vagy szérumszintben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egészséges állatokkal végzett nem klinikai vizsgálatokban olyan expozíciók mellett figyeltek meg mellékhatásokat, amelyek a normál határértékeknél magasabb szérumszint-koncentrációt eredményeznek. Ezek a hatások megfeleltek a normál FGF23-szintek gátlásának hatására kialakult túlzott válaszreakciónak, amely a normálérték felső határát meghaladó szuprafiziológias szérumszintet eredményezett.

Nyulakkal és kifejlett, valamint juvenilis cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatok a szérumszintre és 1,25-(OH)₂D-vitamin szintjének dózisfüggő emelkedését igazolta, ami a buroszumab farmakológiai hatásait igazolja ezekben a fajokban. Egészséges állatoknál néhány esetben a hyperphosphataemia következtében többféle szövet és szerv (például vese, szív, tüdő és aorta) ektópiás mineralizációját és ennek másodlagos következményeit (például nephrocalcinosis) figyelték meg a buroszumab olyan dózisaival, amelyek állatoknál kb. 8 mg/dl-t (2,6 mmol/l-t) meghaladó szérumszint-koncentrációkat eredményeztek. Az XLH egérmodelljében ezzel egyenértékű szérumszint mellett az ektópiás mineralizáció előfordulási gyakoriságának jelentős csökkenését figyelték meg, ami arra utal, hogy a mineralizáció kockázata az FGF23 túlsúlya esetén alacsonyabb.

A kifejlett és juvenilis majmoknál észlelt csontváltozások közé tartoztak a csontanyagcsere markereiben bekövetkezett változások, a csontkéreg vastagságának és denzitásának fokozódása, az össz-csontsűrűség növekedése és a hosszú csontok megvastagodása. Ezek a változások a normális szintet meghaladó szérumszint következményeként alakultak ki, ami felgyorsította a csonttépülést és kifejlett állatoknál a vizsgált dózisok mellett periostealis hyperostosis és a csonterősség csökkenését is előidézte, juvenilis állatoknál azonban nem észleltek ilyen hatást. A buroszumab nem segítette elő a kóros csontfejlődést, tekintve, hogy juvenilis állatoknál a femurhosszban vagy a csonterősségben nem észleltek változásokat. A csontokban a buroszumab

farmakológiai hatásával, valamint a foszfát csontmineralizációban, -anyagcserében és -átépülésben betöltött szerepével összhangban lévő változások következtek be.

Cynomolgus majmokkal végzett, legfeljebb 40 hét időtartamú ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatokban a rete testis/tubuli seminiferi mineralizációját figyelték meg hím majmokban, ugyanakkor az ondó elemzése során nem észleltek eltéréseket. Ezekben a vizsgálatokban a nőstények szaporító szerveire gyakorolt káros hatást nem figyelték meg.

A vemhes cynomolgus majmokkal végzett reprodukív és fejlődés-toxikológiai vizsgálatban a 30 mg/ttkg-os dózisban buroszumabbal kezelt vemhes állatoknál a placenta közepes fokú mineralizációját észlelték olyan állatoknál, amelyeknél a maximális szérumszulfátkoncentráció meghaladta a kb. 8 mg/dl-t (2,6 mmol/l-t). A gesztációs idő lerövidülését és ezzel összefüggésben a koraszülések előfordulási gyakoriságának fokozódását figyelték meg vemhes majmokban legalább 0,3 mg/ttkg-os dózisok alkalmazása mellett, amelyek a várható klinikai koncentrációkhoz képest legalább 0,875–1,39-szoros buroszumab-expozíciónak felelnek meg. A buroszumabot kimutatták a magzatok szérumból, ami azt jelzi, hogy a buroszumab a placentán keresztül átjut a magzat szervezetébe. Teratogén hatásra utaló jeleket nem észleltek. Ektópiás mineralizációt a magzatokban, illetve az utódokban nem figyelték meg, és a buroszumab a pre- és postnatalis növekedést - az utód túlélőképességét is beleértve - nem befolyásolta.

Preklinikai vizsgálatokban ektópiás mineralizációt figyelték meg – leggyakrabban a vesében – a buroszumab olyan dózisaival kezelt egészséges állatoknál, amelyek 8 mg/dl-t (2,6 mmol/l-t) meghaladó szérumszulfátkoncentrációkat eredményeztek (lásd 5.3 pont). A normális szérumszulfátszintek elérése érdekében buroszumabbal kezelt, XLH-ban szenvedő betegeknél nem figyelték meg sem új keletű nephrocalcinosiszt, sem a nephrocalcinosis rosszabbodását, sem ektópiás mineralizációt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
D-szorbit (E 420)
Poliszorbát 80
L-metionin
Sósav, 10% (a pH beállításához)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

CRYSVITA oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A felhasználásra kész injekciós oldat kémiai és fizikai stabilitását 25 °C-on fénytől védve 48 óráig őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból az injekciós oldatot azonnal be kell adni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti tárolási idő és a megfelelő körülmények betartása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

CRYSVITA oldatos injekció injekciós üvegben

Átlátszó üvegből készült injekciós üveg butil gumidugóval és alumíniumzárral.

1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

CRYSVITA oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Átlátszó, I-es típusú üveg fecskendő fix rögzítésű rozsdamentes acél tűvel. A fecskendőt merev polipropilén és elasztomer tűvédő sapka, valamint fluoropolimerrel laminált brómbutil gumi dugattyús dugó zárja le.

A gyógyszer különböző hatáserősségei a különböző színű dugattyúrudak alapján azonosíthatók: 10 mg (kék), 20 mg (piros) és 30 mg (zöld).

1 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

CRYSVITA oldatos injekció injekciós üvegben

Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Használat előtt az injekciós üveget nem szabad felrázni.

A burosumabot aseptikus technikával kell beadni, egyszer használatos steril fecskendők és injekciós tűk használatával.

CRYSVITA oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Beadás előtt az oldatot szemrevételezéssel meg kell vizsgálni. A folyadéknak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványbarna–sárga színűnek kell lennie. Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz, az oldatot nem szabad felhasználni.

Az előretöltött fecskendő hűtőszekrényből történő kivétele után 45 percen át hagyni kell, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegedjen a burosumab injekció beadása előtt.

Az előretöltött fecskendőben lévő burosumab szubkután beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztató végén található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. február 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. február 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 mg-os DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció
burosumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg burosumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, D-szorbit (E 420), poliszorbát 80, L-metionin, 10%-os sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazás.
Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt ne rázza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1262/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CRYSVITA 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 mg-os INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CRYSVITA 10 mg injekció
burosumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 mg-os DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRYSVITA 20 mg oldatos injekció
burosumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg burosumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, D-szorbit (E 420), poliszorbát 80, L-metionin, 10%-os sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazás.
Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt ne rázza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1262/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CRYSVITA 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 mg-os INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CRYSVITA 20 mg injekció
burosumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

30 mg-os DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRYSVITA 30 mg oldatos injekció
burosumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg burosumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, D-szorbit (E 420), poliszorbát 80, L-metionin, 10%-os sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazás.
Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt ne rázza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1262/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CRYSVITA 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

30 mg-os INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CRYSVITA 30 mg injekció
burosumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 mg-os ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
buroszumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg buroszumabot tartalmaz 0,33 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, D-szorbit (E 420), poliszorbát 80, L-metionin, 10%-os sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt ne rázza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1262/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CRYSVITA 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 mg-os ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CRYSVITA 10 mg injekció
burosumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,33 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 mg-os ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRYSVITA 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
buroszumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg buroszumabot tartalmaz 0,67 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, D-szorbit (E 420), poliszorbát 80, L-metionin, 10%-os sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt ne rázza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1262/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CRYSVITA 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 mg-os ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CRYSVITA 20 mg injekció
burosumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,67 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

30 mg-os ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRYSVITA 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
buroszumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg burosumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, D-szorbit (E 420), poliszorbát 80, L-metionin, 10%-os sósav és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra!
Használat előtt ne rázza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1262/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CRYSVITA 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

30 mg-os ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CRYSVITA 30 mg injekció előretöltött fecskendőben
burosumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció
CRYSVITA 20 mg oldatos injekció
CRYSVITA 30 mg oldatos injekció

burosumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CRYSVITA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CRYSVITA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a CRYSVITA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CRYSVITA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CRYSVITA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a CRYSVITA?

A CRYSVITA a burosumab nevű hatóanyagot tartalmazza, ami az úgynevezett humán monoklonális antitest típusú gyógyszerek közé tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a CRYSVITA?

