

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 10 mg ta' burosumab f' soluzzjoni ta' 1 mL.

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 20 mg ta' burosumab f' soluzzjoni ta' 1 mL.

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 30 mg ta' burosumab f' soluzzjoni ta' 1 mL.

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 10 mg ta' burosumab f' soluzzjoni ta' 0.33 mL.

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 20 mg ta' burosumab f' soluzzjoni ta' 0.67 mL.

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 mg ta' burosumab f' soluzzjoni ta' 1 mL.

Burosumab hu antikorp monoklonali uman rikombinanti IgG1 għal FGF23 u hu magħmul minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti bl-użu ta' kultura taċ-ċelluli mammiferi tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO, Chinese hamster ovary).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih 45.91 mg ta' sorbitol.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 10 mg fiha 15.30 mg ta' sorbitol.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg fiha 30.61 mg ta' sorbitol.

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 30 mg fiha 45.91 mg ta' sorbitol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara sa ftit opalexxenti, bla kulur sa lewn kannella-isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CRYSVITA huwa indikat għat-trattament ta' ipofosfatimija X-linked (XLH), fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena b'evidenza radjografika ta' mard fl-għadam, u fl-adulti.

CRYSVITA huwa indikat għat-trattament ta' ipofosfatimija relatata ma' FGF23 f'osteomalaċja kkawżata minn tumor assoċjata ma' tumuri mesenkimali fosfaturici li ma jistgħux jitnehhew jew jiġu lokalizzati b'mod kurattiv fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena u f'adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'mard metaboliku tal-għadam.

Pożoloġija

Phosphate orali u analogi attivi ta' vitamina D (eż. calcitriol) iridu jitwaqqfu gimgħa qabel il-bidu tat-trattament. Billi burosumab madankollu jzid is-sintesi tal-vitamina D attiva (ara sezzjoni 5.1), għandhom jiġu vvalutati r-rekwiżiti tal-pazjenti għas-sostituzzjoni jew is-supplimentazzjoni b'vitamina D inattiva. Is-sostituzzjoni jew is-supplimentazzjoni tal-vitamina D b'forom inattivi jistgħu jinbdew jew jitkomplew skont il-linji gwida lokali taħt monitoraġġ tas-serum calcium u l-phosphate. Fil-bidu, il-livell ta' phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jkun taħt il-medda ta' referenza għall-età (ara sezzjoni 4.3).

Il-koncentrazzjoni tal-kalċju fis-serum għandha tiġi mmonitorjata qabel il-bidu tat-trattament, u bejn gimgħa u gimgħtejn wara l-bidu u l-aġġustamenti tad-doża, apparti monitoraġġ regolari matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ipofosfatimija marbuta mal-kromozoma X (XLH, *X-linked hypophosphataemia*)

Dożaġġ fi Tfal u Adolexxenti b'XLH li jkollhom minn sena sa 17-il sena

Id-doża tal-bidu rakkomandata fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena hija ta' 0.8 mg/kg ta' piż tal-gisem li tingħata kull gimgħtejn. Id-doži għandhom jitqarrbu (*rounded*) sal-eqreb 10 mg. Id-doża massima hija ta' 90 mg.

Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jiġi mmonitorajt kif xieraq matul it-trattament b'burosumab, inkluż wara kull aġġustament tad-doża, biex jiġi żgurat li jibqa' fil-medda ta' referenza għall-età. Iridu dejjem jinkisbu kampjuni tad-demmi għall-kejl tal-phosphate fis-serum madwar gimgħtejn wara d-doża.

Wara l-bidu tat-trattament bi burosumab, il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel kull gimgħtejn għall-ewwel xahar tat-trattament, kull 4 gimgħat għax-xahrejn ta' wara, u mbagħad skont il-bżonn. Jekk il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ikun fil-medda ta' referenza għall-età, l-istess doża għandha tinżamm.

Jekk il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ma jkunx fil-medda ta' referenza, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża (żieda fid-doża/tnaqqis fid-doża) (ara hawn isfel). Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jerga' jitkejjel 4 gimgħat wara kwalunkwe aġġustament fid-doża. Jekk il-phosphate fis-

serum fl-istat sajjem ikun fil-medda ta' referenza meta jerga' jitkejjel, għandha tinżamm id-doża l-għdida, inkella għandu jiġi kkunsidrat aġġustament ieħor fid-doża.

Żieda fid-doża

Jekk il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ikun taħt il-medda ta' referenza għall-età, id-doża tista' tiżdied f'inkrementi b'0.4 mg/kg sa doża massima ta' 2.0 mg/kg (doża massima ta' 90 mg).

Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel 4 ġimgħat wara kwalunkwe aġġustament fid-doża. Burosumab m'għandux jiġi aġġustat aktar ta' spiss minn kull 4 ġimgħat.

Tnaqqis fid-doża

Jekk il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ikun aktar mill-medda ta' referenza għall-età, id-doża li jmiss m'għandhiex tittiehed, u l-phosphate fis-serum fl-istat sajjem jiġi evalwat mill-ġdid fi żmien ġimagħtejn. Il-pazjent irid ikollu l-phosphate fis-serum fl-istat sajjem taħt il-medda ta' referenza għall-età biex jerga' jibda burosumab b'nofs id-doża preċedenti, bl-ammont imqarreb kif deskritt hawn fuq. Jekk il-livell jibqa' taħt il-medda ta' referenza wara l-ewwel doża mibdija mill-ġdid, id-doża tista' tiżdied kif deskritt taħt "Żieda fid-doża" (hawn fuq).

Qlib tad-Doża f'età ta' 18-il sena

Tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena għandhom jiġu ttrattati permezz tal-gwida għad-dożaġġ issottolinjata hawn fuq. Meta jkollu 18-il sena, il-pazjent għandu jeqleb għad-doża tal-adulti u għall-kors tad-dożaġġ kif issottolinjat hawn isfel.

Dożaġġ fl-Adulti b'XLH

Id-doża rakkomandata tal-bidu fl-adulti hija ta' 1.0 mg/kg tal-piż tal-ġisem, approssimata għall-eqreb 10 mg sa doża massima ta' 90 mg, li tingħata kull 4 ġimgħat.

Wara li jinbeda t-trattament b'burosumab, il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar tat-trattament, kull 4 ġimgħat għax-xahrejn ta' wara, u mbagħad skont il-bżonn. Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel ġimagħtejn wara d-doża preċedenti ta' burosumab. Jekk il-phosphate fis-serum ikun fil-limitu tal-medda normali, għandha tinżamm l-istess doża.

Tnaqqis fid-doża

Jekk il-phosphate fis-serum ikun oghla mill-limitu ta' fuq tan-normal, id-doża li jmiss m'għandhiex tingħata u l-livell ta' phosphate fis-serum għandu jerga' jiġi evalwat fi żmien ġimagħtejn. Il-pazjent irid ikollu l-livell tal-phosphate fis-serum taħt il-medda normali qabel ma jerga' jibda burosumab. Ladarba il-phosphate fis-serum ikun taħt il-medda normali, it-trattament jista' jerga' jinbeda b'nofs id-doża tal-bidu inizjali sa doża massima ta' 40 mg kull 4 ġimgħat. Il-phosphate fis-serum għandu jerga' jiġi evalwat kull ġimagħtejn wara kull bidla fid-doża.

Jekk il-livell jibqa' taħt il-medda ta' referenza wara l-ewwel doża mibdija mill-ġdid, id-doża tista' tiżdied fuq deċiżjoni tat-tabib b'inkrementi ta' sa 1.0 mg/kg, imqarriba għall-eqreb 10 mg (għal doża massima (totali) tal-ghoti ta' 90 mg), mogħtija kull 4 ġimgħat. Il-livelli tal-phosphate fis-serum għandhom jiġu vvalutati mill-ġdid ġimagħtejn wara l-aġġustament fid-doża.

Osteomalaċja kkawżata minn tumor (TIO, *tumour-induced osteomalacia*)

Il-pożoloġija fi tfal u adolexxenti b'TIO li jkollhom minn sena sa 17-il sena ġiet determinata minn immudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2).

Dożaġġ fi Tfal b'TIO li jkollhom minn sena sa 12-il sena

Id-doża tal-bidu rakkomandata fi tfal li jkollhom minn sena sa 12-il sena hija ta' 0.4 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tingħata kull ġimagħtejn. Id-doża għandhom jitqarribu sal-eqreb 10 mg. Id-doża massima hija ta' 90 mg.

Żieda fid-doża

Jekk il-phosphate fis-serum ikun taħt il-medda ta' referenza għall-eż, id-doża tista' tiżdied f'inkrementi. Id-doża għandhom jiżdiedu b'inkrement inizjali ta' 0.6 mg/kg b'inkrementi sussegwenti, skont ir-rispons tal-pazjent għat-trattament, ta' 0.5 mg/kg (sa doża massima ta' 2.0 mg/kg), bl-ammont imqarreb kif deskritt hawn fuq, sa doża massima ta' 90 mg, li tingħata kull ġimagħtejn. Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel 4 ġimghat wara aġġustament fid-doża. Burosumab m'għandux jiġi aġġustat aktar ta' spiss minn kull 4 ġimghat.

Dożaġġ f'Adolexxenti b'TIO li jkollhom minn 13 sa 17-il sena

Id-doża tal-bidu rakkomandata fl-adolexxenti li jkollhom minn 13 sa 17-il sena hija ta' 0.3 mg/kg ta' piż tal-ġisem, li tingħata kull ġimagħtejn. Id-doża għandhom jitqarrbu sal-eqreb 10 mg. Id-doża massima hija ta' 180 mg.

Żieda fid-doża

Jekk il-phosphate fis-serum ikun taħt il-medda ta' referenza għall-eż, id-doża tista' tiżdied f'inkrementi. Id-doża għandhom jiżdiedu b'inkrement inizjali ta' 0.3 mg/kg b'inkrementi sussegwenti ta' bejn 0.2 mg/kg – 0.5 mg/kg (l-inkrement tad-doża jiddependi fuq ir-rispons tal-phosphate fis-serum tal-pazjent għat-trattament), bl-ammont imqarreb kif deskritt hawn fuq, sa doża massima ta' 2.0 mg/kg (doża massima ta' 180 mg), li tingħata kull ġimagħtejn. Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel 4 ġimghat wara aġġustament fid-doża. Burosumab m'għandux jiġi aġġustat aktar ta' spiss minn kull 4 ġimghat.

Dożaġġ fi Tfal u Adolexxenti b'TIO li jkollhom minn sena sa 17-il sena

Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jiġi mmonitorajt kif xieraq matul it-trattament b'burosumab, inkluż wara kull aġġustament tad-doża, biex jiġi żgurat li jibqa' fil-medda ta' referenza għall-eż. Iridu dejjem jinkisbu kampjuni tad-demm għall-kejl tal-phosphate fis-serum madwar ġimagħtejn wara d-doża.

Wara li jinbeda t-trattament b'burosumab, il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar tat-trattament, kull 4 ġimghat għax-xahrejn ta' wara, u mbagħad skont il-bżonn. Jekk il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ikun fil-medda ta' referenza għall-eż, għandha tinżamm l-istess doża. Jekk il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ma jkunx fil-medda ta' referenza, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża (żieda fid-doża/tnaqqis fid-doża) (ara hawn isfel). Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jerga' jitkejjel 4 ġimghat wara kwalunkwe aġġustament fid-doża. Jekk il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ikun fil-medda ta' referenza meta jerga' jitkejjel, għandha tinżamm id-doża l-ġdida, inkella għandu jiġi kkunsidrat aġġustament ieħor fid-doża.

Tnaqqis fid-doża

Jekk il-phosphate fis-serum ikun oġhla mill-medda ta' referenza għall-eż, id-doża li jmiss m'għandhiex tingħata, u l-livell ta' phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jiġi evalwat mill-ġdid fi żmien ġimagħtejn. Ladarba l-phosphate fis-serum ikun taħt il-medda ta' referenza għall-eż, it-trattament jista' jerga' jinbeda b'nofs id-doża preċedenti bl-ammont imqareb kif deskritt hawn fuq. Il-livell ta' phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jiġi evalwat 4 ġimghat wara l-aġġustament fid-doża. Jekk il-livell jibqa' taħt il-medda ta' referenza għall-eż wara d-doża mibdija mill-ġdid, id-doża tista' tkompli tiġi aġġustata.

Qlib tad-Doża f'eż ta' 18-il sena

Meta jkollu 18-il sena, il-pazjent għandu jaqleb għad-doża u kors tad-dożaġġ tal-adulti, kif issottolinjat hawn isfel.

Dożaġġ fl-Adulti b'TIO

Id-doża rakkomandata tal-bidu għall-adulti hija ta' 0.3 mg/kg tal-piż tal-ġisem, imqarriba għall-eqreb 10 mg, li tingħata kull 4 ġimghat.

Wara l-bidu tat-trattament b'burosumab, il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel kull 4 ġimgħat, ġimagħtejn wara kull doża għall-ewwel 3 xhur tat-trattament, u wara dan skont il-bżonn. Jekk il-phosphate fis-serum ikun fil-medda ta' referenza, għandha tinżamm l-istess doża.

Żieda fid-doża

Jekk il-phosphate fis-serum ikun taħt il-medda ta' referenza, id-doża tista' tiżdied f'inkrementi. Id-doži għandhom jiżdiedu b'inkrement inizjali ta' 0.3 mg/kg, b'inkrementi sussegwenti ta' bejn 0.2 mg/kg – 0.5 mg/kg (id-doża tiddependi fuq ir-rispons tal-pazjent għat-trattament), sa doża massima ta' 2.0 mg/kg (doża massima ta' 180 mg), li tingħata kull 4 ġimgħat. Il-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jitkejjel ġimagħtejn wara aġġustament fid-doża.

Għal pazjenti li l-phosphate fis-serum tagħhom jibqa' taħt il-medda ta' referenza, minkejja li tingħata d-doża massima kull 4 ġimgħat, id-doża preċedenti tista' tinqasam u tingħata kull ġimagħtejn, b'żidiet inkrementali kif meħtieġ, kif deskritt hawn fuq, sa doża massima ta' 2.0 mg/kg kull ġimagħtejn (doża massima ta' 180 mg).

Tnaqqis fid-doża

Jekk il-phosphate fis-serum ikun aktar mill-medda ta' referenza, id-doża li jmiss m'għandhiex tingħata, u l-livell ta' phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandu jiġi evalwat mill-ġdid fi żmien ġimagħtejn. Il-pazjent irid ikollu l-livell tal-phosphate fis-serum taħt il-medda ta' referenza qabel ma burosumab jerga' jinbada mill-ġdid. Ladarba l-phosphate fis-serum ikun taħt il-medda ta' referenza, it-trattament jista' jerga' jinbada b'madwar nofs id-doża preċedenti, li tingħata kull:

- 4 ġimgħat (għal pazjenti mogħtija doża kull 4 ġimgħat qabel twaqqif fid-doża)
- ġimagħtejn (għal pazjenti mogħtija doża kull ġimagħtejn qabel twaqqif fid-doża)

Il-phosphate fis-serum għandu jerga' jiġi evalwat kull ġimagħtejn wara kull bidla fid-doża.

Jekk il-livell jibqa' taħt il-medda ta' referenza wara d-doża mibdija mill-ġdid, id-doża tista' tkompli tiġi aġġustata.

Twagqif fid-Doża fil-pazjenti pedjatriċi u adulti b'TIO

Jekk pazjent jingħata trattament għat-tumur sottostanti (jiġifieri, tneħħija b'mod kirurgiku jew terapija bir-radjazzjoni), it-trattament b'burosumab għandu jitwaqqaf għal xi żmien.

Wara li jintemm it-trattament għat-tumur sottostanti, il-phosphate fis-serum għandu jiġi evalwat mill-ġdid qabel ma jerga' jinbada t-trattament b'burosumab. It-trattament b'burosumab għandu jerga' jibda bid-doża oriġinali tal-bidu tal-pazjent jekk il-livell ta' phosphate fis-serum jibqa' taħt il-limitu minimu tal-medda ta' referenza normali. Segwi l-aġġustament tad-doża rakkomandat deskritt hawn fuq biex iżżomm il-livell ta' phosphate fis-serum fil-medda ta' referenza normali.

Għall-pazjenti kollha b'TIO, it-trattament għandu jitwaqqaf jekk it-tabib kuranti jikkunsidra li ma gie osservat l-ebda titjib sinifikanti fil-markaturi bijokimiċi jew kliniċi ta' rispons, minkejja li tkun qed tingħata d-doża massima.

Il-Pazjenti Kollha

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' mineralizzazzjoni ektopika, hu rakkomandat li l-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ikun immirat lejn il-parti l-baxxa tal-medda normali ta' referenza (ara sezzjoni 4.4).

Meta tinqabeż doża

It-trattamenti jistgħu jingħataw 3 ijiem qabel jew 3 ijiem wara d-data skedata għat-trattament jekk ikun hemm bżonn għal raġunijiet prattiċi. Jekk il-pazjent jaqbeż doża, burosumab għandu jitkompla kemm jista' jkun malajr bid-doża preskritta.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

M'hemm l-ebda *data* disponibbli jew hemm biss *data* limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Burosumab ma jridx jinghata lil pazjenti b'mard sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.3)

Popolazzjoni pedjatrika

Ipfosfatimija marbuta mal-kromożoma X (XLH)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' burosumab fil-pazjenti pedjatriki b'XLH taħt sena għadhom ma ġewx determinati s'issa fl-istudji kliniċi.

Osteomalaċja kkawżata minn tumur (TIO)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' burosumab fil-pazjenti pedjatriki b'TIO għadhom ma ġewx determinati s'issa fl-istudji kliniċi.

Anzjani

Hija disponibbli dejta limitata għal pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu għal taħt il-ġilda.

Burosumab għandu jiġi injettat fil-parti ta' fuq tad-driegħ, fl-addome, fil-warrani jew fil-koxxa.

Il-volum massimu tal-prodott mediċinali f'kull sit tal-injezzjoni hu ta' 1.5 mL. Jekk ikun hemm bżonn ta' aktar minn 1.5 mL f'jum partikulari li fih jinghata d-dożaġġ, il-volum totali tal-prodott mediċinali jrid jinqasam u jinghata f'żewġ siti tal-injezzjoni differenti jew aktar. Is-siti tal-injezzjoni għandhom jinbidlu u jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali ta' reazzjonijiet potenzjali (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet fuq l-immaniġġjar ta' burosumab qabel jinghata, ara sezzjoni 6.6.

Għal xi pazjenti, jista' jkun xieraq li jagħtuh lilhom infushom/li jagħtihulhom min jieħu ħsiebhom jew bil-kunjett u/jew bis-siringa mimlija għal-lest. Ladarba mhuma antiċipati l-ebda modifiki fid-doża immedjati, l-ghoti jista' jsir minn individwu li ġie mħarreg kif suppost fit-tekniki tal-injezzjoni. L-ewwel doża mogħtija mill-pazjent lilu nnifsu wara l-bidu tal-mediċina jew wara li tinbidel id-doża għandha tittiehed taħt is-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa. Il-monitoraġġ kliniku tal-pazjent, inkluż tal-livelli ta' phosphate, għandu jitkompla kif meħtieġ u kif deskritt hawn taħt. Fi tmiem tal-Fuljett ta' Tagħrif tista' ssib sezzjoni b'“Istruzzjonijiet għall-Użu” dettaljati maħsuba għall-pazjent.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-ghoti fl-istess hin ma' phosphate orali, analogi attivi ta' vitamina D (ara sezzjoni 4.5).

Phosphate fis-serum fl-istat sajjem 'il fuq mill-medda normali għall-età minhabba riskju ta' iperfosfatimija (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar fir-rekords tal-pazjent.

Mineralizzazzjoni ektopika

Mineralizzazzjoni ektopika, kif manifestata minn nefrokalcinożi, ġiet osservata f'pazjenti b'XLH ittrattati b'phosphate orali u analogi attivi ta' vitamina D; dawn il-prodotti mediċinali għandhom jitwaqqfu mill-inqas gimgħa qabel il-bidu tat-trattament bi burosumab (ara sezzjoni 4.2).

Il-monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' nefrokalcinożi, eż. permezz ta' ultrasonografija renali, hu rakkomandat fil-bidu tat-trattament u kull 6 xhur għall-ewwel 12-il xahar ta' trattament, u wara dan, kull sena. Il-monitoraġġ ta' plażma alkaline phosphatase, calcium, ormon tal-paratirojde (PTH, parathyroid hormone) u kreatinina, hu rakkomandat kull 6 xhur (kull 3 xhur fi tfal li jkollhom bejn sena u sentejn) jew kif indikat.

Il-monitoraġġ tal-calcium u l-phosphate fl-awrina hu ssuġġerit kull 3 xhur.

Iperfosfatimija

Il-livelli tal-phosphate fis-serum fl-istat sajjem għandhom jiġu mmonitorjati minhabba r-riskju ta' iperfosfatimija. Biex tnaqqas ir-riskju għal mineralizzazzjoni ektopika, hu rakkomandat li l-phosphate fis-serum fl-istat sajjem ikun immirat lejn il-parti l-baxxa tal-medda normali ta' referenza għall-età. L-interruzzjoni u/jew tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). Kejl perjodiku tal-phosphate fis-serum wara l-ikel hu rakkomandat.

Biex tiġi evitata l-iperfosfatemja, it-trattament b'burosumab għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'osteomalaċja kkawżata minn tumur li jingħataw trattament għat-tumur sottostanti. It-trattament b'burosumab għandu jerga' jinbeda biss jekk il-livell ta' phosphate fis-serum tal-pazjent jibqa' taħt il-limitu minimu tal-medda ta' referenza normali (ara Sezzjoni 4.2).

Iperkalċimija u iperparatirojdiżmu

Żidiet fil-kalċju fis-serum jew fl-ormon tal-paratirojde ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'burosumab. Fatturi bħal iperparatirojdiżmu, immobilizzazzjoni fit-tul, deidratazzjoni, ipervitaminożi D jew indeboliment tal-kliwi jistgħu jżidu r-riskju ta' iperkalċimija. B'mod partikolari, iperkalċimija severa ġiet irrappurtata f'individwi b'iperparatirojdiżmu terzjarju. Il-livelli tal-kalċju fis-serum u tal-ormon tal-paratirojde għandhom jiġu mmonitorjati qabel u matul it-trattament b'burosumab (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti b'iperkalċimija moderata sa severa (> 3 mmol/L), burosumab m'għandux jingħata sakemm l-iperkalċimija tkun ġiet trattata b'mod adegwat.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

L-għoti ta' burosumab jista' jirriżulta f'reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni. L-għoti għandu jiġi interrott fi kwalunkwe pazjent li jkollu reazzjonijiet severi fis-sit tal-injezzjoni (ara sezzjoni 4.8), u terapija medika adattata tingħata.

Sensittività eċċessiva

Proteini terapewtiċi, bħal burosumab, jistgħu jkunu assoċjati ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Fi Studji Kliniċi, ġew osservati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva hafifa jew moderata (eż. raxx, raxx fis-sit tal-injezzjoni) (ara sezzjoni 4.8). Burosumab irid jitwaqqaf jekk isehhu reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, u trattament mediku xieraq għandu jinbeda.

Eċċipjent b'effett magħruf

CRYSVITA soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjetti

Din il-medicina fiha 45.91 mg sorbitol f'kull kunjett li hu ekwivalenti għal 45.91 mg/mL. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI), m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-medicina fiha 0.5 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett, li hija ekwivalenti għal 0.5 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Din il-medicina fiha 15.30 mg ta' sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest li hu ekwivalenti għal 45.91 mg/mL. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI), m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-medicina fiha 0.165 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest, li hija ekwivalenti għal 0.5 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Din il-medicina fiha 30.61 mg ta' sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest li hu ekwivalenti għal 45.91 mg/mL. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI), m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-medicina fiha 0.335 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest, li hija ekwivalenti għal 0.5 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Din il-medicina fiha 45.91 mg ta' sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest li hu ekwivalenti għal 45.91 mg/mL. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI), m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-medicina fiha 0.5 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest, li hija ekwivalenti għal 0.5 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-għoti fl-istess hin ta' burosumab ma' phosphate orali u analogi attivi ta' vitamina D hu kontraindikat għax jista' jikkawża żieda fir-riskju ta' iperfosfatimija u iperkalcimija (ara sezzjoni 4.3).

Għandu jkun hemm kawtela meta wieħed jikkombina burosumab ma' prodotti mediċinali kalcimimetiċi (i.e. sustanzi li jimitaw l-effett tal-calcium fuq it-tessut billi jattivaw ir-riċettur tal-calcium). L-għoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali ma ġiex studjat fil-provi kliniċi, b'hekk huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-livelli tal-kalcju fis-serum (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'burowsumab u għal mill-inqas 14-il ġimgħa wara li jitwaqqaf it-trattament.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' burosumab f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Burosumab mhux irrakomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu jhorgu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk burosumab jġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-IgGs tal-bniedem huma magħrufa li jġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li jonqos għal konċentrazzjonijiet baxxi ftit wara. B'konsegwenza, riskju għat-tarbija tat-twelid li qed tiġi mreddgħa mhux eskluż matul dan il-perjodu qasir. Wara, l-użu ta' burosumab jista' jitqies waqt it-treddigh jekk ikun meħtieġ klinikament biss.

Fertilità

Studji f'annimali wrew effetti fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' burosumab fuq il-fertilità tal-bniedem. Ma twettqu l-ebda studji speċifiċi dwar il-fertilità fl-annimali bi burosumab.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Burosumab għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jsejnh sturdament wara l-ghoti ta' burosumab.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 10 %) tal-medicina irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi b'XLH waqt il-provi kliniċi abbażi ta' studji fit-tul mitmuma, sa esponiment massimu għal burosumab ta' 214-il ġimgħa (b'perjodu varjabbli ta' esponiment fil-popolazzjoni tas-sigurtà kollha) kienu: sogħla (55 %), reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (54 %), piressija (50 %), uġiġħ ta' ras (48 %), rimettar (46 %), uġiġħ fl-estrematajiet (42 %), axxess fis-snien (40 %), tnaqqis fil-vitamina D (28 %), dijarea (27 %), dardir (21 %), raxx (20 %), stitikezza (12 %), u taħsir tas-snien (11 %).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 10 %) tal-medicina li ġew irrappurtati matul il-provi kliniċi f'pazjenti adulti b'XLH jew f'pazjenti adulti b'TIO, abbażi ta' studji fit-tul mitmuma, sa esponiment massimu għal burosumab ta' 300 ġimgħa (b'perjodu varjabbli ta' esponiment fil-popolazzjoni tas-sigurtà kollha), kienu: uġiġħ fid-dahar (30 %), reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (29 %), uġiġħ ta' ras (28 %), infezzjoni fis-snien (28 %), tnaqqis fil-vitamina D (28 %), spażmi fil-muskoli (18 %), sindrome ta' riġlejn irrekwieta (16 %), sturdament (16 %) u stitikezza (13 %) (ara sezzjoni 4.4 u 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula' hawn taht).

Listi tabulati ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma mnizzlin f'Tabella 1 (XLH, pazjenti pedjatriċi), u f'Tabella 2 (XLH u TIO, pazjenti adulti).