A CRYSVITA az X-kromoszómához kötött alacsony vérfoszfátszint (X-kromoszómához kötött hipofoszfatémia, XLH) kezelésére alkalmazható 1 év és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők, illetve felnőttek esetében.

A CRYSVITA daganat által kiváltott csontlágylás (tumorindukálta oszteomalácia, TIO) kezelésére alkalmazható, ha a betegséget okozó daganat nem távolítható el sikeresen, vagy helye nem határozható meg, 1 év és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők, illetve felnőttek esetében.

Mi az az X-kromoszómához kötött alacsony vérfoszfátszint (XLH)?

Az X-kromoszómához kötött alacsony vérfoszfátszint (XLH) egy genetikai betegség.

- Az XLH-ban szenvedő betegeknél magasabb a fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF23) nevű hormon szintje.
- Az FGF23 csökkenti a foszfát mennyiségét a vérben.
- A foszfát alacsony szintje azt eredményezheti, hogy a csontok:
 - nem tudnak megfelelően megerősödni, és gyermekekben, illetve serdülőkben nem tudnak megfelelően növekedni,
 - ez fájdalmat és merevséget okozhat a csontokban és az ízületekben.

Mi az a daganat által kiváltott csontlágyulás (tumorindukálta oszteomalácia, TIO)?

- A TIO-ban szenvedő betegeknél magasabb a bizonyos típusú daganatok által termelt FGF23 nevű hormon szintje.
- Az FGF23 csökkenti a foszfát mennyiségét a vérben.
- A foszfát alacsony szintje a csontok meglágyulását, izomgyengeséget, fáradtságot, csontfájdalmat és csonttöréseket eredményezhet.

Hogyan hat a CRYSVITA?

A CRYSVITA kötődik az FGF23-hoz a vérben, és megakadályozza, hogy az FGF23 ki tudja fejteni a hatását, ezáltal növeli a foszfátszintet a vérben, hogy az elérje a normál szintet.

2. Tudnivalók a CRYSVITA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az CRYSVITA-t

- ha allergiás a burosumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha bármilyen foszfátpótló készítményt vagy bizonyos (úgynevezett aktív D-vitamint, pl. kalcitriolt tartalmazó) D-vitamin-készítményt szed;
- ha előfordult már, hogy magas volt a foszfátszint a vérében (hiperfoszfatémia);
- ha súlyos vesebetegsége vagy veseelégtelensége van.

Allergiás reakciók

Ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél, hagyja abba a CRYSVITA alkalmazását, és azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával, mert ezek allergiás reakció tünetei lehetnek:

- testszerte jelentkező bőrkiütés és viszketés;
- a szemhéjak, a száj vagy az ajkak nagyfokú vizenyős duzzanata (angioödéma);
- légszomj;
- gyors szívverés;
- verejtékezés.

Ne alkalmazza a CRYSVITA-t, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a CRYSVITA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Bőrreakciók

Az injekció beadásának helyén bőrreakciók léphetnek fel, további információkért lásd a 4. pontot. Ha ezek a reakciók nagyfokúak, beszéljen kezelőorvosával.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja vérében és vizeletében a foszfát- és kalciumszintet, és vese ultrahangvizsgálatot is végeztethet az Ön kezelése során, hogy csökkentse a hiperfoszfatémia (túl nagy mennyiségű foszfát a vérben), valamint az ektópiás mineralizáció (kalcium lerakódása a szövetekben, például a vesékben) kockázatát. Időnként a szérum parathormonszintjét is ellenőrizni kell.

1 évesnél fiatalabb gyermekek

A CRYSVITA nem adható 1 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel a gyógyszer biztonságosságát és hatásait ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a CRYSVITA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza a CRYSVITA-t, és beszéljen kezelőorvosával, ha a következőket szedi:

- foszfátpótló készítmények;

- bizonyos D-vitamin-készítmények (amelyek úgynevezett aktív D-vitamint tartalmaznak, például kalcitriolt). Vannak olyan D-vitamin-pótló készítmények, amelyek szedését folytathatja vagy elkezdheti, kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy melyek ezek a készítmények.

A CRYSVITA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek ugyanúgy hatnak a szervezetben, mint a kalcium (kalcimimetikumok). Együtt alkalmazva ezek a készítmények csökkenthetik a vér kalciumszintjét.
- ha Ön TIO-ban szenved, és az alap daganatos megbetegedésére kapott kezelés vagy beavatkozás (sugarárterápia vagy műtéti eltávolítás) előtt áll. Ebben az esetben a CRYSVITA-kezelést nem kezdik el, csak az alap daganatos megbetegedésre kapott kezelést követően, és csak akkor, ha az ön szérumfoszfátszintje alacsony.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ez azért fontos, mert nem ismert, hogy a CRYSVITA hatással van-e a gyermekre.

A CRYSVITA alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Amennyiben fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, a CRYSVITA alkalmazása alatt hatékony fogamzásgátló (születésszabályozási) módszert kell használnia. Ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy a CRYSVITA átjut-e az anyatejbe, ezért az újszülöttekre, illetve csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. Ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CRYSVITA szédülést okozhat, és befolyásolhatja a kerékpározáshoz, szerszámok vagy gépek kezeléséhez vagy gépjárművezetéshez szükséges képességeket. Ha úgy gondolja, hogy ez érinti Önt, ne kerékpározzon, ne használjon szerszámokat és gépeket, ne vezessen gépjárművet, és beszéljen kezelőorvosával.

A CRYSVITA szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 45,91 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 45,91 mg/ml-nek.

3. Hogyan kell alkalmazni a CRYSVITA-t?

A CRYSVITA-t a felkar, a has, a farpofa vagy a comb területére, bőr alá adott (szubkután alkalmazás) injekció formájában kell beadni. Ezt a gyógyszert egészségügyi szakember fogja beadni Önnek vagy gyermekének. Ettől eltérően kezelőorvosa javasolhatja, hogy Ön adja be magának vagy gyermekének az injekciót. Egy egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek, hogy ezt hogyan tegye. A kezelés elkezdése vagy bármely adagmódosítás utáni első öninjekciózást egy egészségügyi szakember felügyelete alatt kell elvégezni. Ennek a Betegtájékoztatónak a végén egy részletes Használati útmutató található. Mindig gondosan kövesse ezeket az utasításokat, amikor CRYSVITA injekciót ad be magának vagy gyermekének.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyi CRYSVITA-ra lesz Önnek szüksége?

Az adagot az Ön testtömege alapján fogják meghatározni. Kezelőorvosa kiszámítja Önnek a megfelelő adagot.

Adag XLH és TIO esetén

A CRYSVITA adagját injekció formájában kell beadni:

- 1 év és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél kéthetente,
- felnőtteknél négyhetente.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön a helyes adagot kapja-e, és szükség esetén módosítja az adagot vagy az adagolás gyakoriságát.

Maximális adag XLH-ban szenvedő betegeknél

Az Önnek beadott maximális adag XLH kezelése esetén 90 mg lesz.

Maximális adag TIO-ban szenvedő betegeknél

Az Önnek beadott maximális adag TIO kezelése esetén:

- 1–12 életév közötti gyermekeknél 90 mg
- 13–17 életév közötti serdülőknél és felnőtteknél 180 mg

TIO-ban szenvedő betegek

Ha Ön TIO-ban szenvedő beteg, akinél az alap daganatos megbetegedése kezelésére (sugárterápia vagy műtéti eltávolítás) van szükség, kezelőorvosa le fogja állítani a CRYSVITA-kezelést. Miután a daganat kezelése befejeződött, kezelőorvosa ellenőrizni fogja foszfátszintjét, és újraindítja a CRYSVITA-kezelést, ha az ön szérumszintje alacsony.

Ha az előírtnál több CRYSVITA-t kapott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok CRYSVITA-t kapott, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ha kihagyta a CRYSVITA egy adagját

Ha kihagyott egy adagot, azonnal beszéljen kezelőorvosával. A kihagyott adagot a lehető leghamarabb be kell adni, és kezelőorvosának ennek megfelelően kell átütemeznie a további adagokat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatások XLH-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 gyermeket és serdülőt érinthet):

- fogtályog (fertőzés);
- köhögés;
- fejfájás;
- szédülés,
- hányás;
- hányinger;
- hasmenés;
- székrekedés;
- fogak romlása vagy szuvasodása;
- kiütés;
- izomfájdalom (mialgia), valamint a kéz és a lábfej fájdalma;
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók, köztük:

- bőrpír vagy bőrküetés;
- fájdalom vagy viszketés;
- duzzanat;
- vérzés vagy véraláfutás.