L-avvenimenti avversi huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategoriji ta' frekwenza, definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti pedjatriċi li jkollhom 1 sa 17-il sena b'XLH, osservati mill-provi kliniċi (N=120) u wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-Klassifika tal- Organi MedDRA	Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Axxess fis-snien ¹
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux magħruf	Iperparatirojdiżmu ² (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux komuni	Iperkalċimija ^{3,4} (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħruf	Iperkalċijurja ⁵
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Soghla ⁶
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
	Komuni hafna	Sturdament ⁷
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Rimettar Dardir Dijarea Stitikezza Tahsir fis-Snien
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Raxx ⁸
	Komuni	Urtikarja ⁴
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Mijaġġija
		Ugħigh fl-estrematajiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ⁹ Piressija
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Tnaqqis fil-vitamina D ¹⁰
	Komuni	Żieda fl-ormon tal-paratirojde fid-demm (ara sezzjoni 4.4) ⁴
	Mhux magħruf	Żieda tal-fosfru fid-demm ¹¹

¹Axxess fis-snien jinkludi: *Axxess fis-snien, Infezzjoni fis-snien u Ugħigh fis-snien*

²Iperparatirojdiżmu jinkludi: *Iperparatirojdiżmu, Iperparatirojdiżmu sekondarju u Iperparatirojdiżmu terzjarju*

³Iperkalċimija tinkludi: *Iperkalċimija u Żieda fil-kalċju fid-demm*

⁴Osservata fi provi kliniċi, ikkonfermata minn esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

⁵Iperkalċijurja tinkludi: *Iperkalċijurja u Żieda fil-kalċju fl-awrina*

⁶Soghla tinkludi: *Soghla u Soghla produttiva*

⁷Sturdament jinkludi: *Sturdament, u Sturdament minhabba l-istrappazz*

⁸Raxx jinkludi: *Raxx, Raxx eritematuż, Raxx ġeneralizzat, Raxx pruritiku, Raxx makulo-papulari, u Raxx bil-ponot*

⁹Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni tinkludi: *Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Hmura fis-sit tal-injezzjoni, Hakk fis-sit tal-injezzjoni, Nefha fis-sit tal-injezzjoni, Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, Raxx fis-sit tal-injezzjoni, Tbengil fis-sit tal-injezzjoni, Tibdil fil-kulur fis-sit tal-injezzjoni, Skumdità fis-sit tal-injezzjoni, Ematoma fis-sit tal-injezzjoni, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Ebusija fis-sit tal-injezzjoni, Makula fis-sit tal-injezzjoni, u Urtikarja fis-sit tal-injezzjoni*

¹⁰Tnaqqis fil-Vitamina D jinkludi: *Defiċjenza tal-Vitamina D, Tnaqqis ta' 25-hydroxycholecalciferol fid-demm, u tnaqqis tal-Vitamina D*

¹¹Żieda tal-fosfru fid-demm tinkludi: *Żieda tal-fosfru fid-demm u Iperfosfatemija*

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi osservati mill-provi kliniċi f'persuni adulti (N=203) b'XLH (N=176) u TIO (N=27) u wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Kategorija ta' Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni fis-snien ¹
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Komuni	Iperparatirojdiżmu ^{2,3} (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Iperkalċimija ^{3,4} (ara sezzjoni 4.4) Iperkalċijurja ^{5,6}
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras ⁷
	Komuni ħafna	Sturdament
	Komuni ħafna	Sindrome tar-riglejn bla kwiet
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Stitikezza
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx ⁸ Urtikarja ⁵
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Ugħigh fid-dahar
	Komuni ħafna	Spazmi tal-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ⁹
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Tnaqqis fil-vitamina D ¹⁰
	Komuni	Żieda tal-fosfru fid-demm ¹¹ Żieda fl-ormon tal-paratirojde fid-demm (ara sezzjoni 4.4) ¹²

¹Infezzjoni fis-snien tinkludi: *axxess fis-snien, infezzjoni fis-snien u wġigh fis-snien*

²Iperparatirojdiżmu tinkludi: *iperparatirojdiżmu, iperparatirojdiżmu sekondarju u iperparatirojdiżmu terzjarju*

³Iperkalċimija tinkludi: *iperkalċimija u żieda fil-kalċju fid-demm*

⁴Osservata fi provi kliniċi b' TIO, ikkonfermata minn esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

⁵Osservata fi provi kliniċi b' XLH, ikkonfermata minn esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

⁶Iperkalċijurja tinkludi: *iperkalċijurja u żieda fil-kalċju fl-awrina*

⁷Ugħigh ta' ras tinkludi: *ugħigh ta' ras u skonfort fir-ras*

⁸Raxx tinkludi: *raxx, raxx papulari u raxx eritematuż*

⁹Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni tinkludi: *Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Hmura fis-sit tal-injezzjoni, Hakk fis-sit tal-injezzjoni, Nefha fis-sit tal-injezzjoni, Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, Raxx fis-sit tal-injezzjoni, Tbenġil fis-sit tal-injezzjoni, Tibdil fil-kulur fis-sit tal-injezzjoni, Skumdità fis-sit tal-injezzjoni, Ematoma fis-sit tal-injezzjoni, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Ebusija fis-sit tal-injezzjoni, Makula fis-sit tal-injezzjoni, Urtikarja fis-sit tal-injezzjoni, Sensittività eċċessiva fis-sit tal-injezzjoni u Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*

¹⁰Tnaqqis fil-Vitamina D tinkludi: *Defiċjenza tal-Vitamina D, Tnaqqis ta' 25-hydroxycholecalciferol fid-demm, u tnaqqis tal-Vitamina D*

¹¹Żieda tal-fosfru fid-demm tinkludi: *Żieda tal-fosfru fid-demm u Iperfosfatemija*

¹²Osservata fi provi kliniċi b' XLH u TIO, ikkonfermata minn esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Pazjenti pedjatriċi b'XLH:

Reazzjonijiet lokali (eż. urtikarja fis-sit tal-injezzjoni, eritema, raxx, nefha, tbenġil, ugħigh, hakk u ematoma) sehhew fis-sit tal-injezzjoni. Fl-istudji fuq pazjenti pedjatriċi, madwar 54 % tal-pazjenti kellhom reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, abbażi tad-*data* mill-istudji kliniċi. Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu ġeneralment ħfief fis-severità, sehhew fi żmien jum mill-ghoti tal-prodott mediċinali, prinċipalment damu minn jum sa 3 ijiem, ma kienu jeħtieġu l-ebda trattament, u fiequ fi kaważi l-każijiet kollha.

Pazjenti adulti b'XLH jew TIO:

Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu ġeneralment ħfief fis-severità, ma kienu jeħtieġu l-ebda trattament, u fiequ fi kaważi l-każijiet kollha.

Fil-pazjenti b'XLH, fil-perjodu tat-trattament ikkontrollat bil-plaċebo tal-Istudju UX023-CL303, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 12 % kemm fil-grupp tat-trattament b'burosumab u kemm f'dak tal-plaċebo (reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, eritema, raxx, tbenġil, uġiġħ, ħakk u ematoma).

Fil-pazjenti b'TIO, il-frekwenza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni abbażi ta' data minn studji kliniċi fit-tul mitmuma kienet 22 % (reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni u nefħa fis-sit tal-injezzjoni).

Sensittività eċċessiva

Pazjenti pedjatriċi b'XLH:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (eż.: reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, raxx, urtikarja, nefħa tal-wiċċ, dermatite, eċċ.) ġew irrappurtati f'39 % tal-pazjenti pedjatriċi, abbażi tad-data mill-istudji kliniċi. Ir-reazzjonijiet kollha rrapurtati kienu ħfief jew moderati fis-severità.

Pazjenti adulti b'XLH jew TIO:

Ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu ta' severità ħafifa jew moderata.

Fil-pazjenti b'XLH, fil-perjodu tat-trattament ikkontrollat bil-plaċebo tal-Istudju UX023-CL303, l-inċidenza ta' reazzjonijiet potenzjali minħabba sensittività eċċessiva kienet simili (6 %) fl-adulti ttrattati b'burosumab u l-plaċebo.

Fil-pazjenti b'TIO, il-frekwenza tar-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (raxx, eruzzjoni minħabba l-medicina, u sensittività eċċessiva) abbażi ta' data minn studji kliniċi fit-tul mitmuma kienet 30 %.

Tnaqqis fil-Vitamina D

Pazjenti pedjatriċi b'XLH:

Ġie osservat tnaqqis ta' 25-hydroxy-vitamina D fis-serum wara li nbeda t-trattament b'burosumab f'madwar 8 % tal-pazjenti pedjatriċi, possibbilment minħabba konverżjoni miżjuda għal 1.25 dihydroxy-vitamina D. Is-supplimentazzjoni b'vitamina D inattiva rnexxiet, bil-livelli tal-plażma jiġu lura għan-normal.

Iperfosfatemija

Pazjenti adulti b'XLH jew TIO:

Fil-pazjenti b'XLH, fil-perjodu tat-trattament ikkontrollat bil-plaċebo tal-Istudju UX023-CL303 fil-grupp ta' burosumab, 9 individwi (13.2 %) kellhom livell ta' phosphate fis-serum għoli mill-inqas darba; 5 minn dawn id-9 kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża speċifikat mill-protokoll. Wara l-bidu ta' burosumab fil-Perjodu tal-Kontinwazzjoni tat-Trattament open-label, 8 individwi (12.1 %) fil-grupp plaċebo→burosumab kellhom livelli għolja ta' phosphate fis-serum. Erbgħa minn dawn it-8 individwi kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża speċifikat mill-protokoll. Id-doża għall-pazjenti kollha li ssodisfaw il-kriterji speċifikati mill-protokoll giet imnaqqsa b'50 %. Pazjent wieħed (1 %) kien jeħtieġ it-tieni tnaqqis fid-doża għal iperfosfatemija li kompliet.

Fil-pazjenti b'TIO, abbażi ta' data minn studji kliniċi fit-tul mitmuma, 11 % tal-pazjenti esperjenzaw avvenimenti ta' iperfosfatemija, li ġew immaniġġjati bi tnaqqis fid-doża.

Sindrome tar-riglejn bla kwiet

Pazjenti adulti b'XLH jew TIO:

Fil-pazjenti b'XLH, fil-perjodu tat-trattament ikkontrollat bil-plaċebo tal-Istudju UX023-CL303 madwar 12 % tal-grupp ta' trattament b'burosumab u 8 % fil-grupp tal-plaċebo kellhom aggravar tas-sindrome tar-riglejn bla kwiet fil-linja bażi jew bidu għid tas-sindrome tar-riglejn bla kwiet ta' severità ħafifa sa moderata.

Fil-pazjenti b'TIO, abbażi ta' data minn studji kliniċi fit-tul mitmuma, 11 % tal-pazjenti esperjenzaw avvenimenti ta' sindrome tar-riglejn irrikwieti ta' severità minn ħafifa sa moderata.

Immunogeniċità:

Pazjenti pedjatriċi b'XLH:

B'mod globali, l-inċidenza ta' antikorpi kontra l-medicina (ADA - anti-drug antibodies) għal burosumab f'pazjenti pedjatriċi mogħtija burosumab, abbażi tad-data mill-istudji kliniċi kienet ta' 10 %. L-inċidenza ta' ADA newtralizzanti fil-pazjenti pedjatriċi kienet ta' 3 %. L-ebda avveniment

avvers, telf ta' effikaċja, jew bidliet fil-profil tal-farmakokinetika ta' burosumab ma kienu assoċjati ma' dawn is-sejbiet.

Pazjenti adulti b'XLH jew TIO:

L-inċidenza ta' pazjenti li rriżultaw pożittivi għal ADAs għal burosumab fl-istudji kliniċi fl-adulti b'XLH jew TIO, abbażi ta' data minn studji kliniċi fit-tul mitmuma, kienet 15 %. L-ebda minn dawn il-pazjenti ma żviluppaw ADA newtralizzanti. L-ebda avveniment avvers, telf ta' effikaċja, jew bidliet fil-profil tal-farmakokinetika ta' burosumab ma kienu assoċjati ma' dawn is-sejbiet.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti pedjatriċi b'TIO

M'hemm l-ebda data disponibbli f'pazjenti pedjatriċi b'TIO (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva ta' burosumab. Fil-provi kliniċi dwar XLH fuq pazjenti pedjatriċi, burosumab ġie amministrat b'doża mingħajr limitu ta' tossiċità minn doži sa 2.0 mg/kg ta' piż tal-ġisem b'doża massima ta' 90 mg kull ġimagħtejn. Fi provi kliniċi dwar XLH fuq l-adulti, ma ġiet osservata l-ebda tossiċità li tillimita d-doża bl-użu ta' doži ta' sa 1.0 mg/kg jew doża totali massima ta' 128 mg kull 4 ġimgħat. Fi provi kliniċi dwar TIO fuq l-adulti, ma ġiet osservata l-ebda tossiċità li tillimita d-doża bl-użu ta' doži ta' sa 2.0 mg/kg jew doża totali massima ta' 184 mg kull 4 ġimgħat.

Immaniġġjar

F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li burosumab jitwaqqaf u li r-rispons bijokimiku jiġi mmonitorjat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għat-trattament ta' mard tal-ġhadam, mediċini oħrajn li jaffettwaw l-istruttura u l-mineralizzazzjoni tal-ġhadam, Kodiċi ATC: M05BX05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Burosumab hu antikorp monoklonali uman rikombinanti (IgG1) li jehel ma', u jinibixxi l-attività tal-fattur tat-tkabbir ta' fibroblast 23 (FGF23, fibroblast growth factor 23). Billi jinibixxi FGF23, burosumab iżid l-assorbiment mill-ġdid tubulari tal-phosphate mill-kliewi, u jżid il-konċentrazzjoni ta' 1.25 dihydroxy-Vitamina D fis-serum.

Effikaċja klinika f'pazjenti pedjatriċi b'XLH

Studju UX023-CL301

Fl-istudju pedjatriku UX023-CL301, 61 pazjent minn 1 sa 12-il sena (56 % tifla; 44 % tifel, età meta ngħataw l-ewwel doża: medja (SD): 6.3 (3.31 snin)) intaġġlu b'mod każwali għal burosumab (n=29) jew kontroll attiv (n=32, phosphate orali u vitamina D attiva). Mad-dhul fl-istudju l-pazjenti kollha kellhom ikunu ħadu trattament ta' mill-inqas 6 xhur ta' phosphate orali u vitamina D attiva. Il-pazjenti kollha kellhom evidenza radjografika ta' mard tal-ġhadam minhabba XLH (Puntegġ tas-Severità tar-

Rakitiżmu > 2). Burosumab inbeda b'doża ta' 0.8 mg/kg kull ġimagħtejn u żdied għal 1.2 mg/kg fejn kien hemm rispons mhux adegwat, kif imkejje mill-phosphate fis-serum fl-istat sajjem. Dawk il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali fil-grupp ta' kontroll attiv ingħataw doži multipli ta' phosphate orali u vitamina D attiva kuljum.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kien il-bidla fis-severità ta' rakitiżmu f'Ġimgha 40, kif evalwata mill-puntegġ RGIC (Impressjoni Globali Radjografika tal-Bidla - Radiographic Global Impression of change), imqabbla bejn il-grupp ta' burosumab u l-grupp ta' kontroll attiv.

Ir-RGI-C hi skala ta' klassifikar relattiv li tqabbel ir-rakitiżmu ta' pazjent qabel u wara t-trattament, billi tuża skala ordinali ta' 7 punti biex tevalwa l-bidla fl-istess anormalitajiet li jkunu ikklassifikati fl-RSS (kif deskritt hawn taht). Il-puntegġi jvarjaw minn -3 (li jindika aggravamant sever tar-rakitiżmu), sa +3 (li jindika fejqan komplet tar-rakitiżmu).