Ezek az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók általában enyhék, az injekció után egy napon belül jelentkeznek, és általában 1–3 nap elteltével javulnak.

- láz;
- alacsony D-vitamin-szint a vérben.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- emelkedett foszfátszint a vérben.

Mellékhatások TIO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél nem ismertek, mivel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Mellékhatások XLH-ban és TIO-ban szenvedő felnőtteknél

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 felnőttet érinthet):

- fogtályog (fertőzés);
- fejfájás;
- szédülés;
- nyugtalan láb szindróma (ellenállhatatlan kényszer a láb mozgatására kényelmetlen, fájdalmas vagy furcsa érzés megszüntetése érdekében, különösen elalvás előtt vagy éjszaka)
- székrekedés;
- hátfájás;
- izomgörcs;
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók, köztük fájdalom vagy duzzanat;
- alacsony D-vitamin-szint a vérben.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 felnőttet érinthet):

- kiütés;
- emelkedett foszfátszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. Függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CRYSVITA-t tárolni?

A CRYSVITA gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a CRYSVITA-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza a CRYSVITA-t, ha látható részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Öninjekciózás esetén a fel nem használt gyógyszerek és kellékek ártalmatlanítására vonatkozó útmutatásért kövesse a Betegtájékoztató végén található Használati útmutató 5. lépésénél leírtakat.

Ha kérdései vannak azzal kapcsolatban, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel, kérdezze meg a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészt.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CRYSVITA?

A készítmény hatóanyaga az burosumab. 10, 20 vagy 30 mg burosumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

Egyéb összetevők az L-hisztidin, D-szorbit (E 420), poliszorbát 80, L-metionin, 10%, sósav és injekcióhoz való víz. (További információkért lásd 2. pont „A CRYSVITA szorbitot tartalmaz”).

Milyen a CRYSVITA külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A CRYSVITA kis méretű, üvegből készült injekciós üvegben található, átlátszó vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga/-barna oldatos injekció formájában kerül forgalomba. 1 db injekciós üveget tartalmaz csomagonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

medinfo@kyowakirin.com

Gyártó

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Németország

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

A CRYSVITA alkalmazása előtt olvassa el figyelmesen ezt a használati útmutatót:

- Kizárólag akkor adjon be saját magának vagy gyermekének injekciót, ha erre kezelőorvosa utasította.
- Az injekciót csak akkor szabad beadnia, ha erre betanították. A kezelés elkezdése vagy bármely adagmódosítás utáni első öninjekciózást egészségügyi szakember felügyelete alatt kell elvégeznie.
- A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy ápolója (a gondozását végző egészségügyi szakember) által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- Kezelőorvosa a helyes adagot fogja Önnek felírni. Az adagot milligrammban (mg) adják meg. A CRYSVITA három különböző hatóanyag-tartalomban kapható: 10 mg, 20 mg és 30 mg. Egy injekciós üveg egyszeri alkalmazásra szolgál. Minden injekcióhoz új CRYSVITA injekciós üveget használjon. A használt injekciós üvegek és egyéb kellékek ártalmatlanításának módja az 5. lépésben van leírva.
- A gondozását végző egészségügyi szakember el fogja mondani Önnek, hogy mennyi CRYSVITA-t kell beadnia magának vagy gyermekének. Önnél vagy gyermekénél egynél több injekciós üveg beadására is szükség lehet a helyes adag alkalmazása érdekében.
- Ha a gondozását végző egészségügyi szakember szerint az Ön számára szükséges adag beadásához egynél több injekciós üveg szükséges, akkor minden egyes injekciónál meg kell ismételnie az alábbiakban leírt 2–5. lépést. Minden injekcióhoz használjon új kellékeket és új beadási helyet a testen.
- Kizárólag a gondozását végző egészségügyi szakember által biztosított vagy felírt fecskendőt és tűket használja az injekció beadásához.
 - A folyadék felszívásához mindig a nagy tűt használja, és a folyadék beinjekciózásakor ne felejtse el lecserélni ezt a kis tűre.
 - Rossz fecskendő vagy tű használatakor helytelen adag kerülhet beadásra vagy az injekció fájdalmasabb lesz.
- Ha kisgyermeknek adja be a CRYSVITA-t, hasznos lehet, ha jelen van még egy személy, aki segítséget tud nyújtani.
- Ne alkalmazza a CRYSVITA-t, ha a gyógyszer bármelyik összetevőjére allergiás. Hagyja abba a CRYSVITA alkalmazását, ha az injekció beadása alatt vagy után allergiás reakciója van, és azonnal vegye fel a kapcsolatot a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. További információkért lásd a Betegtájékoztató 2. pontját.

1. lépés: Készítse elő és ellenőrizze a kellékeket

Vegye ki a hűtőszekrényből a szükséges CRYSVITA injekciós üvegeket.

Minden injekciós üveg címkéjén ellenőrizze a hatóanyag-tartalmat.

Győződjön meg arról, hogy annyi injekciós üveget vett elő, amennyi a gondozását végző egészségügyi szakember által javasolt adagnak milligrammban megadva megfelel.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Az injekciós üvegeket 30 percig hagyja szobahőmérsékletre melegedni. Semmilyen más módon, például forró vízzel vagy mikrohullámú sütőben ne melegítse az injekciós üvegeket. Ne tegye ki az injekciós üvegeket közvetlen napsugárzásnak.

Az injekciós üveg címkéjén ellenőrizze a lejáratidőt (a Felh. után található).

Ellenőrizze az injekciós üvegben lévő folyadékot. Ne rázza fel az injekciós üveget.

Ne használja fel az injekciós üveget, ha az:

- lejárt,

elszíneződött, homályos vagy részecskéket tartalmaz. A CRYSVITA folyadéknak áttetszőnek vagy enyhén opaleszkálónak, színtelennek vagy halvány barnássárgának kell lennie.



Minden szükséges kelléket helyezzen egy tiszta, sima felületre. Minden injekcióhoz szüksége lesz az alábbiakra:

- A. CRYSVITA injekciós üveg
- B. Egy fecskendő dugattyúval
- C. Egy nagy injekciós tű a CRYSVITA felszívásához
- D. Egy kis injekciós tű a CRYSVITA beadásához
- E. Alkoholos törlőkendő
- F. Éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtő
- G. Sebtapasz (ha szükséges)
- H. Gézpárna vagy vatta

Vegye fel a kapcsolatot a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha nem állnak rendelkezésére ezek a kellékek.

A gondozását végző egészségügyi szakember el fogja magyarázni a különböző injekciós tűk alkalmazását.

A **nagy tű** arra szolgál, hogy a CRYSVITA-t felszívja az injekciós üvegből.

A **kis tű** a CRYSVITA beinjekciózására szolgál.

Ha bizonytalan, alkalmazás előtt kérdezze meg a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ne használjon olyan kellékeket, amelyekből hiányoznak darabok vagy bármilyen sérülés van rajtuk.

Ne vegye le a tűvédőt a tűről, amíg nem áll készen a használatára.

A 2. lépés előtt szappannal és vízzel alaposan mosson kezet.

2. lépés: A CRYSVITA felszívása és az injekció előkészítése

Távolítsa el a zárókupakot az injekciós üvegről, hogy látható legyen a gumidugó.

Alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg a gumidugót, és hagyja megszáradni. A megtisztítás után ne érjen hozzá a gumidugóhoz.



Válassza ki a **nagy** tűt, és vegye ki a steril csomagolásból, de ne vegye le a tűvédő kupakot.

A tű és a fecskendő összeillesztéséhez a **nagy** tűt a védőkupaknál fogva tartsa az egyik kezében, a fecskendőt pedig a tartálynál fogva a másik kezében. Attól függően, hogy Ön milyen kellékeket kapott,

- le kell

nyomnia a tűt, és az óramutató járásával egyező irányban ráfordítania a fecskendőre, amíg szorosan nem illeszkedik,

- vagy

nyomja le a tűt, amíg szorosan nem illeszkedik.

A tűt magát vagy a fecskendőnek a tűvel érintkező végét ne érintse meg.

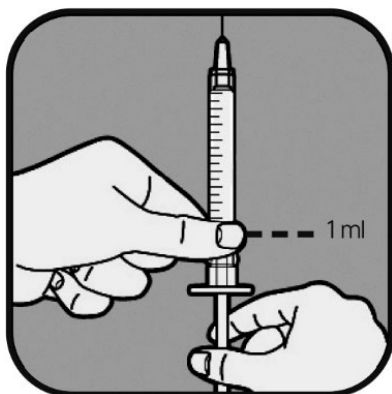
Ha a tű szorosan illeszkedik, fogja meg a fecskendőt a tartálynál fogva úgy, hogy a tű felfelé mutasson.