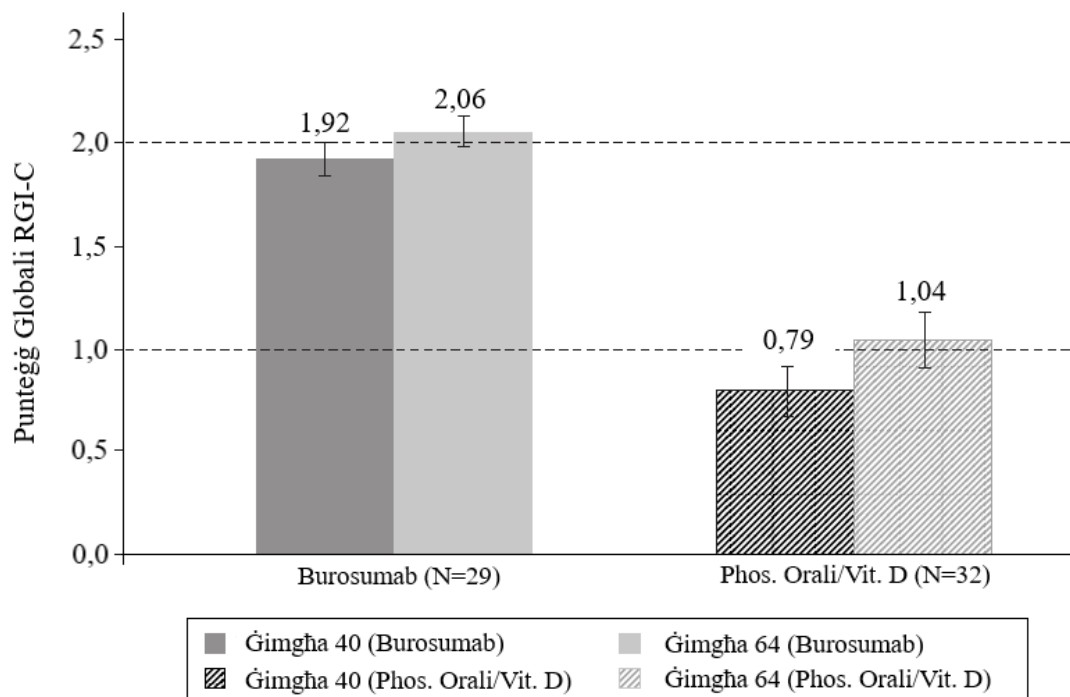
Is-severità tar-rakitiżmu tkejjlet bl-użu ta' RSS, metodu ta' puntegġ radjografiku ibbażat fuq id-dghufija (fraying) tal-metaphyseal, il-konkavità, u l-proporzjon tal-plate tat-tkabbir affettwata. Fl-istudju UX023-CL301, l-RSS ingħata puntegġ bl-użu ta' skala definita minn qabel billi wiehed ihares lejn anormalitajiet speċifiċi fl-polz u fl-irkupptejn.

Il-pazjenti kollha (n=61) temmew l-64 Ġimgha ta' Perjodu ta' Trattament li għalih intgħażlu b'mod każwali. L-ebda pazjent ma kellu tnaqqis fid-doża u 8 (28 %) pazjenti ttrattati b'burosumab irċivew żidiet fid-doża għal 1.2 mg/kg. Total ta' 51 pazjent dahlu fil-Perjodu ta' Estensjoni ta' Trattament, 26 pazjent fil-grupp ta' kontroll attiv→burosumab u 25 pazjent fil-grupp ta' burosumab→burosumab, u kienu ttrattati b'burosumab sa 124 Ġimgha.

Riżultati Primarji dwar l-Effikaċja

Ġie osservat fejqan akbar tar-rakitiżmu f'Ġimgha 40 bit-trattament ta' burosumab imqabbel mal-kontroll attiv u dan l-effett inżamm f'Ġimgha 64, kif muri f'Figura 1. Dawn ir-riżultati nżammu sa Ġimgha 88 (n=21).

Figura 1: Puntegġ Globali RGI-C (medja ± SE) – Punt Aħhari Primarju tal-Effikaċja



Ġimgha 40 (Analizi Primarja)

Differenza medja LS: 1.14 (95% CI: 0.83, 1.45),
p < 0.0001, mudell ANCOVA

Ġimgha 64

Differenza medja LS: +1.02 (95% CI: +0.72, +1.33),
p < 0.0001, mudell GEE

Riżultati Sekondarji dwar l-Effikaċja

Riżultati ewlenin tal-punti ahharin għall-effikaċja sekondarji għal Ġimghat 40 u 64 huma ppreżentati f'Tabella 3. Dawn ir-riżultati nżammu sa Ġimgha 88 (n=21).

Tabella 3: Riżultati tal-Punti Ahharin Sekondarji għall-Effikaċja

Punt Ahhari	Ġimgha	Kontroll Aktiv Medja LS (SE)	Burosumab Medja LS (SE)	Differenza (burosumab – kontroll attiv)
Deformità fir-Riglejn, evalwata minn RGI-C (mudell GEE)	40	+0.22 (0.080)	+0.62 (0.153)	+0.40 [95 % CI: 0.07, 0.72] p = 0.0162
	64	+0.29 (0.119)	+1.25 (0.170)	+0.97 [95 % CI: +0.57, +1.37] p < 0.0001
Tul, punteġġ-Z	Linja Bażi	-2.05 (0.87)	-2.32 (1.17)	
	40 ^a	+0.03 (0.031)	+0.16 (0.052)	+0.12 [95 % CI: 0.01, 0.24] p = 0.0408
	64 ^b	+0.02 (0.035)	+0.17 (0.066)	+0.14 [95 % CI: 0.00, 0.29] p = 0.0490
Severità tar- Rakitiżmu, Punteġġ Totali RSS	Linja Bażi	3.19 (1.141)	3.17 (0.975)	
	40 ^a	-0.72 (0.162)	-2.08 (0.104)	-1.34 [95 % CI -1.74, -0.94] p < 0.0001
	64 ^b	-1.01 (0.151)	-2.23 (0.117)	-1.21 [95 % CI: -1.59, -0.83] p < 0.0001
Serum ALP (U/L)	Linja Bażi	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95 % CI: -138, -56] p < 0.0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95 % CI: -192, -102] p < 0.0001
Test tal-Mixja ta' 6 Minuti	Linja Bażi	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95 % CI: -0.3, 87]; p = 0.0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95 % CI: 2, 89]; p = 0.0399

a: il-bidla mil-Linja Bażi sa Ġimgha 40 mill-mudell ANCOVA.

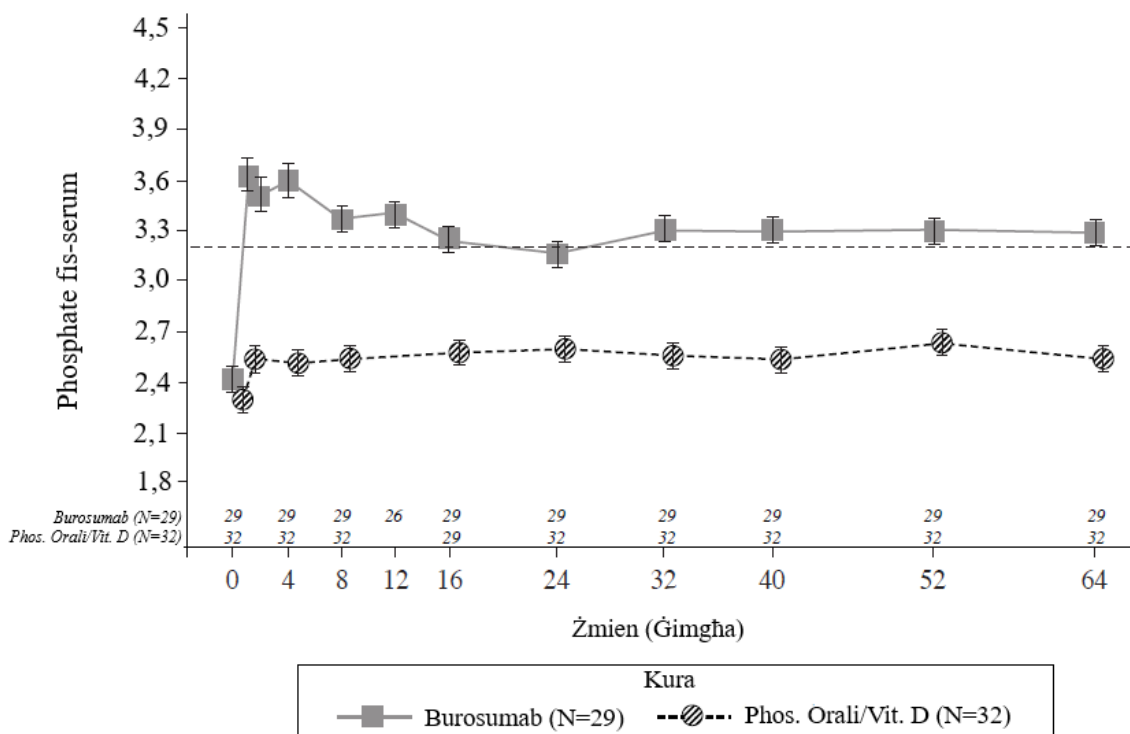
b: il-bidla mil-Linja Bażi sa Ġimgha 64 mill-mudell GEE.

Phosphate fis-serum

F'kull viżta tal-istudju li fiha phosphate fis-serum ġie evalwat fiż-żewġ gruppi, il-bidliet fil-phosphate fis-serum mil-Linja Bażi kienu akbar fil-grupp ta' burosumab imqabbla mal-grupp ta' kontroll attiv (p < 0.0001; mudell GEE) (Figura 2)

Figura 2: Konċentrazzjoni ta' Phosphate fis-Serum u Bidla mil-Linja Bażi (mg/dL) (Medja ± SE) skont il-Grupp tat-Trattament (Sett ta' Analizi PD)

Nota: Is-sinjali bid-daxxijiet fil-figura jindika l-limitu l-aktar baxx tal-medda ta' referenza normali ta' phosphate fis-serum, 3.2 mg/dL (1.03 mmol/L)



Matul il-Perjodu ta' Estensjoni tat-Trattament (Ġimgha 66 sa Ġimgha 140), bit-trattament b'burosumab imtawwal fiż-żewġ gruppi (burosumab→burosumab (n=25) u kontroll attiv→burosumab (n=26)), ir-riżultati nżammu.

Studju UX023-CL201

Fi Studju UX023-CL201 fuq pazjenti pedjatriċi, 52 pazjent pedjatriku li minn 5 sa 12-il sena (medja ta' 8.5 snin; SD 1.87) b'XLH, ġew ittrattati għal perjodu inizjali ta' 64 Ġimgha u ngħataw doża jew kull ġimagħtejn (Q2W) jew kull erba' ġimghat (Q4W). Dan kien segwit minn żewġ perjodi ta' estensjoni b'dożaġġ Q2W għall-pazjenti kollha; l-ewwel perjodu sa 96 Ġimgha (total ta' 160 Ġimgha) u perjodu ulterjuri ta' sa 56 Ġimgha għall-analiżi tas-sigurtà.

Kważi l-pazjenti kollha kellhom evidenza radjografika ta' rakitiżmu (rickets) fil-linja bażi, u kienu rċivew phosphate orali u analogi ta' vitamina D qabel, għal tul ta' żmien medju (SD) ta' 7 (2.4) snin. Din it-terapija konvenzjonali twaqqfet minn 2 sa 4 ġimghat qabel il-bidu ta' burosumab. Id-doża ta' burosumab giet aġġustata biex timmira konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum fl-istat sajjem ta' 3.50 sa 5.02 mg/dL (1.13 sa 1.62 mmol/L). Fl-ewwel 64 Ġimgha, 26 mit-52 pazjent irċivew burosumab Q4W. Sitta u għoxrin mit-52 pazjent irċivew burosumab Q2W f'doża medja (min, max) ta' 0.73 (0.3, 1.5), 0.98 (0.4, 2.0) u 1.04 (0.4, 2.0) mg/kg f'ġimghat 16, 40 u 64 rispettivament, u sa doża massima ta' 2.0 mg/kg.

Burosumab zied il-konċentrazzjoni tal-phosphate fis-serum, u zied TmP/GFR (ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate (TmP) to glomerular filtration rate, proporzjon tal-assorbiment massimu tubulari mill-ġdid tal-phosphate għar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari). Fil-grupp Q2W, il-konċentrazzjoni medja (SD) tal-phosphate fis-serum żdiedet minn 2.38 (0.405) mg/dL (0.077 (0.131) mmol/L) fil-linja bażi, għal 3.3 (0.396) mg/dL (1.07 (0.128) mmol/L) f'Ġimgha 40 u nżammet sa Ġimgha 64 f'livell ta' 3.35 (0.445) mg/dL (1.08 (0.144) mmol/L). Il-livelli miżjuda ta' phosphate fis-serum inżammu sa Ġimgha 160 (n=52).

Attività ta' alkaline phosphatase

L-attività totali medja (SD) ta' alkaline phosphatase (ALP) fis-serum kienet ta' 459 (105) U/L fil-Linja Baži, u naqset għal 369 (76) U/L f'Ġimgha 64 (-19.6 %, $p < 0.0001$); it-tnaqqis kien simili fiż-żewġ gruppi ta' dożaġġ. B'mod ġenerali, il-livelli mnaqqsa ta' ALP fis-serum inżammu sa Ġimgha 160.

Il-kontenut ta' alkaline phosphatase fis-serum derivat mill-ghadam (BALP, *bone-derived serum alkaline phosphatase*) kien ta' 165 (52) $\mu\text{g/L}$ [medja (SD)] fil-Linja Baži u 115 (31) $\mu\text{g/L}$ f'Ġimgha 64 (bidla medja: -28.5 %); it-tnaqqis kien simili fiż-żewġ gruppi ta' dożaġġ. B'mod ġenerali, il-livelli mnaqqsa ta' BALP fis-serum inżammu sa Ġimgha 160.

Fi Studju UX023-CL201 is-severità tar-rakitiżmu f'pazjenti pedjatriċi tkejjlet bl-użu ta' RSS, kif ġie deskritt hawn fuq, li ngħata punteġġ bl-użu ta' skala definita minn qabel li thares lejn anormalitajiet speċifiċi fl-polz u fl-irkupptejn. Sabiex tikkumpla l-evalwazzjoni RSS, intużat l-iskala ta' klassifikazzjoni RGI-C. Ir-riżultati qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 4.