Egyenesen lehúzza távolítsa el a tűvédőt.

A tűvédőt ne dobja ki.

A tűvédő eltávolítása után ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy a tű bármilyen felülethez hozzáérjen.

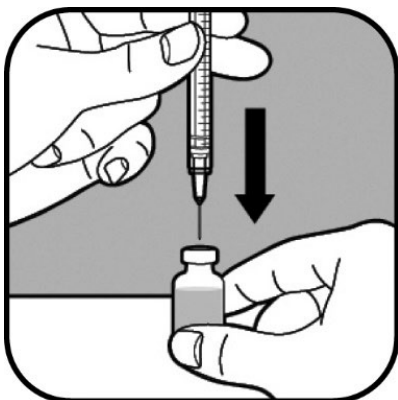
Ne használja a tűt, ha a tűvédő eltávolítása után leejtette azt, vagy ha a tű sérültnek tűnik.



A gondozását végző egészségügyi szakember el fogja mondani Önnek, hogy mennyi folyadékot kell beinjekcióznia. Ez általában 1 ml lesz injekciónként. A gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek, hogy melyik jelzést kell használnia, ha 1 ml-nél kisebb mennyiséget kell beinjekcióznia.

Mindig az Ön számára szükséges adaggal megegyező jelzést használja. Ha bizonytalan, alkalmazás előtt kérjen tanácsot a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Húzza vissza a fecskendő dugattyúját, amíg a dugattyú vége egy vonalba nem kerül az Ön számára szükséges adaggal megegyező jelzéssel. A fecskendő ez által megtelik levegővel.



Helyezze az injekciós üveget egy vízszintes felületre.

A gumidugón keresztül lassan szűrje be a nagy tűt az injekciós üvegbe.

A tű hegyét ne érintse hozzá az injekciós üvegben lévő folyadékhoz.

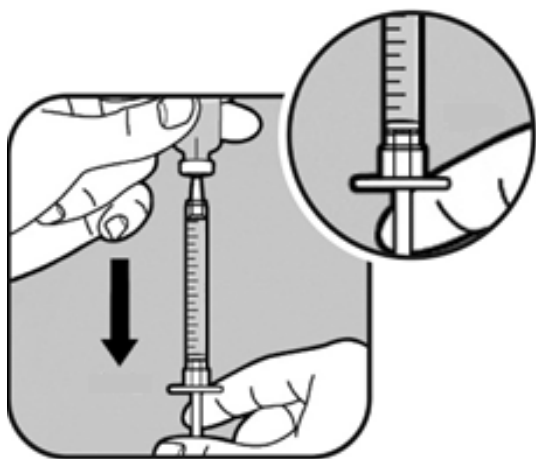
Ha a tű hegye hozzáér a folyadékhoz, lassan húzza ki a tűt, amíg az már nem ér hozzá a folyadékhoz.

Lassan nyomja bele a dugattyút a fecskendőbe. Ez által a levegőt a fecskendőből az injekciós üvegbe nyomja.



A tűt az injekciós üvegben tartva fordítsa fel az injekciós üveget.

Győződjön meg róla, hogy a tű hegye a folyadék alján van.



Lassan húzza vissza a dugattyút, hogy a fecskendő megteljen, amíg a dugattyú vége egy vonalba nem kerül az Ön számára szükséges adaggal megegyező jelzéssel.

A tű hegyét folyamatosan tartsa a folyadékban.



Ellenőrizze, hogy a fecskendőben lévő folyadékban vannak-e légbuborékok.

Ha buborékokat lát, akkor

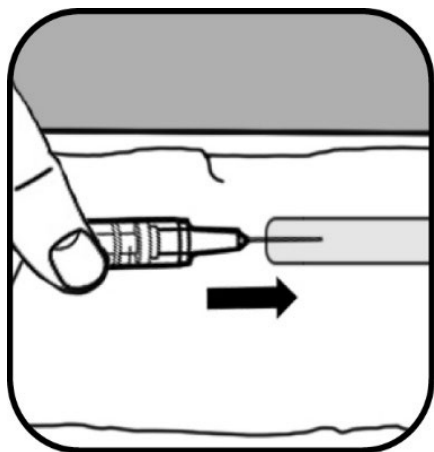
- tartsa felfelé a fecskendőt, miközben a tű továbbra is az injekciós üvegben van,
- az ujjával finoman ütögesse meg a tartályt, hogy elmozdítsa a légbuborékokat,
- amikor a légbuborékok a folyadék felszínére érnek, lassan nyomja befelé a dugattyút, hogy kinyomja a légbuborékokat.

Ismét ellenőrizze az adagját a fecskendőn lévő jelzések alapján.

Ha szükséges, szívjon fel még némi folyadékot, hogy az megegyezzen az Ön számára szükséges adaggal megegyező jelzéssel.

Ismét ellenőrizze a buborékok jelenlétét, és szükség esetén ismételje meg a folyamatot.

Ha a fecskendőben már nincs több buborék, húzza ki a fecskendőt és a tűt az injekciós üvegből.



Távolítsa el a nagy tűt a fecskendőről.

• Ehhez fogja meg a nagy tűvédő kupakot, és helyezze egy sima felületre.

• Egy kézzel csúsztagassa be a nagy tűt a tűvédőbe, és felfelé tartva emelje fel, hogy a sérülések elkerülése érdekében a másik keze használata nélkül lefedje a tűt. Ez után a másik kezével rögzítse a tűvédőt, és pattintsa a helyére.

• A rendelkezésére álló kellékektől függően:

- az óramutató járásával ellentétes irányban el kell fordítania a kupakkal fedett nagy tűt, hogy le tudja venni azt a fecskendőről,
- vagy egyenesen húzza le a kupakkal fedett nagy tűt a fecskendőről, és helyezze azt az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőbe.

Válassza ki a **kis** tűt, és vegye ki a steril csomagolásból, de a tűt borító kupakot ne vegye le.

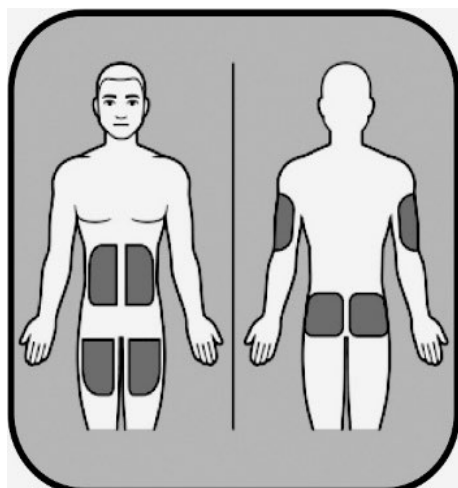
A tű és a fecskendő összeillesztéséhez a **kis** tűt a védőkupaknál fogva tartsa az egyik kezében, a fecskendőt pedig a tartálynál fogva a másik kezében.

Attól függően, hogy Ön milyen kellékeket kapott,

- le kell nyomnia a tűt, és az óramutató járásával egyező irányban ráfordítania a fecskendőre, amíg szorosan nem illeszkedik,
- **vagy** nyomja le a tűt, amíg szorosan nem illeszkedik.

A tűt magát vagy a fecskendőnek a tűvel érintkező végét ne érintse meg.

3. lépés: Készítse elő az injekció beadási helyét



Az injekciót a bőr alatt közvetlenül elhelyezkedő zsírszövetbe kell beadni. Az injekció beadási helyét Önnek kell kiválasztania. Ha saját magának adja be az injekciót, a megfelelő területek az alábbiak:

- gyo
mortájék, combok felső része.

Ha Ön
másik személynek adja be az injekciót, a megfelelő területek az alábbiak:

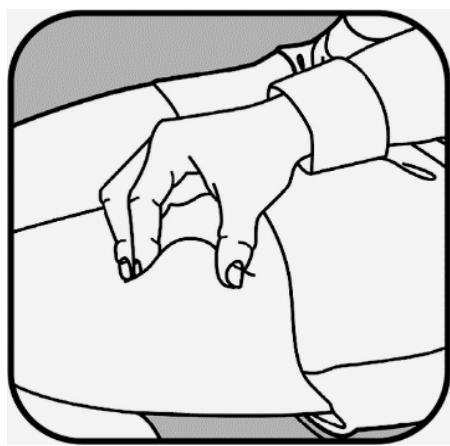
- gyo
mortájék, combok felső része, a felkarok külső része, tompor.

Ne adja be
az injekciót:

- fájdalmas, bevörösödött, véraláfutásos vagy sérült bőrfelszínű területre;
- olyan területre, ahol striák (bőrcsíkok) vagy hegek (pl. égési sérülés) vannak;
- közvetlenül anyajegybe vagy a szemölcs körüli területre.

Ha egynél több injekciót ad be, minden injekciót más helyre adjon be. Minden beadási helyet tisztítson meg új alkoholos törlőkendővel és hagyja a bőrt megszáradni.

A CRYSVITA-t tiszta és száraz bőrbe kell beinjektálni.



4. lépés: Injektálja be a CRYSVITA-t

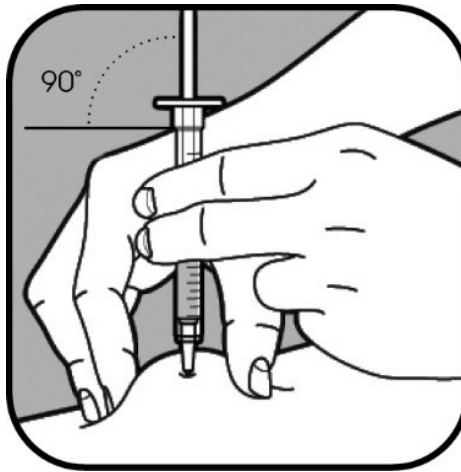
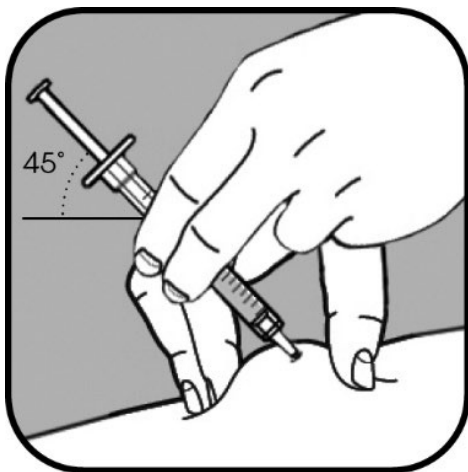
Egyenesen lehúzza távolítsa el a kis tű kupakját.

Az ujjával határozottan csípje össze a bőrt, nagyjából 5 cm széles részen.

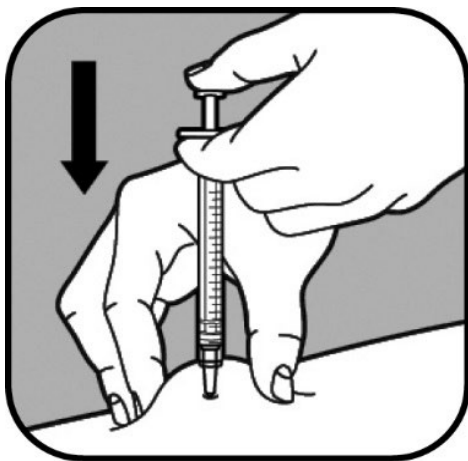
Tartsa a fecskendőt a domináns keze hüvelyk- és mutatóujja között.

A tűt 45° vagy 90° fokos szögben kell a bőrbe szúrni.

A gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek, hogy milyen szöget alkalmazzon.

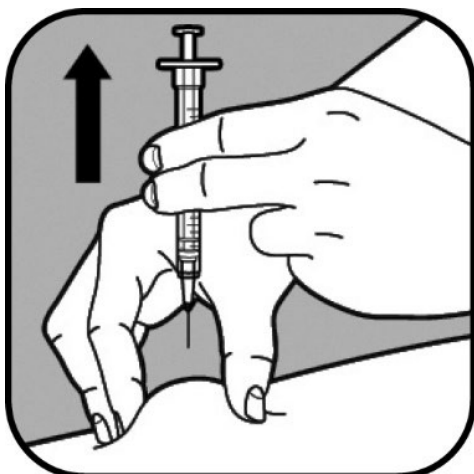


Egy gyors, döfésszerű mozdulattal szúrja be a tűt az összeszorított bőrbe.
A tű beszúrása közben ne nyomja a dugattyút.



A tű beszúrása után már ne mozgassa azt.

A bőrt továbbra is tartsa összeszorítva.
A dugattyút lassan nyomja bele a fecskendőbe, legfeljebb 30 másodpercig, amíg a fecskendő kiürül.



Ha a teljes adagot beadta, távolítsa el az injekciós fecskendőt (a tűvel együtt) óvatosan, egyenesen kihúzva.

Engedje el az összeszorított bőrt.
Pár másodpercig nyomjon vattát vagy gézlapot az injekció helyére, hogy megállítsa a vérzést. Ha szükséges, tegyen rá sebtapaszt.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

A sérülések elkerülése érdekében ne tegye vissza a kupakot a kis tűre. A kupak nélküli tűt helyezze az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőbe.

5. lépés: Az egyes injekciók után

A használt tűket, kupakokat és fecskendőket helyezze az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőbe. Az injekciós üvegeket a helyi előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Tűket vagy fecskendőket ne dobjon a háztartási hulladékba.

A maradék gyógyszert tartalmazó injekciós üvegeket ne tegye félre későbbi felhasználásra, és ne adja át azokat másoknak.

Ha az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtője majdnem tele van, akkor a helyi előírásoknak megfelelően új hulladékgyűjtőt kell igényelnie, és a megtelt hulladékgyűjtőt megfelelően ártalmatlanítani kell.

Emlékeztető: Ha egynél több injekciót ad be, akkor a 2–5. lépéseket minden injekciónál meg kell ismételnie.

Minden injekcióhoz használjon új kellékeket.

Jegyezze fel az injekció dátumát és azokat a testrészeket, ahová injekciót adott be, hogy a következő injekciózásnál más területre adja be az injekciót.

Az injekció előkészítését és beadását bemutató videó az alábbi linken érhető el: www.myinject.eu

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
CRYSVITA 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
CRYSVITA 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

burosumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CRYSVITA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CRYSVITA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a CRYSVITA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CRYSVITA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CRYSVITA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a CRYSVITA?

A CRYSVITA a burosumab nevű hatóanyagot tartalmazza, ami az úgynevezett humán monoklonális antitest típusú gyógyszerek közé tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a CRYSVITA?

A CRYSVITA az X-kromoszómához kötött alacsony vérfoszfátszint (X-kromoszómához kötött hipofoszfatémia, XLH) kezelésére alkalmazható 1 év és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők, illetve felnőttek esetében.

A CRYSVITA daganat által kiváltott csontlágyulás (tumorindukálta oszteomalácia, TIO) kezelésére alkalmazható, ha a betegséget okozó daganat nem távolítható el sikeresen, vagy helye nem határozható meg, 1 év és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők, illetve felnőttek esetében.

Mi az az X-kromoszómához kötött alacsony vérfoszfátszint (XLH)?

Az X-kromoszómához kötött alacsony vérfoszfátszint (XLH) egy genetikai betegség.

- Az XLH-ban szenvedő betegeknél magasabb a fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF23) nevű hormon szintje.
- Az FGF23 csökkenti a foszfát mennyiségét a vérben.
- A foszfát alacsony szintje azt eredményezheti, hogy a csontok:
 - nem tudnak megfelelően megerősödni, és gyermekekben, illetve serdülőkben nem tudnak megfelelően növekedni,
 - ez fájdalmat és merevséget okozhat a csontokban és az ízületekben.

Mi az a daganat által kiváltott csontlágyulás (tumorindukálta oszteomalácia, TIO)?

- A TIO-ban szenvedő betegeknél magasabb a bizonyos típusú daganatok által termelt FGF23 nevű hormon szintje.
- Az FGF23 csökkenti a foszfát mennyiségét a vérben.
- A foszfát alacsony szintje a csontok meglágyulását, izomgyengeséget, fáradtságot, csontfájdalmat és csonttöréseket eredményezhet.

Hogyan hat a CRYSVITA?

A CRYSVITA kötődik az FGF23-hoz a vérben, és megakadályozza, hogy az FGF23 ki tudja fejteni a hatását, ezáltal növeli a foszfátszintet a vérben, hogy az elérje a normál szintet.