Tabella 4: Rispons tar-Rakitiżmu fi Tfal ta' 5-12-il Sena li Kienu Qed Jirċievu Burosumab fi Studju UX023-CL201

Punt ahhari	Kemm dam jingħata Burosumab (ġimgha)	Daqs tal-Effett	
		Q2W (N=26)	Q4W (N=26)
Punteġġ Totali RSS			
Medja fil-Linja Baži (SD)	40	1.92 (1.2)	1.67 (1.0)
Bidla fil-Medja tal-LS (Least Squares) (SE, Standard Error) mil-linja baži fil-punteġġ totali ^a (punteġġ RSS imnaqqas jindika titjib fis-severità tar-rakitiżmu)	64	-1.06 (0.100) ($p < 0.0001$)	-0.73 (0.100) ($p < 0.0001$)
Punteġġ Globali RGI-C			
Punteġġ Medju tal-LS (SE) ^a (pożittiv jindika fejqan)	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) L-istimi tal-medji tal-LS u l-valuri p huma mill-mudell ta' ekwazzjoni tal-istima ġeneralizzata li jikkalkula l-RSS fil-linja baži, il-viżti u l-kors u l-interazzjoni tiegħu.

Studju UX023-CL205

Fi Studju UX023-CL205 fuq pazjenti pedjatriċi, burosumab ġie evalwat fi 13-il pazjent b'XLH, li kellhom minn 1 sa 4 snin (medja ta' 2.9 snin; SD 1.1) għal Perjodu ta' Trattament ta' 64 Ġimgha. Tnax-il pazjent komplew jirċievu burosumab għal 96 Ġimgha addizzjonali matul il-Perjodu ta' Estensjoni, għal tul massimu ta' 160 Ġimgha. Il-pazjenti kollha kellhom evidenza radjografika ta' rakitiżmufil-linja baži, u 12-il pazjent kienu rċiew phosphate orali u analogi ta' vitamina D, għal tul ta' żmien medju (SD) ta' 16.7 (14.4) xhur. Din it-terapija konvenzjonali twaqqfet minn ġimagħtejn sa 6 ġimghat qabel il-bidu ta' burosumab. Il-pazjenti kienu rċiew burosumab f'doża ta' 0.8 mg/kg kull ġimagħtejn.

Il-medja (SD) tal-konċentrazzjoni tal-phosphate fis-serum żdiedet minn 2.51 (0.284) mg/dL (0.81 (0.092) mmol/L) fil-linja baži. għal 3.47 (0.485) mg/dL (1.12 (0.158) mmol/L) f'Ġimgha 40 u l-livelli miżjuda nżammu sa Ġimgha 160.

Attività ta' alkaline phosphatase fis-serum

L-attività totali medja (SD) ta' alkaline phosphatase fis-serum kienet ta' 549 (193.8) U/L fil-linja baži, u naqset għal 335 (87.6) U/L f'Ġimgha 40 (bidla medja: -36.3 %). L-attività mnaqqsa tal-alkaline phosphatase totali fis-serum inżammet bit-trattament fit-tul sa Ġimgha 160.

Puntegġ tas-Severità tar-Rakitiżmu (RSS, Rickets Severity Score)

Il-medja totali ta' RSS tgiebet minn 2.92 (1.367) fil-linja bażi, għal 1.19 (0.522) f'Ġimġha 40, li jikkorrispondi għal bidla mil-linja bażi fil-bidla fil-medja ta' LS (SE) ta' -1.73 (0.132) ($p < 0.0001$). L-RSS inżammet sa Ġimġha 64, 112 u 160.

Impressjoni Globali Radjografika tal-Bidla (RGI-C, Radiographic Global Impression of Change)

Wara 40 ġimġha ta' trattament bi burosumab, il-Puntegġ globali tal-medja ta' LS (SE) RGI-C kien ta' +2.21 (0.071) fit-13-il pazjent kollha ($p < 0.0001$), u dan juri l-fejtan tar-rakitiżmu. It-13-il pazjenti kollha kienu kkunsidrati li rrispondew għal RGI-C kif definit mill-puntegġ globali RGI-C ta' $\geq +2.0$. Il-puntegġ globali RGI-C inżamm sa Ġimġha 64, 112, u 160.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'buromsumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' ipofosfatimija X-linked. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

L-effikaċja klinika f'adulti b'XLH

Studju UX023-CL303

L-Istudju UX023-CL303 huwa studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo li sar fuq 134 pazjent adult b'XLH. L-istudju kien jikkonsisti minn fażi ta' trattament ikkontrollat bil-plaċebo ta' 24 ġimġha segwita minn perjodu open-label ta' 24 ġimġha fejn il-pazjenti kollha rċevew burosumab. L-analogi tal-phosphate u tal-vitamina D attiva orali ma kinux permessi matul l-istudju. Burosumab ingħata f'doża ta' 1 mg/kg kull 4 ġimġha. Il-punt ta' tmiem primarju ta' dan l-istudju kien in-normalizzazzjoni tal-phosphate fis-serum matul il-perjodu double-blind ta' 24 ġimġha. Il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin kienu jinkludu l-aġar uġiġh kif imkejje mill-iskala tal-Inventarju tal-Uġiġh fil-Qosor (BPI - *Brief Pain Inventory*) u ebusija u funzjoni fiżika kif imkejja mill-Indiċi WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*). Il-punti ta' tmiem esploratorji kienu jinkludu fejtan ta' ksur u psewdoksur, entesopatija, Test ta' Mixja ta' 6 Minuti, Interferenza tal-uġiġh BPI, l-aġar għeja tal-Inventarju ta' Għeja fil-Qosor (BFI - *Brief Fatigue Inventory*) u puntegġ tal-għeja globali ta' BFI.

Fid-dhul fl-istudju, l-età medja tal-pazjenti kienet ta' 40 sena (medda minn 19 sa 66 sena) u 35 % kienu rġiel. 66 pazjent intgħażlu b'mod każwali għat-trattament bil-plaċebo u 68 għat-trattament b'buromsumab; fil-linja bażi, il-medja (SD) tal-phosphate fis-serum kienet ta' 0.62 (0.10) mmol/L [1.92 (0.32) mg/dL] u 0.66 (0.1 mmol/L) [2.03 (0.30) mg/dL] fil-gruppi ta' plaċebo u burosumab rispettivament.

Għall-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja, proporzjon ikbar ta' pazjenti ttrattati b'buromsumab kisbu livell ta' phosphate fis-serum medju oghla mil-limitu ta' normal l-aktar baxx (LLN - *lower limit of normal*) meta mqabbel mal-grupp ta' plaċebo matul ġimġha 24 (Tabella 5 u Figura 3).

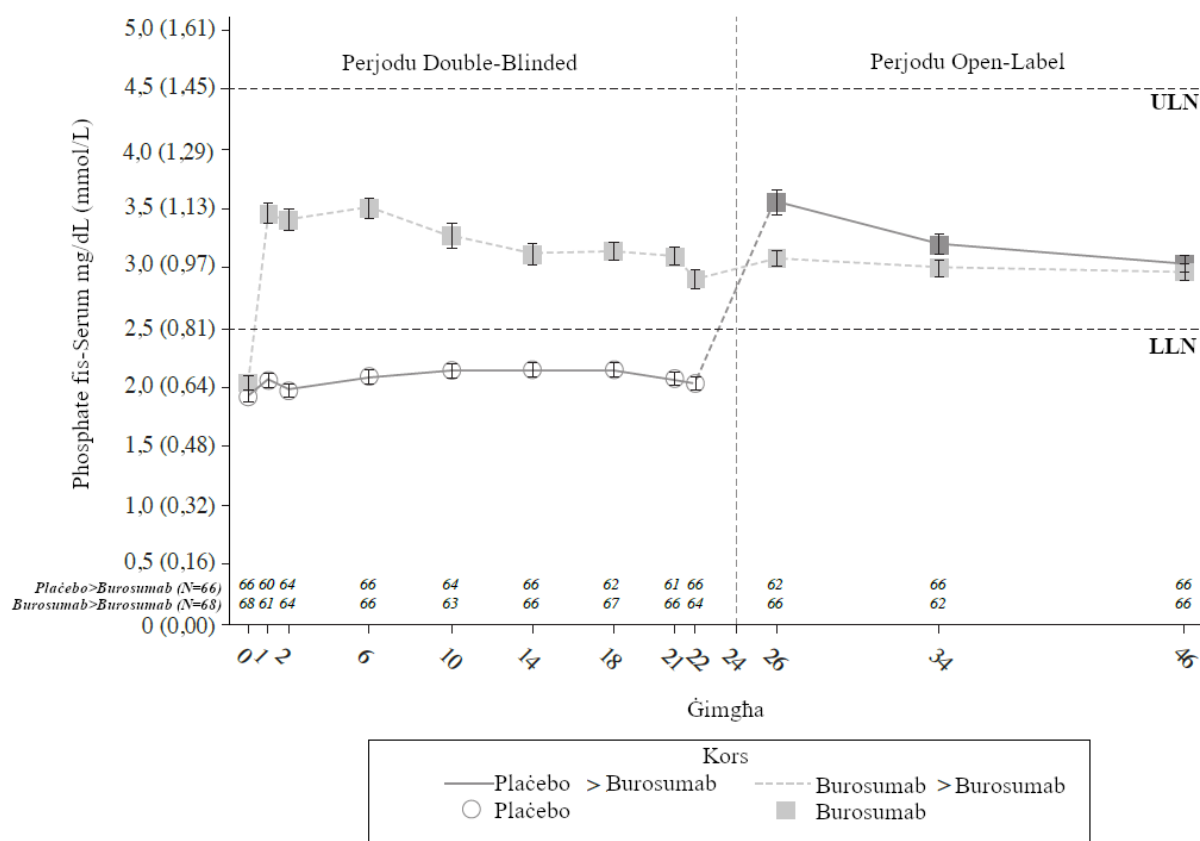
Tabella 5: Proporzjon ta' Pazjenti Adulti li Kisbu Livelli ta' Phosphate fis-Serum Medji Oghla mil-LLN fil-Punt tan-Nofs tal-Intervall bejn id-Doži fl-Istudju UX023-CL303 (Perjodu Double-Blind)

	Plaċebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Livell Miksub ta' Phosphate fis-Serum > LLN fil-Punti tan-Nofs tal-Intervall bejn id-Doži Matul Ġimġha 24 - n (%)	7.6 % (5/66)	94.1 % (64/68)
95 % CI	(3.3, 16.5)	(85.8, 97.7)
valur-p ^a		< 0.0001

Is-CIs ta' 95 % huma kkalkulati permezz tal-metodu tal-puntegġ Wilson.

^a Il-valur-p ġej mill-ittejtjar Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) għal assoċjazzjoni bejn li wieħed jikseb il-punt ta' tmiem primarju u l-grupp tat-trattament, b'aġġustament għal stratifikazzjonijiet ta' għażla każwali.

Figura 3: Konċentrazzjonijiet Massimi ta' Phosphate fis-Serum Medji ($\pm$ SE) (mg/dL [mmol/L])



LLN, limitu t'isfel tan-normal; ULN, limitu ta' fuq tan-normal tal-medda ta' referenza tal-phosphate fis-serum

Ugħigh irrappurtat mill-pazjent, funzjoni fizika u ebusija

Bidla mil-linja bażi f'Gimgha 24 uriet differenza akbar għal burosumab b'mod relattiv għall-placebo fl-ugħigh irrappurtat mill-pazjent (BPI), fil-funzjoni fizika (Indiċi WOMAC) u fl-ebusija (Indiċi WOMAC). Id-differenza medja (SE) bejn il-gruppi tat-trattament (burosumab-placebo) tilhaq sinifikanza statistika għall-ebusija WOMAC f'Gimgha 24. Id-dettalji qed jintwerew f'Tabella 6.

Tabella 6: Bidliet fil-punteġġ għal ugħigh irrappurtat mill-pazjent, funzjoni fizika u ebusija mil-linja bażi għal Gimgha 24 u analiżi tad-differenza f'Gimgha 24

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
L-aġħar ugħigh BPI^a		
Bidla medja LS (SE) mil-Linja Bażi	-0.32 (0.2)	-0.79 (0.2)
[95 % CIs]	[-0.76, 0.11]	[-1.20, -0.37]
Differenza Medja LS (SE) (Burosumab-Placebo)	-0.5 (0.28)	
valur-p	0.0919 ^c	
Funzjoni fizika tal-Indiċi WOMAC^b		
Bidla medja LS (SE) mil-Linja Bażi	+1.79 (2.7)	-3.11 (2.6)
[95 % CIs]	[-3.54, 7.13]	[-8.12, 1.89]
Differenza Medja LS (SE)	-4.9 (2.5)	
valur-p	0.0478 ^c	

	Plaċebo	Burosumab
	N=66	N=68
<i>Ebusija tal-Indiċi WOMAC^b</i>		
Bidla medja LS (SE) mil-Linja Bażi [95 % CIs]	+0.25 (3.1) [5.89, 6.39]	-7.87 (3.0) [-13.82, -1.91]
Differenza Medja LS (SE) (Burosumab-Plaċebo)	-8.12 (3.2)	
valur-p	0.0122	
^a Il-punteġġ tal-element tal-agħar uġiġh BPI jvarja minn 0 (l-ebda uġiġh) għal 10 (l-agħar uġiġh li tista' timmagina)		
^b Id-dominji tal-funzjoni fiżika u tal-ebusija tal-Indiċi WOMAC ivarjaw minn 0 (l-aqwa saħħa) sa 100 (l-agħar saħħa)		
^c Mhux sinifikanti wara l-aġġustament Hochberg		

Test ta' Mixja ta' 6 Minuti

Dan it-test tal-eżerċizzju sar fil-pazjenti kollha fil-Linja Bażi, Ġimgħa 12, 24, 36 u 48 (differenza medja LS fil-bidla mil-linja bażi, burosumab → plaċebo; Tabella 7). It-titjib kompli sa Ġimgħa 48 fejn id-distanza li ntmexiet żdiedet minn 357 m fil-linja bażi għal 393 m f'Ġimgħa 48. Il-pazjenti li qelbu minn plaċebo għal burosumab kisbu titjib simili wara 24 ġimgħa ta' trattament.