2. Tudnivalók a CRYSVITA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az CRYSVITA-t

- ha allergiás a burosumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha bármilyen foszfátpótló készítményt vagy bizonyos (úgynevezett aktív D-vitamint, pl. kalcitriolt tartalmazó) D-vitamin-készítményt szed;
- ha előfordult már, hogy magas volt a foszfátszint a vérében (hiperfoszfatémia);
- ha súlyos vesebetegsége vagy veseelégtelensége van.

Allergiás reakciók

Ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél, hagyja abba a CRYSVITA alkalmazását, és azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával, mert ezek allergiás reakció tünetei lehetnek:

- testszerte jelentkező bőrkiütés és viszketés;
- a szemhéjak, a száj vagy az ajkak nagyfokú vizenyős duzzanata (angioödéma);
- légszomj;
- gyors szívverés;
- verejtékezés.

Ne alkalmazza a CRYSVITA-t, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a CRYSVITA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Bőrreakciók

Az injekció beadásának helyén bőrreakciók léphetnek fel, további információkért lásd a 4. pontot. Ha ezek a reakciók nagyfokúak, beszéljen kezelőorvosával.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja vérében és vizeletében a foszfát- és kalciumszintet, és vese ultrahangvizsgálatot is végeztethet az Ön kezelése során, hogy csökkentse a hiperfoszfatémia (túl nagy mennyiségű foszfát a vérben), valamint az ektópiás mineralizáció (kalcium lerakódása a szövetekben, például a vesékben) kockázatát. Időnként a szérum parathormonszintjét is ellenőrizni kell.

1 évesnél fiatalabb gyermekek

A CRYSVITA nem adható 1 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel a gyógyszer biztonságosságát és hatásait ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a CRYSVITA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza a CRYSVITA-t, és beszéljen kezelőorvosával, ha a következőket szedi:

- foszfátpótló készítmények;

- bizonyos D-vitamin-készítmények (amelyek úgynevezett aktív D-vitamint tartalmaznak, például kalcitriolt). Vannak olyan D-vitamin-pótló készítmények, amelyek szedését folytathatja vagy elkezdheti, kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy melyek ezek a készítmények.

A CRYSVITA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek ugyanúgy hatnak a szervezetben, mint a kalcium (kalcimimetikumok). Együtt alkalmazva ezek a készítmények csökkenthetik a vér kalciumszintjét.
- ha Ön TIO-ban szenved, és az alap daganatos megbetegedésére kapott kezelés vagy beavatkozás (sugárterápia vagy műtéti eltávolítás) előtt áll. Ebben az esetben a CRYSVITA-kezelést nem kezdik el, csak az alap daganatos megbetegedésre kapott kezelést követően, és csak akkor, ha az ön szérumfoszfátszintje alacsony.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ez azért fontos, mert nem ismert, hogy a CRYSVITA hatással van-e a gyermekre.

A CRYSVITA alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.

Amennyiben fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, a CRYSVITA alkalmazása alatt hatékony fogamzásgátló (születésszabályozási) módszert kell használnia. Ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy a CRYSVITA átjut-e az anyatejbe, ezért az újszülöttekre, illetve csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. Ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CRYSVITA szédülést okozhat, és befolyásolhatja a kerékpározáshoz, szerszámok vagy gépek kezeléséhez vagy gépjárművezetéshez szükséges képességeket. Ha úgy gondolja, hogy ez érinti Önt, ne kerékpározzon, ne használjon szerszámokat és gépeket, ne vezessen gépjárművet, és beszéljen kezelőorvosával.

A CRYSVITA szorbitot tartalmaz

CRYSVITA 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: Ez a gyógyszer 15,30 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

CRYSVITA 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: Ez a gyógyszer 30,61 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

CRYSVITA 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: Ez a gyógyszer 45,91 mg szorbitot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. Hogyan kell alkalmazni a CRYSVITA-t?

A CRYSVITA-t a felkar, a has, a farpofa vagy a comb területére, bőr alá adott (szubkután alkalmazás) injekció formájában kell beadni. Ezt a gyógyszert beadhatja Önnek egészségügyi szakember, vagy kezelőorvosa javasolhatja, hogy Ön adja be magának vagy gondozója adja be Önnek a CRYSVITA-injekciót. Ha azt javasolják, hogy Ön vagy gondozója adja be az injekciót, az első injekciózás előtt egy egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek vagy gondozójának, hogy hogyan kell helyesen beadni a CRYSVITA-injekciót.

A kezelés elkezdése utáni vagy bármely adagmódosítás utáni első injekciózást az egészségügyi szakember felügyelete alatt kell elvégezni. Ennek a Betegtájékoztatónak a végén az előretöltött fecskendő használatára vonatkozó részletes Használati útmutató található. Gondosan kövesse ezeket az utasításokat, amikor CRYSVITA injekciót ad be magának vagy gyermekének.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyi CRYSVITA-ra lesz Önnek szüksége?

Az adagot az Ön testtömege alapján fogják meghatározni. Kezelőorvosa kiszámítja Önnek a megfelelő adagot.

Adag XLH és TIO esetén

A CRYSVITA adagját injekció formájában kell beadni:

- 1 év és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél kéthetente,
- felnőtteknél négyhetente.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy Ön a helyes adagot kapja-e, és szükség esetén módosítja az adagot vagy az adagolás gyakoriságát.

Maximális adag XLH-ban szenvedő betegeknél

Az Önnek beadott maximális adag XLH kezelése esetén 90 mg lesz.

Maximális adag TIO-ban szenvedő betegeknél

Az Önnek beadott maximális adag TIO kezelése esetén:

- 1–12 életév közötti gyermekeknél 90 mg
- 13 és betöltött 18. életév közötti serdülőknél és felnőtteknél 180 mg

TIO-ban szenvedő betegek

Ha Ön TIO-ban szenvedő beteg, akinél az alap daganatos megbetegedése kezelésére (sugárterápia vagy műtéti eltávolítás) van szükség, kezelőorvosa le fogja állítani a CRYSVITA-kezelést. Miután a daganat kezelése befejeződött, kezelőorvosa ellenőrizni fogja foszfátszintjét, és újraindítja a CRYSVITA-kezelést, ha az ön szérumfoszfátszintje alacsony.

Ha az előírtnál több CRYSVITA-t kapott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok CRYSVITA-t kapott, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ha kihagyta a CRYSVITA egy adagját

Ha kihagyott egy adagot, azonnal beszéljen kezelőorvosával. A kihagyott adagot a lehető leghamarabb be kell adni, és kezelőorvosának ennek megfelelően kell átütemeznie a további adagokat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatások XLH-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 gyermeket és serdülőt érinthet):

- fogtályog (fertőzés);
- köhögés;
- fejfájás;
- szédülés,
- hányás;
- hányinger;
- hasmenés;

- székrekedés;
- fogak romlása vagy szuvasodása;
- kiütés;
- izomfájdalom (mialgia), valamint a kéz és a lábfej fájdalma;
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók, köztük:
 - bőrpír vagy bőrkkiütés;
 - fájdalom vagy viszketés;
 - duzzanat;
 - vérzés vagy véraláfutás.
 Ezek az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók általában enyhék, az injekció után egy napon belül jelentkeznek, és általában 1–3 nap elteltével javulnak.
- láz;
- alacsony D-vitamin-szint a vérben.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- emelkedett foszfátszint a vérben.

Mellékhatások TIO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél nem ismertek, mivel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Mellékhatások XLH-ban és TIO-ban szenvedő felnőtteknél

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 felnőttet érinthet):

- fogtályog (fertőzés);
- fejfájás;
- szédülés;
- nyugtalan láb szindróma (ellenállhatatlan kényszer a láb mozgatására kényelmetlen, fájdalmas vagy furcsa érzés megszüntetése érdekében, különösen elalvás előtt vagy éjszaka)
- székrekedés;
- hátfájás;
- izomgörcs;
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók, köztük fájdalom vagy duzzanat;
- alacsony D-vitamin-szint a vérben.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 felnőttet érinthet):

- kiütés;
- emelkedett foszfátszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CRYSVITA-t tárolni?

A CRYSVITA gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a CRYSVITA-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza a CRYSVITA-t, ha látható részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Öninjekciózás esetén a fel nem használt gyógyszerek és kellékek ártalmatlanítására vonatkozó útmutatásért kövesse a Betegtájékoztató végén található Használati útmutató 4. lépésénél leírtakat. Ha kérdései vannak azzal kapcsolatban, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel, kérdezze meg a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészt.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CRYSVITA?

A készítmény hatóanyaga az burosumab.

10 mg-os előretöltött fecskendő:

10 mg burosumabot tartalmaz előretöltött fecskendőként, 0,33 ml oldatban.

20 mg-os előretöltött fecskendő:

20 mg burosumabot tartalmaz előretöltött fecskendőként, 0,67 ml oldatban

30 mg-os előretöltött fecskendő:

30 mg burosumabot tartalmaz előretöltött fecskendőként, 1 ml oldatban

Egyéb összetevők az L-hisztidin, D-szorbit (E 420), poliszorbát 80, L-metionin, 10%, sósav és injekcióhoz való víz. (További információkért lásd 2. pont „A CRYSVITA szorbitot tartalmaz”).

Milyen a CRYSVITA külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A CRYSVITA előretöltött fecskendőben található, átlátszó vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga/-barna oldatos injekció formájában kerül forgalomba. 1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz csomagonként.

A gyógyszer különböző hatásereősségei a különböző színű dugattyúrudak alapján azonosíthatók: 10 mg (kék), 20 mg (piros) és 30 mg (zöld).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

medinfo@kyowakirin.com

Gyártó

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Németország

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

A következő használati útmutató az alábbiakra vonatkozik:

- öninjekciózás

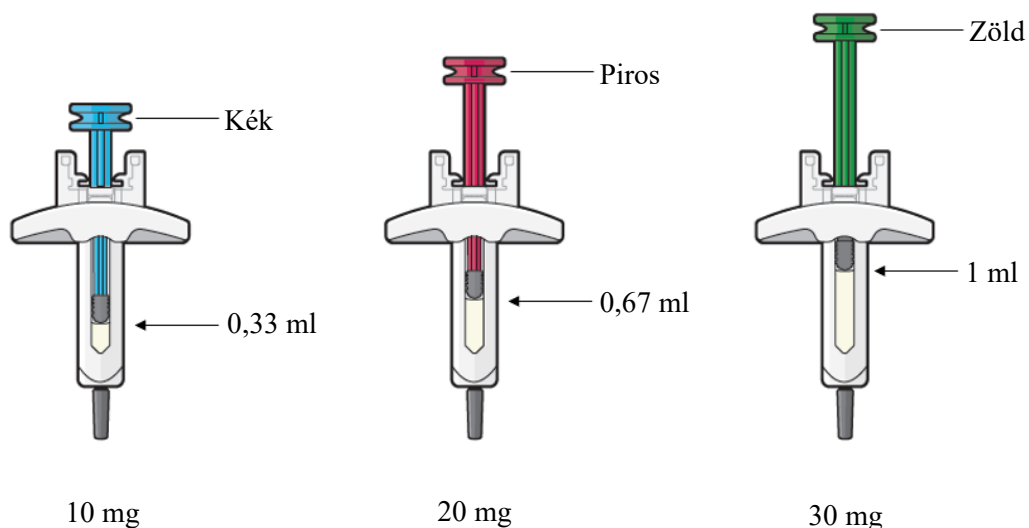
- beadás gondozó vagy egészségügyi szakember által

A CRYSVITA alkalmazása előtt olvassa el figyelmesen ezt a használati útmutatót:

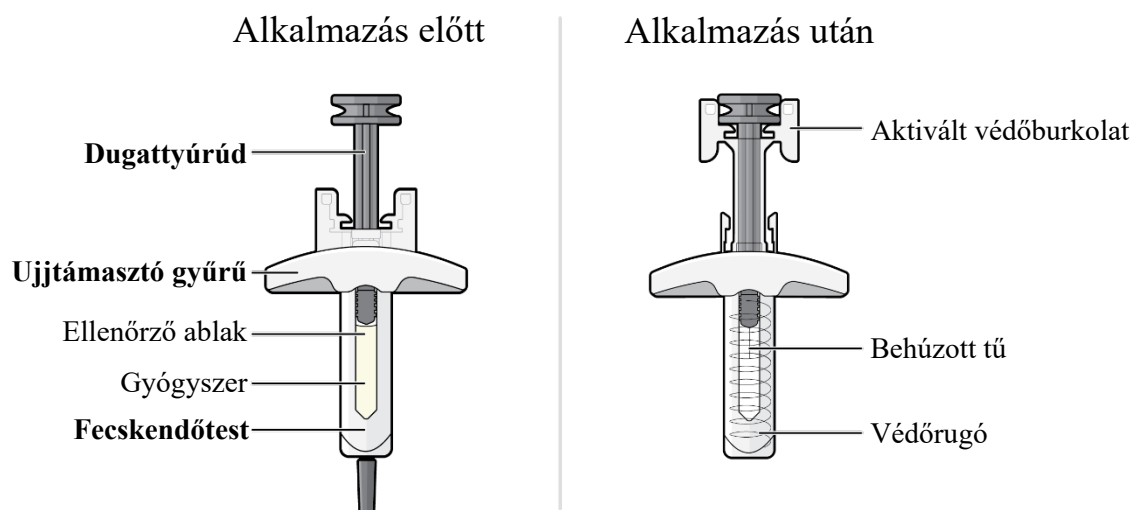
- Kizárólag akkor adja be saját magának vagy másnak ezt a gyógyszert, ha erre kezelőorvosa utasította.
- Ezt a gyógyszert csak akkor szabad beadnia saját magának vagy másnak, ha erre betanították. A kezelés elkezdése vagy bármely adagmódosítás utáni első öninjekciózást orvos, gyógyszerész vagy ápoló (egészségügyi szakember) felügyelete alatt kell elvégeznie.
- A gyógyszert mindig a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- Kezelőorvosa a helyes adagot fogja Önnek felírni. Az adagot milligrammban (mg) adják meg.
- A gondozását végző egészségügyi szakember el fogja mondani Önnek, hogy mennyi CRYSVITA-t kell beadnia magának vagy másnak. Egynél több előretöltött fecskendő beadására is szükség lehet a helyes adag alkalmazása érdekében.
- Ha a gondozását végző egészségügyi szakember szerint az Ön számára szükséges adag beadásához egynél több injekció szükséges, akkor minden egyes injekciónál meg kell ismételnie az alábbiakban leírt 2–4. lépést.
- Minden injekcióhoz használjon új kellékeket.
- Minden előretöltött fecskendő egyszeri alkalmazásra szolgál. Mindig új CRYSVITA előretöltött fecskendőt használjon minden injekcióhoz, lásd a 4. lépést a használt fecskendők és egyéb kellékek ártalmatlanításáról.
- Ha lehetséges, minden injekció beadásához használjon egy másik helyet a testen.
- Ha kisgyermeknek adja be a CRYSVITA-t, hasznos lehet, ha jelen van még egy személy, aki segítséget tud nyújtani.
- Ne alkalmazza a CRYSVITA-t, ha a gyógyszer bármelyik összetevőjére allergiás. Hagyja abba a CRYSVITA alkalmazását, ha az injekció beadása alatt vagy után allergiás reakciója van, és azonnal vegye fel a kapcsolatot a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. További információkért lásd a Betegtájékoztató 2. pontját.

A CRYSVITA három különböző hatáserősségű előretöltött fecskendőben kapható: 10 mg (kék), 20 mg (piros) és 30 mg (zöld). Az előretöltött fecskendőkben lévő folyadék mennyisége hatáserősségenként változik. A kapott fecskendők száma az Ön által felírt adagtól függ.

Ezek az utasítások mindhárom hatáserősségre vonatkoznak.



Az alábbi ábrán láthatóak a CRYSVITA előretöltött fecskendő részei:



1. lépés: Készítse elő és ellenőrizze a kellékeket

A CRYSVITA-t használat előtt hűtőszekrényben kell tárolni. Ha a CRYSVITA-t saját magának vagy valaki másnak kell beadnia, vegye ki a CRYSVITA-t a hűtőszekrényből, de hagyja a dobozában. Helyezze a dobozt egy tiszta, sima felületre.

Vegye szemügyre a CRYSVITA dobozokat, hogy ellenőrizze az egyes előretöltött fecskendők hatásereőségét. Győződjön meg arról, hogy a megfelelő számú fecskendővel és az egyes előretöltött fecskendők megfelelő hatásereőségével rendelkezik, hogy megfeleljen az adagnak mg-ban, ahogy azt a gondozását végző egészségügyi szakember javasolta.