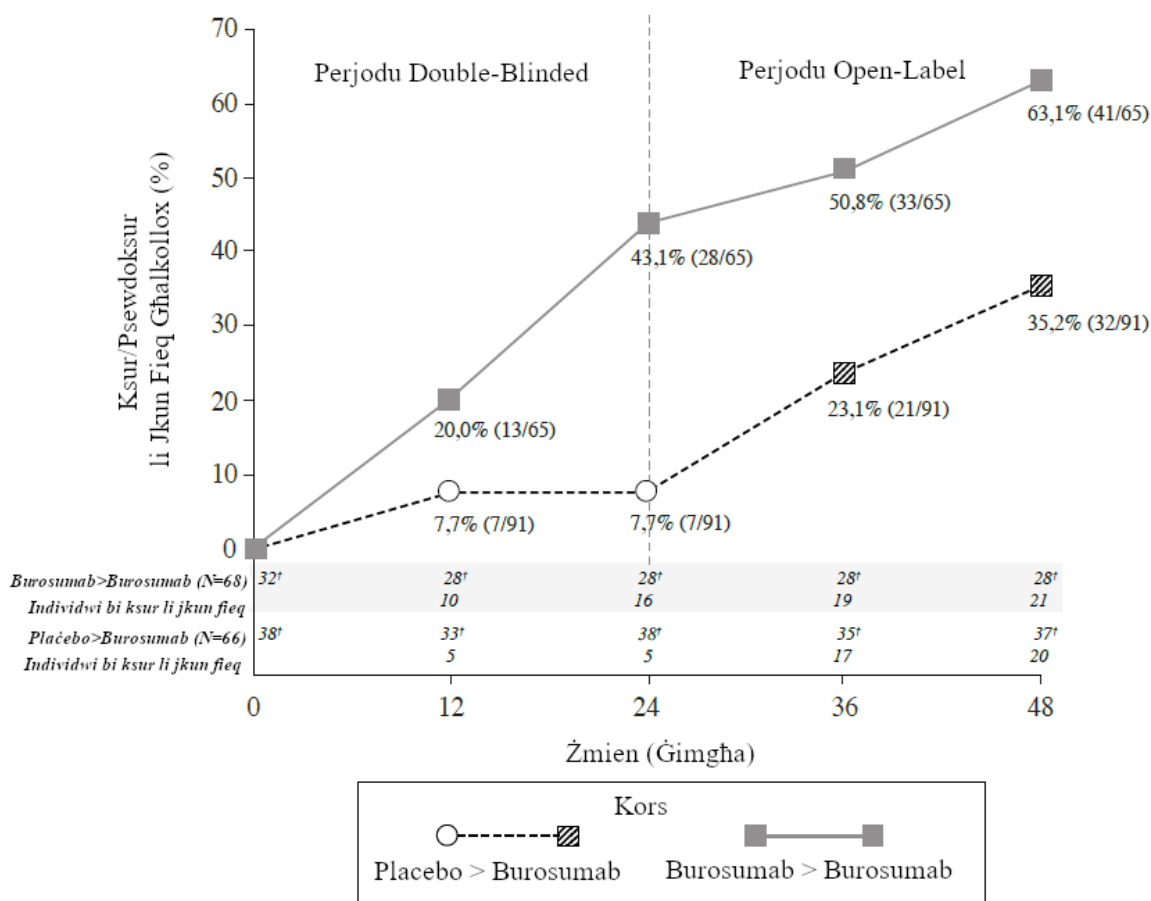
Tabella 7: Distanza ta' Mixja ta' 6 Minuti (SD) fil-Linja Bażi u f'Ġimgħa 24; Differenza Medja tal-Inqas Kwadrati (SE)

6 MWT, m(SD)	Plaċebo	Burosumab
Linja bażi	367 (103)	357 (109)
Ġimgħa 24	369 (103)	382 (108)
Differenza medja LS burosumab-plaċebo (SE)	20 (7.7)	

Evalwazzjoni Radjografika ta' Ksur u Pseudoksur

Fl-Istudju UX023-CL303, sar stħarriġ skeletali fil-linja bażi biex jiġu identifikati l-ksur u l-pseudoksur relatati mal-osteomalaċja. Kien hemm 52 % (70/134) tal-pazjenti li jew kellhom ksur attiv (12 %, 16/134) jew pseudoksur attiv (47 %, 63/134) fil-linja bażi. Wara t-trattament b'burosumab, aktar pazjenti kellhom fejqan ta' ksur u pseudoksur meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo (Figura 4). Matul il-perjodu ta' trattament ikkontrollat bil-plaċebo sa ġimgħa 24, total ta' 6 ksur godda jew pseudoksur dehru f'68 pazjent li kienu qed jirċievu burosumab meta mqabbla ma' 8 anormalitajiet godda f'66 pazjent li kienu qed jirċievu l-plaċebo. Min-numru ta' ksur ġdid li żviluppa qabel ġimgħa 48, il-maġġoranza (10/18) kienu fiequ jew fiequ parzjalment sal-aħħar tal-istudju.

Figura 4: Il-Perċentwali ta' Ksur u Pseudoksur Attiv li Fieq fl-Istudju UX023-CL303



Fil-Linja bażi, it-tagħbija medja (SD) tal-entesopatija kalcaneali totali (total tal-ixpruni kalcaneali [calcaneal spurs] superjuri u inferjuri) kienet ta' 5.64 (3.12) cm fil-grupp ta' burosumab u 5.54 (3.1) cm fil-grupp tal-placebo. F'Ġimgha 24, it-tagħbija tal-entesopatija kalcaneali totali medju (SD) kienet ta' 5.90 (3.56) cm fil-grupp ta' burosumab→burosumab u 4.07 (2.38) cm fil-grupp ta' placebo→burosumab.

Għall-punti ta' tmiem esploratorji tal-Interferenza tal-uġigh BPI, l-aġar għeja BFI u l-punteġġ globali tal-għeja BFI, ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi ta' trattament.

Istomorfometrija fl-Għadam fl-Adulti

Studju UX023-CL304

L-Istudju UX023-CL304 huwa studju ta' fergħa waħda, ta' 48 ġimgha, open-label, fuq pazjenti adulti b'XLH li sar biex jiġu evalwati l-effetti ta' burosumab fuq it-titjib tal-osteomalaċja kif iddeterminat mill-evalwazzjoni istoloġika u istomorfometrika tal-bijopsiji tal-għadam tal-krest tal-ilju. Il-pazjenti rċievew 1.0 mg/kg burosumab kull 4 ġimghat. L-analogi tal-phosphate u tal-vitamina D attiva orali ma kinux permessi matul l-istudju.

Kienu rreġistrati 14-il pazjent, u mad-dhul fl-istudju, l-età medja tal-pazjenti kienet 40 sena (medda ta' 25 sa 52 sena) u 43 % kienu rġiel. Wara 48 ġimgha ta' trattament fl-Istudju UX023-CL304, kien disponibbli bijopsiji akkoppjati minn 11-il pazjent; il-fejqa tal-osteomalaċja kien osservat fl-għaxar pazjenti kollha li setghu jiġu evalwati kif muri mit-tnaqqis fil-volum tal-osteojdi/volum tal-għadam (OV/BV - *osteoid volume/bone volume*) minn punteġġ medju (SD) ta' 26.1 % (12.4) fil-linja bażi għal 11.9 % (6.6), il-ħxuna tal-osteojdi (O.Th - *osteoid thickness*) naqqset fi 11-il pazjent li setghu jiġu evalwati minn medja (SD) ta' 17.2 (4.1) mikrometri għal 11.6 (3.1) mikrometri.

Effikaċja Klinika fil-pazjenti adulti b'Osteomalakċja kkawżata minn tumur

Burosumab ġie evalwat f'żewġ studji open-label bi grupp wiehed li rreġistraw għalihom total ta' 27 pazjent adult b'TIO. Il-phosphate orali u l-analogi attivi tal-vitamina D twaqqfu bejn 2-10 ġimghat qabel ma nbeda t-trattament b'burosumab. Il-pazjenti rċewew burosumab kull 4 ġimghat b'doża tal-bidu bbażata fuq il-piż ta' 0.3 mg/kg biex kisbu livell ta' phosphate fis-serum fl-istat sajjem ta' 2.5 sa 4.0 mg/dL [0.81 sa 1.29 mmol/L].

L-Istudju UX023T-CL201 irreġistra 14-il pazjent adult b'dijanjosi kkonfermata ta' ipofosfatimija relatata ma' FGF23 indotta minn tumur sottostanti li ma kienx jista' jinqata' kirurġikament jew li ma setax jinstab. Tmien pazjenti kienu rġiel u l-medda tal-età għall-pazjenti kollha kienet minn 33 sena sa 68 sena (medjan ta' 59.5 snin). Id-doża medja (SD) ta' burosumab kienet ta' 0.83 (0.41) mg/kg f'Ġimgha 20, 0.87 (0.49) mg/kg f'Ġimgha 48, 0.77 (0.52) mg/kg f'Ġimgha 96 u 0.67 (0.54 mg/kg) f'Ġimgha 144.

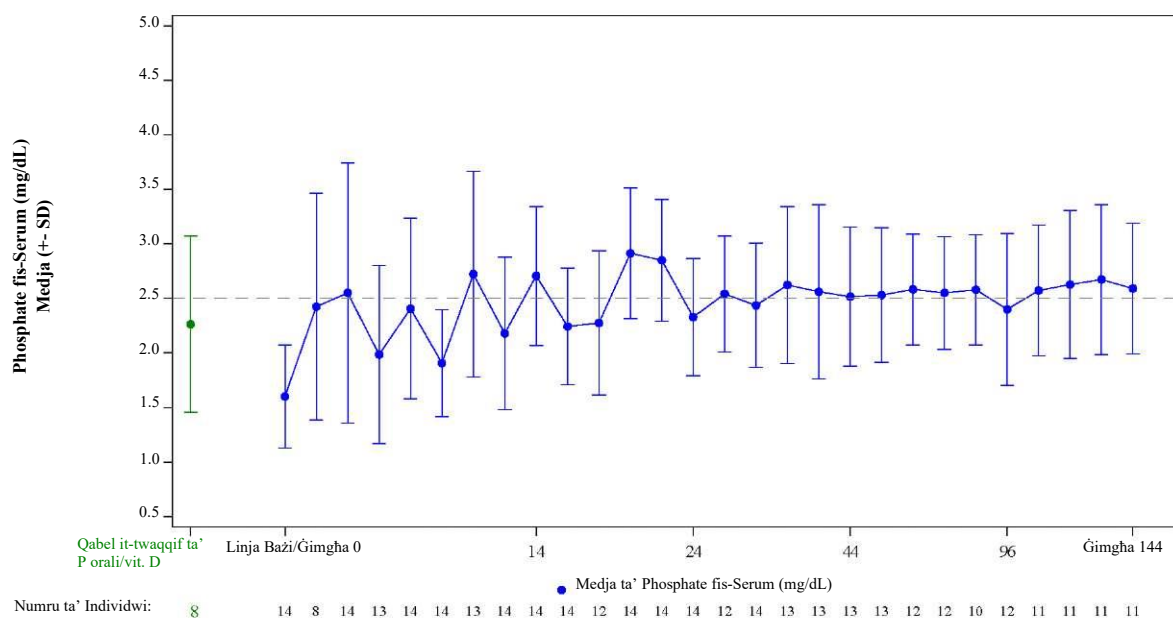
Fl-Istudju KRN23-002 irreġistraw 13-il pazjent adult mill-Ġappun u l-Korea t'Isfel b'dijanjosi kkonfermata ta' TIO. Sitt pazjenti kienu rġiel u l-medda tal-età għall-pazjenti kollha kienet minn 41 sena sa 73 sena (medjan ta' 58.0 snin). Id-doża medja (SD) ta' burosumab kienet ta' 0.91 (0.59) mg/kg f'Ġimgha 48, u 0.96 (0.70) mg/kg f'Ġimgha 88.

Phosphate fis-Serum

Fiz-żewġ studji, burosumab żied il-livelli medji ta' phosphate fis-serum u dawn baqgħu stabbli matul il-perjodu kollu tal-istudju, kif muri f'Figuri 5 u 6, rispettivament.

Figura 5: Studju UX023T-CL201 Konċentrazzjoni ta' Phosphate fis-Serum (mg/dL) (Medja ± SD)

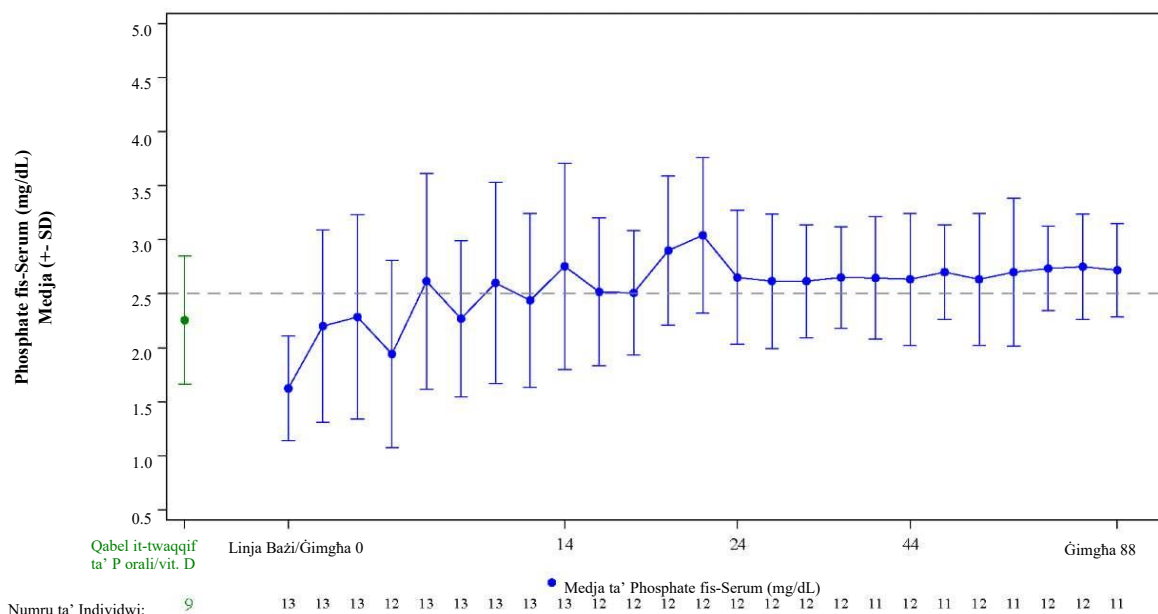
Nota: Is-sinjal bid-daxxijiet fil-figura jindika l-limitu l-aktar baxx tal-medda ta' referenza ta' phosphate fis-serum, 2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)



*Qabel it-twaqqif tal-phosphate orali/vitamina D; dawn il-valuri ttiehdu qabel ir-reġistrazzjoni fl-istudju

Figura 6: Studju KRN23-002 Konċentrazzjoni ta' Phosphate fis-Serum (mg/dL) (Medja ± SD)

Nota: Is-sinjal bid-daxxijiet fil-figura jindika l-limitu l-aktar baxx tal-medda ta' referenza ta' phosphate fis-serum, 2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)



*Qabel it-twaqqif tal-phosphate orali/vitamina D; dawn il-valuri ttejhdu qabel ir-registrazzjoni fl-istudju

Fl-Istudju UX023T-CL201, il-proporzjon ta' TmP/GFR żdied f'dawn il-pazjenti minn medja (SD) ta' 1.12 (0.54) mg/dL [0.36 (0.17) mmol/L] fil-linja bażi għal 2.12 (0.64) mg/dL [0.68 (0.21) mmol/L] f'Gimgha 48 u baqa' stabbli sa Gimgha 144. Fi Studju KRN23-002, il-proporzjon ta' TmP/GFR żdied minn medja (SD) ta' 1.15 (0.43) mg/dL [0.46 (0.17) mmol/L] fil-linja bażi għal 2.30 (0.48) mg/dL [0.92 (0.19) mmol/L] f'Gimgha 48.

Istomorfometrija tal-Għadam

Fl-Istudju UX023T-CL201, 11-il pazjent kellhom bijopsiji akkoppjati tal-għadam; il-bidliet kienu evalwati wara 48 ġimgha ta' trattament. Il-parametri tal-istomorfologija huma ppreżentati hawn taħt f'Tabella 8 bħala kejl medju tal-grupp dil-linja bażi u f'ġimgha 48, segwit mill-medja tal-bidliet relattivi fil-kejl individwalizzati.

Tabella 8: Bidliet fil-parametri tal-istomorfologija fl-Istudju UX023T-CL201

Parametru	Punteġġ medju (SD) tal-grupp		Bidla perċentwali fil-valuri medji tal-grupp
	Linja bażi	Ġimgha 48	
OV/BV (%)	17.6 (19.5)	12.1 (15.4)	-31.3
OS/BS (%)	56.8 (31.0)	56.6 (26.3)	-0.004
O.Th (µm)	16.5 (12.0)	11.3 (9.2)	-31.5

Evalwazzjoni Radjografika

Scans tal-għadam tal-ġisem shih ittikkettati b'^{99m}technetium u sħarriġ tal-iskelettru bl-x-ray twettqu fil-linja bażi u wara t-trattament sa Ġimgha 144 biex jiġi evalwat in-numru ta' għadam miksuri u psewdomiksuri. Tnaqqis fl-għadam miksuri u psewdomiksuri ġie osservat kemm fl-iscans tal-għadam kif ukoll fl-x-rays.

Pazjenti pedjatriċi b'TIO

Ma saru l-ebda provi kliniċi b'burosumab f'pazjenti pedjatriċi ta' kwalunkwe età b'TIO. Il-pożologija ta' burosumab f'pazjenti pedjatriċi b'TIO ġiet iddeterminata bl-immudellar u s-simulazzjoni tal-farmakokinetika (ara sezzjoni 5.2).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'buromsumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' Osteomalakja kkawżata minn Tumur. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-assorbiment ta' buromsumab minn siti tal-injezzjoni taħt il-ġilda fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmi hu kważi komplet. Wara l-ġħoti taħt il-ġilda, iż-żmien medjan biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum (T_{max}) ta' buromsumab hu ta' madwar 7-13 ijiem. L-oġġla konċentrazzjoni fis-serum (C_{max}) u l-erja taħt il-kurva tal-ħin-konċentrazzjoni (AUC) ta' buromsumab fis-serum hu proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 0.1-2.0 mg/kg.

Distribuzzjoni

F'pazjenti b'XLH, il-volum osservat tad-distribuzzjoni ta' buromsumab iqarreb il-volum tal-plażma, li jissuġġerixxi distribuzzjoni extravaskulari limitata.

Bijotrasformazzjoni

Buromsumab hu magħmul biss minn amino acids u karboidrati bħala immunoglobulina nattiva, u x'aktarx ma jiġix eliminat permezz ta' mekkaniżmi metabolici epatici. Il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni tiegħu huma mistennija li jsegu l-passaġġi tat-tneħħija tal-immunoglobulina, li tirriżulta fid-degradazzjoni ta' peptides żgħar u amino acids individwali.

Eliminazzjoni

Minhabba d-daqs molekulari tiegħu, buromsumab mhux mistenni li jitneħħa direttament. It-tneħħija ta' buromsumab hi dipendenti fuq il-piż tal-ġisem u huwa stmat li hi 0.290 L/jum u 0.136 L/jum f'pazjent adult (70 kg) u f'pazjent pedjatriku (30 kg) tipiku b'XLH, rispettivament, b'half-life tad-dispożizzjoni korrispondenti ($t_{1/2}$) fis-serum li tvarja bejn wieħed u ieħor minn 16 sa 19-il jum. Minhabba l-istimi ta' $t_{1/2}$, il-ħin stmat biex jintlaħaq il-livell kostanti ta' esponimenti fl-istat fiss kien ta' madwar 67 jum. Wara l-ġħoti ta' dozi multipli lil individwi pedjatriki, il-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi fis-serum osservati laħqu plateau sa 8 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Buromsumab juri farmakokinetika ta' li ma tvarjax maż-żmien li hi lineari mad-doża fuq il-medda tad-doża taħt il-ġilda doża ta' 0.1 sa 2.0 mg/kg.

Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(-i)/farmakodinamika(-i)

Bir-rotta ta' ġħoti taħt il-ġilda, f'individwi b'XLH u TIO, relazzjoni diretta PK-PD bejn il-konċentrazzjonijiet ta' buromsumab fis-serum u żidiet fil-konċentrazzjoni tal-phosphate fis-serum, huma osservati u deskritti tajjeb b' mudell E_{max}/EC_{50} . Il-konċentrazzjonijiet tal-buromsumab u tal-phosphate fis-serum kif ukoll it-TmP/GFR, żdiedu u naqsu b'mod parallel, u laħqu livelli massimi bejn wieħed u ieħor fl-istess punt ta' żmien wara kull doża, u dan jappoġġja relazzjoni PK-PD diretta. L-AUC għall-bidla mil-linja bażi tal-phosphate fis-serum, TmP/GFR u $1,25(OH)_2D$, żdiedu b'mod lineari maż-żieda fl-AUC ta' buromsumab.

PK/PD pedjatrika

Ma giet osservata l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika jew fil-farmakodinamika ta' pazjenti pedjatriki meta mqabbla mal-PK/PD fil-popolazzjoni adulta. It-tneħħija ta' buromsumab u l-volum tad-distribuzzjoni jiddependu fuq il-piż tal-ġisem.

Pazjenti pedjatriċi b'TIO

Id-doża tal-bidu ta' burosumab għal pazjenti pedjatriċi b'TIO hija bbażata fuq mudellar u simulazzjonijiet PK/PD tal-popolazzjoni li jindikaw li doża tal-bidu ta' 0.4 mg/kg kull ġimagħtejn għal tfal ta' bejn 1-12-il sena u 0.3 mg/kg kull ġimagħtejn għal adolexxenti ta' 13-17-il sena hija mbassra li tirriżulta f'li proporzjon ta' pazjenti pedjatriċi b'TIO jilhqg livelli normali ta' phosphate fis-serum. Dawn jistgħu jiġu ttitrati sa massimu ta' 2.0 mg/kg kull ġimagħtejn (l-ogħla doża simulata).

Popolazzjonijiet Speċjali

L-analiżi tal-PK fil-popolazzjoni bl-użu ta' dejta minn individwi pedjatriċi u adulti li għandhom XLH u individwi adulti b'TIO indikaw li l-età, is-sess, ir-razza, l-etniċità, l-albumina fis-serum fil-linja bażi, l-alkaline phosphate fis-serum fil-linja bażi, l-alanine aminotransferase fil-linja bażi, u t-tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi ≥ 49.9 mL/min, ma kinux bassara sinifikanti tal-PK ta' burosumab. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, il-karatteristiċi tal-PK ta' burosumab kienu simili bejn pazjenti b'XLH u TIO.

L-Effett ta' Wara l-Ikel fuq il-Phosphate u l-Kalċju fis-Serum

L-effett ta' burosumab fuq il-livelli ta' phosphate fis-serum u l-kalċju wara l-ikel ġie investigat f'żewġ sotto-studji (Studju UX023-CL301 u UX023-CL303); 13-il pazjent pedjatriku (età ta' > 3 snin) u 26 pazjent adult (età ta' 24-65 sena). Il-phosphate u l-kalċju fis-serum kienu mkejla fit-tmien tal-intervall tat-trattament f'pazjenti pedjatriċi u f'nofs l-intervall fl-adulti. Il-kampjuni tad-demmi ittiehdu wara perjodu ta' sawm, u għal darb'ohra 1-2 siegħa wara ikla standardizzata.

It-trattament b'burosumab ma kkawżax kambjamenti ta' wara l-ikel oghla mil-limitu ta' fuq tan-normal aġġustati għall-età fil-phosphate fis-serum jew fil-kalċju fis-serum fi kwalunkwe individwu pedjatriku jew adult fis-sotto-studji.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ġew osservati reazzjonijiet avversi fi studji mhux kliniċi b'annimali normali f'esponimenti li rriżultaw fil-koncentrazzjoni tal-phosphate fis-serum li kienet akbar mil-limiti normali. Dawn l-effetti kienu konsistenti ma' rispons esagerat għall-inibizzjoni ta' livelli normali ta' FGF23, li rriżultaw f'żieda suprafizjoloġika fil-phosphate fis-serum lil hinn mil-limitu ta' fuq tan-normal.

Studji fil-fniek u f'xadini cynomolgus adulti u żgħar, urew żidiet tal-phosphate fis-serum u $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ li jiddependu mid-doża li jikkonfermaw l-azzjonijiet farmakoloġiċi ta' burosumab f'dawn l-ispeċi. Mineralizzazzjoni ektopika ta' tessuti u organi multipli (eż. kliewi, qalb, pulmon, u aorta), u l-konsegwenzi sekondarji assoċjati (eż. nefrokalcinozi) f'ċerti każijiet, minhabba iperfosfatimija, ġew osservati f'annimali normali b'doži ta' burosumab li rriżultaw f'koncentrazzjonijiet ta' phosphate fis-serum fl-annimali li kienu aktar minn madwar 8 mg/dL (2.6 mmol/L). F'mudell *murine* ta' XLH, ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mineralizzazzjoni ektopika f'livelli ekwivalenti tal-phosphate fis-serum, li jissuggerixxi li r-riskju tal-mineralizzazzjoni hu inqas fil-preżenza ta' FGF23 eċċessiv.

Effetti fuq l-għadam li ġew osservati f'xadini adulti u żgħar kienu jinkludu bidliet fil-markaturi tal-metaboliżmu tal-għadam, żidiet fil-ħxuna u d-densità tal-għadam kortikali, zieda fid-densità tal-għadam totali, u t-tħaxxin tal-għadam twil. Dawn il-bidliet kienu konsegwenza ta' livelli ta' phosphate fis-serum oghla min-normal, li ziedu t-*turnover* tal-għadam u wasslu wkoll għal iperostożi tal-*periosteum* u tnaqqis fis-saħħa tal-għadam f'annimali adulti, iżda mhux f'annimali żgħar bid-doži ttestjati. Burosumab ma ppromwovixx żvilupp anormali tal-għadam, billi ma ġie osservat l-ebda tibdil fit-tul u fis-saħħa tal-femur f'annimali żgħar. Il-bidliet fl-għadam kienu konsistenti mal-farmakoloġija ta' burosumab, u mar-rwol tal-phosphate fil-mineralizzazzjoni, il-metaboliżmu u t-*turnover* tal-għadam.

Fl-istudji dwar it-tossikoloġija b'doži ripetuti li damu sa 40 ġimgħa f'xadini cynomolgus, ġiet osservata mineralizzazzjoni tar-*rete testis/seminiferous tubules* f'xadini rġiel; madankollu, ma ġew

osservati l-ebda bidliet fl-analiżi tal-isperma. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq l-organi riproduttivi tan-nisa f'dawn l-istudji.

Fl-istudju dwar tossikoloġija riproduttiva u tal-iżvilupp li twettaq f'xadini cynomolgus tqal, ġiet osservata mineralizzazzjoni moderata tal-plaċenta f'annimali tqal li ngħataw 30 mg/kg ta' burosumab, u seħħet f'annimali bl-ogħla konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum aktar minn madwar 8 mg/dL (2.6 mmol/L). It-taqsir tal-perjodu ta' ġestazzjoni u żieda assoċjata fl-inċidenza ta' twelid prematuri, ġew osservati f'xadini tqal b'dożi ta' ≥ 0.3 mg/kg, li jikkorrispondu għal esponimenti ta' burosumab li huma ≥ 0.875 sa 1.39 darbiet tal-livelli kliniċi antiċipati. Burosumab instab fis-serum minn feti, u dan jindika li burosumab ġie ttrasportat mill-plaċenta għall-fetu. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi. Ma ġietx osservata mineralizzazzjoni ektopika fil-feti jew frieħ, u burosumab ma affettwax it-tkabbir ta' qabel u wara t-twelid, li jinkludi l-abbiltà tas-sopravivenza tal-frieħ.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, ġiet osservata mineralizzazzjoni ektopika f'annimali normali, l-aktar spiss fil-kliwi, li ngħataw burosumab b'dożi li rriżultaw f'konċentrazzjonijiet ta' phosphate fis-serum li kienu akbar minn 8 mg/dL (2.6 mmol/L). Ma ġew osservati l-ebda aggravamenti, la ġodda u lanqas klinikament sinifikanti, ta' nefrokalcinożi u lanqas ta' mineralizzazzjoni ektopika, fil-provi kliniċi ta' pazjenti b'XLH ittrattati bi burosumab sabiex jintlaħqu livelli normali ta' phosphate fis-serum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
D-sorbitol (E 420)
Polysorbate 80 (E 433)
L-methionine
Hydrochloric acid, 10 % (għal agġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

CRYSVITA soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 48 siegħa f'temperatura ta' 25°C meta tkun protetta mid-dawl.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinjiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużah.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

CRYSVITA soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjetti

Kunjett ta' ħġieġ ċar b'tapp tal-gomma tal-butyl, u sigill tal-aluminju.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

CRYSVITA soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

Siringa tal-ħġieġ trasparenti tat-tip I b'labra tal-azzar li ma jissaddadx imwaħħla magħha. Is-siringa hija magħluqa bi protezzjoni tal-labra riġida magħmula mill-polypropylene u l-elastomer u tapp tal-plaġer tal-lastku tat-tip bromobutyl laminat bil-fluoropolymer.