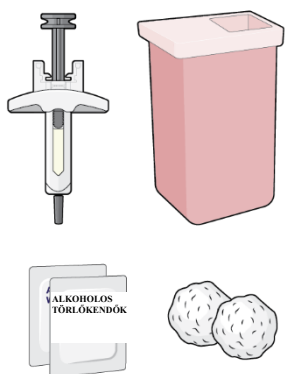
Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hagyja az előretöltött fecskendőt a dobozában **45 percig** szobahőmérsékletre melegedni. **Ne** melegítse az előretöltött fecskendőt más módon, például forró vízzel vagy mikrohullámú sütőben. **Ne** tegye ki az előretöltött fecskendőt közvetlen napfénynek.

45 perc elteltével nyissa ki a dobozt, és vegye ki a műanyag tálcát. Finoman fogja meg az előretöltött fecskendőt a fecskendő testénél, és vegye ki a tálcáról.

Ne emelje fel a fecskendőt a dugattyúrúdnál vagy a tűvédőnél fogva.

Ne érintse meg a dugattyúrudat, és ne távolítsa el a tűvédőt, amíg nem áll készen a használatukra.



Minden szükséges kelléket helyezzen egy tiszta, sima felületre. Minden injekcióhoz szüksége lesz az alábbiakra:

- CRYSVITA előretöltött fecskendő
- Alkoholos törülőkendők
- Éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtő
- Gézpárna vagy vatta

Vegye fel a kapcsolatot a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha nem állnak rendelkezésre ezek a kellékek.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha a tűvédő hiányzik vagy nincs megfelelően rögzítve.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az bármilyen módon megrepedt vagy eltört.

Minden előretöltött fecskendő címkéjén ellenőrizze a hatóanyag-tartalmat.

Az előretöltött fecskendő címkéjén ellenőrizze a lejárati időt (az EXP után található).

Ne használja fel az előretöltött fecskendőt, ha az lejárt.

Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőben lévő folyadékot. **Ne** rázza fel.

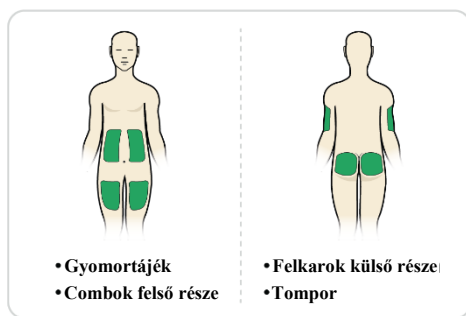
A CRYSVITA folyadéknak áttetszőnek vagy enyhén opaleszkálónak, színtelennek vagy halvány barnássárgának kell lennie.

Megjegyzés: Normális, hogy a gyógyszerben légbuborékok vannak. A légbuborékok nem ártalmasak az Ön számára, és nem befolyásolják a beadott adagot.

Ne használja fel az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött, homályos vagy részecskéket tartalmaz.

A 2. lépés előtt szappannal és vízzel alaposan mosson kezet.

2. lépés: Készítse elő az injekció beadási helyét



Az injekciót a bőr alatt közvetlenül elhelyezkedő zsírszövetbe kell beadni. Az injekció beadási helyét Önnek kell kiválasztania. Ha saját magának adja be az injekciót, a megfelelő területek az alábbiak:

- gyomortájék, combok felső része

Ha Ön másik személynek adja be az injekciót, a megfelelő területek az alábbiak:

- gyomortájék, combok felső része, a felkarok külső része, tompor

Ne adja be az injekciót:

- fájdalmas, bevörösödött, véraláfutásos vagy sérült bőrfelszínű területre
- olyan területre, ahol striák (bőrcsíkok) vagy hegek (pl. égési sérülés) vannak
- közvetlenül anyajegybe vagy a szemölcs körüli területre



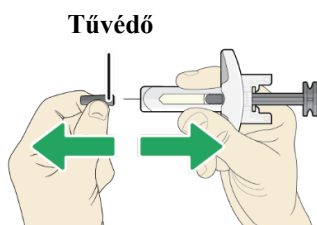
Alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg az injekció helyét, és hagyja megszáradni.

Ne érintse meg és **ne** fújja a tiszta injekciós helyet.

Ha egynél több injekciót ad be, minden injekciót **más helyre** adjon be. Minden beadási helyet tisztítsa meg új alkoholos törlőkendővel, és hagyja a bőrt megszáradni.

A CRYSVITA-t tiszta és száraz bőrbe kell beinjektálni.

3. lépés: Injektálja be a CRYSVITA-t



Egyik kezével fogja meg a **fecskendő testét**, oly módon, hogy a **tűvédő kupak** **Önnel ellentétes irányba** mutasson. A másik kezével egyenesen **húzza le a tűvédő kupakot**.

Ne csavarja a tűvédőt.

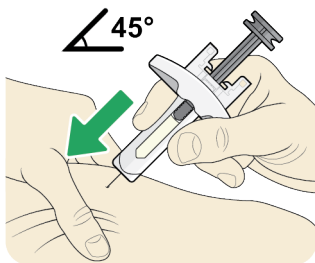
A tűvédőt helyezze az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőbe.

- **Ne** érintse meg a tűt vagy a dugattyúrudat.
- **Ne** engedje, hogy a tű bármilyen felülethez hozzáérjen a kupak eltávolítása után.

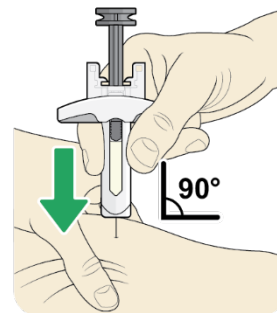
- **Ne** használja a fecskendőt, ha a kupak eltávolítása után leejtette vagy ha a tű sérültnek tűnik.



A megtisztított injekciós terület érintése nélkül az ujjjaival határozottan csípje össze a környező bőrt, nagyjából 5 cm széles részen.



VAGY



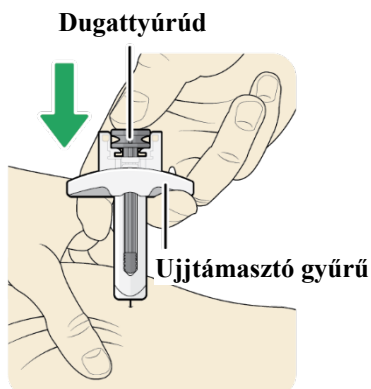
Tartsa a fecskendőt a domináns keze hüvelyk- és mutatóujja között.

A tűt **45° vagy 90° fokban** kell a bőrbe szúrni.

A gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek, hogy milyen szöget alkalmazzon

Egy gyors, döfésszerű mozdulattal szúrja be a tűt az összeszorított bőrbe.

A tű beszúrása közben **ne** nyomja a dugattyút.



A tű beszúrása után már ne mozgassa azt.

A bőrt továbbra is tartsa összeszorítva.

Egyik kezével fogja meg az **ujjtámasztó gyűrűt**, és a **dugattyút lassan és egyenletesen** nyomja bele a fecskendőbe, amíg a fecskendő kiürül.

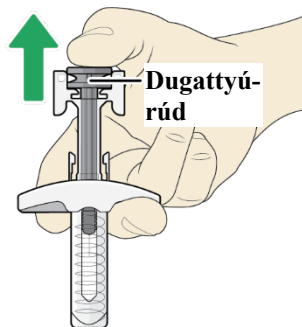
Még **ne** húzza ki a tűt.

Ha a teljes adagot beadta, **tartsa a fecskendőt ugyanabban az injekciós szögben**, és távolítsa el óvatosan, egyenesen kihúzva.

Ne döntse meg a fecskendőt, miközben eltávolítja azt.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

Engedje el az összeszorított bőrt.



Engedje el a dugattyúrudat. A védőburkolat aktiválódik, és lefedi a tűt.

A sérülések elkerülése érdekében ne tegye vissza a kupakot a tűre.

Ne érintse meg a szabadon lévő tűt.

Ha vérzik, pár másodpercig nyomjon vattát vagy gézlapot az injekció helyére.

4. lépés: Az egyes injekciók után

A használt kupakokat és fecskendőket helyezze az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtőbe. Fecskendőt **ne** dobjon a háztartási hulladékba.

Ha az éles tárgyak tárolására alkalmas hulladékgyűjtője majdnem tele van, akkor a helyi előírásoknak megfelelően új hulladékgyűjtőt kell igényelnie, és a megtelt hulladékgyűjtőt megfelelően ártalmatlanítani kell.

Emlékeztető: Ha egynél több injekciót ad be, akkor a 2–4. lépéseket minden injekciónál meg kell ismételnie.

Minden injekcióhoz használjon új kellékeket.

Jegyezze fel az injekció dátumát és azokat a testrészeket, ahová injekciót adott be, hogy a következő injekciózásnál más területre adhassa be az injekciót.