Il-qawwiet differenti tal-prodott mediċinali jistgħu jiġu identifikati permezz ta' lasta tal-plaġer ta' kulur differenti:

10 mg (blu), 20 mg (ħamra), u 30 mg (ħadra).

Daqs tal-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

CRYSVITA soluzzjoni għall-injezzjoni f' kunjetti

Kull kunjett hu biex jintuża darba biss.

Icċaqlaqx il-kunjett bis-saħħa qabel l-użu.

Qabel tingħata, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Il-likwidu għandu jkun minn ċar sa ftiit opalexxenti, bla kulur sa lewn isfar/kannella ċar. Jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, tkun tilfet il-kulur jew ikun fiha l-frak, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża.

Wara li l-kunjett ikun tneħħa mill-frigġ, għandu jithalla jilhaq it-temperatura tal-kamra billi jithalla għal 30 minuta qabel ma jiġi injettat burosumab.

Burosumab għandu jingħata bl-użu tat-teknika aseptika u permezz ta' siringi u labar tal-injezzjoni sterili li jintremew wara li jintużaw.

CRYSVITA soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

Qabel tingħata, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment. Il-likwidu għandu jkun minn ċar sa ftiit opalexxenti, bla kulur sa lewn isfar/kannella ċar. Jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, tkun tilfet il-kulur jew ikun fiha l-frak, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża.

Wara li s-siringa mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ, għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra billi tithalla għal 45 minuta qabel ma jiġi injettat burosumab.

Fi tmiem dan il-fuljett ta' tagħrif tista' ssib istruzzjonijiet komprensivi għall-ghoti taht il-ġilda ta' burosumab f' siringa mimlija għal-lest.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Frar 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Frar 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
IL-ĠERMANJA

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**10 mg KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
burosumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 10 mg ta' burosumab f'1 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbate 80 (E 433), L-methionine, hydrochloric acid, 10 %, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.
Jintuża darba biss.
Iċċaqlaqx bis-saħħa qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1262/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRYSVITA 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

10 mg KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

CRYSVITA 10 mg injezzjoni
burosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**20 mg KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
burosumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 20 mg ta' burosumab f'1 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbate 80 (E 433), L-methionine, hydrochloric acid, 10 %, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.
Jintuża darba biss.
Iċċaqlaqx bis-saħħa qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1262/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRYSVITA 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

20 mg KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

CRYSVITA 20 mg injezzjoni
burosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**30 mg KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
burosumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 30 mg ta' burosumab f'1 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbate 80 (E 433), L-methionine, hydrochloric acid, 10 %, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.
Jintuża darba biss.
Iċċaqlaqx bis-saħħa qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1262/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRYSVITA 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

30 mg KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

CRYSVITA 30 mg injezzjoni
burosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHAL 10 mg SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
burosumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 10 mg ta' burosumab f' 0.33 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbate 80 (E 433), L-methionine, hydrochloric acid, 10 %, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 siringa mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.
Jintuża darba biss.
Iċċaqlaqx bis-saħħa qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1262/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRYSVITA 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

10 mg SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

CRYSVITA 10 mg injezzjoni
burosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.33 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA GHAL 20 mg SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
burosumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 20 mg ta' burosumab f' 0.67 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbate 80 (E 433), L-methionine, hydrochloric acid, 10 %, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 siringa mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.
Jintuża darba biss.
Iċċaqlaqx bis-saħħa qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1262/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRYSVITA 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

20 mg SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

CRYSVITA 20 mg injezzjoni
burosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.67 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHAL 30 mg SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
burosumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 mg ta' burosumab f' 1 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbate 80 (E 433), L-methionine, hydrochloric acid, 10 %, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 siringa mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.
Jintuża darba biss.
Iċċaqlaqx bis-saħħa qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1262/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRYSVITA 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

30 mg SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

CRYSVITA 30 mg injezzjoni
burosumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

burosumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum CRYSVITA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża CRYSVITA
3. Kif għandek tuża CRYSVITA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CRYSVITA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CRYSVITA u għalxiex jintuża

X'inhum CRYSVITA

CRYSVITA fih is-sustanza attiva burosumab. Din hi tip ta' medicina msejja antikorp monoklonali uman.

Għalxiex jintuża CRYSVITA

CRYSVITA jintuża biex jittratta ipofosfatemija X-linked (XLH, X-linked hypophosphataemia). Jintuża fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena, u fl-adulti.

CRYSVITA jintuża biex jittratta Osteomalaċja kkawżata minn Tumor (TIO, *Tumour-induced Osteomalacia*) fejn it-tumor li jikkawża din il-kundizzjoni ma jkunx jista' jitneħħa jew jinstab b'suċċess, fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena u fl-adulti.

X'inhum Ipofosfatimija X-Linked (XLH)

Ipofosfatimija X-Linked (XLH) hi marda ġenetika.

- Persuni b'XLH ikollhom livelli oġhla ta' ormon imsejjaħ fattur tat-tkabbir ta' fibroblast 23 (FGF23, fibroblast growth factor 23).
- FGF23 ibaxxi l-livell ta' phosphate fid-demm.
- Il-livell baxx ta' phosphate jista':
 - iwassal għal għadam li ma jkunx jista' jibbies sew u, fi tfal u adolexxenti, li ma jkunx jista' jikber sew
 - jirriżulta f'uġiġh u ebusija fl-għadam u fil-ġogi

X'inhum Osteomalaċja kkawżata minn tumor (TIO)

- Persuni b'TIO jkollhom livelli oġhla ta' ormon imsejjaħ FGF23 li huwa prodott minn ċerti tipi ta' tumuri.
- FGF23 ibaxxi l-livell ta' phosphate fid-demm.
- Il-livell baxx ta' phosphate jista' jwassal għal trattib tal-għadam, dgħufija fil-muskoli, gheja, uġiġh fl-għadam u ksur ta' għadam.

Kif jahdem CRYSVITA

CRYSVITA jehel ma' FGF23 fid-demmm, u dan iwaqqaf lil FGF23 milli jahdem, u jżid il-livelli tal-phosphate fid-demmm, biex b'hekk ikunu jistgħu jintlaħqu livelli normali ta' phosphate.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tuża CRYSVITA

Tużax CRYSVITA:

- jekk inti allergiku għal burosumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk qed tiehu kwalunkwe supplimenti ta' phosphate jew ċerti supplimenti ta' vitamina D (li fihom hekk msejha vitamina D attiva, e.ż. calcitriol)
- jekk diġà għandek livell għoli ta' phosphate fid-demmm tiegħek ("iperfosfatimija")
- jekk għandek mard serju tal-kliwi jew insufficjenza tal-kliwi.

Reazzjonijiet allergiċi

Għandek tieqaf tiehu CRYSVITA u tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatment jekk ikollok kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin, għax jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika:

- raxx u ħakk ma' ġismek kollu
- nefha serja tal-kappell tal-ġhajnejn, tal-ħalq jew tax-xufftejn (angjoedema)
- qtugħ ta' nifs
- taħbit mghaġġel tal-qalb
- għaraq.

Tihux CRYSVITA jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tuża CRYSVITA.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Reazzjonijiet tal-ġilda

Tista' tiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda fejn tingħata l-injezzjoni; ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni. Jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu severi, għid lit-tabib tiegħek.

Testijiet u ċekkjar

It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-livelli ta' phosphate u livelli ta' calcium fid-demmm u fl-awrina tiegħek u jista' wkoll jagħmel ultrasound tal-kliwi qabel u matul it-trattament tiegħek sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' iperfosfatimija (phosphate żejjed fid-demmm), iperkalcimija (kalcju żejjed fid-demmm) u mineralizzazzjoni ektopika (akkumulazzjoni ta' calcium fit-tessuti, bħalma huma l-kliwi). Il-livell tiegħek tal-ormon tal-paratirojde fis-serum se jiġi ċċekkjat ukoll qabel u matul it-trattament tiegħek sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' iperparatirjodiżmu (ormon tal-paratirojde fid-demmm żejjed).

Tfal taht is-sena

CRYSVITA m'għandux jingħata lil tfal li jkollhom inqas minn sena, għax is-sigurtà u l-effetti tal-medicina ma ġewx studjati f'dan il-grupp ta' età.

Żamma ta' rekord

Jekk qed tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/lit-tifla tiegħek, għandek tiehu nota tad-data tal-ġhoti, l-isem tal-medicina u n-numru tal-lott (li jinsab fuq l-ippakkjar wara Lot) u żomm din l-informazzjoni f'post sigur. Kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Medicini oħra u CRYSVITA

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Tihux CRYSVITA u għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu:

- phosphates
- ċerti supplimenti ta' vitamina D (li fihom hekk msejha vitamina D attiva, e.ż. calcitriol). Hemm xi supplimenti tal-vitamina D li tista' tkompli jew tibda tuża u t-tabib tiegħek jagħtik parir dwar liem huma.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu CRYSVITA:

- jekk qed tieħu mediċini li jaħdmu bl-istess mod bħal calcium fil-ġisem (“kalċimimetiċi”). It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja l-livelli tal-kalċju tiegħek iktar mill-qrib.
- jekk inti pazjent b'TIO u daqt se tirċievi trattament għat-tumur sottostanti (jiġifieri terapija bir-radjażzjoni jew tnehhija kirurġika). F'dan il-każ, it-trattament b'CRYSVITA ma jinbediex qabel jitlesta t-trattament tat-tumur sottostanti u jekk il-livelli tal-phosphate fis-serum huma baxxi.
- jekk għandek problemi bil-glandoli tal-paratirojde tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Dan hu għaliex mhux magħruf jekk CRYSVITA hux se jaffettwa lit-tarbija.

CRYSVITA mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

Jekk inti tista' toħroġ tqila, inti trid tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (*birth control*) waqt li tkun qed tuża CRYSVITA u għal mill-inqas 14-il ġimgha wara l-aħħar doża tiegħek. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Antikorpi monoklonali bħal CRYSVITA huma magħrufa li jgħaddu fil-halib tas-sider matul l-ewwel f'it jiem wara t-twelid, iżda CRYSVITA jista' jintuża wara dan il-perjodu inizjali. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-użu ta' CRYSVITA waqt it-treddigh sabiex jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew twaqqaf l-użu ta' CRYSVITA.

Sewqan, meta tuża r-rota u thaddim ta' magni

Inti jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu thossukom storduti meta tieħdu CRYSVITA. Jekk dan iseħh jista' jkun wisq ta' periklu li tagħmel affarijiet bħal issuq vettura, tuża kwalunkwe għodda jew magna, issuq rota jew tirkeb żiemel, jew tixxabbat ma' sigar.

CRYSVITA fih is-sorbitol.

Din il-mediċina fiha 45.91 mg sorbitol f'kull kunjett li hu ekwivalenti għal 45.91 mg/mL. Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) għandek xi intolleranza għal xi tip ta' zokkor jew jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja tal-fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI), disturb ġenetiku fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti (jew ibnek/bintek) tieħu jew tingħata din il-mediċina.

CRYSVITA fih polysorbate

Din il-mediċina fiha 0.5 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett, li hija ekwivalenti għal 0.5 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla tiegħek tgħandu xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tuża CRYSVITA

CRYSVITA għandu jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda) fil-parti ta' fuq tad-driegħ, fiż-żaqq, fil-warrani jew fil-koxxa. Din il-mediċina se tingħata lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek minn fornitur tal-kura tas-saħħa. Inkella, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek. Il-professionist tal-kura tas-saħħa se jurik kif għandek tagħmel dan. L-ewwel doża mogħtija mill-pazjent lilu nnifsu wara l-bidu tal-mediċina jew wara li tinbidel id-doża għandha tingħata quddiemu. Fi tmiem dan il-fuljett tista' ssib sezzjoni b'“Istruzzjonijiet għall-Użu”

dettalġati. Dejjem segwi dawn l-istruzzjonijiet bir-reqqa meta tagħti l-injezzjoni ta' CRYSVITA lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek.

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm se jkollok bżonn CRYSVITA

Id-doża hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża korretta għalik.

Doża għal XLH u TIO

Id-doża tiegħek ta' CRYSVITA se jkollha tiġi injettata:

- kull ġimagħtejn fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena
- kull erba' ġimgħat fl-adulti

It-tabib tiegħek se jwettaq verifiki sabiex ikun żgur li inti qed tinghata d-doża korretta u jista' jibdel id-doża jew il-frekwenza tad-doża tiegħek jekk ikun hemm bżonn.

Doża massima għal pazjenti b'XLH

Id-doża massima li se tinghatalek għat-trattament ta' XLH hi ta' 90 mg.

Doża massima għall-pazjenti b'TIO

Id-doża massima li se tinghatalek għat-trattament ta' TIO:

- għal tfal li jkollhom minn sena sa 12-il sena, hija ta' 90 mg
- għal adolexxenti li jkollhom minn 13 sa 17-il sena u għall-adulti, hija ta' 180 mg

Pazjenti b'TIO

Jekk inti pazjent b'TIO li teħtieġ trattament għat-tumur sottostanti (jiġifieri terapija bir-radjazzjoni jew tneħħija kirurġika), it-trattament b'CRYSVITA se jitwaqqaf mit-tabib tiegħek. Wara li jintemm it-trattament għat-tumur, it-tabib tiegħek jagħmillek testijiet biex jiċċekkja l-livelli tal-phosphate tiegħek u jerga' jibdielek it-trattament b'CRYSVITA jekk il-livelli tal-phosphate fis-serum ikunu baxxi.

Jekk tkun inghatajt CRYSVITA aktar milli suppost

Jekk taħseb li inti tkun inghatajt iżżejjed CRYSVITA, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu doża ta' CRYSVITA

Jekk tinqabeż doża, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. Id-doża li tkun inqabżet għandha tinghata kemm jista' jkun malajr, u t-tabib tiegħek se jirrangeja mill-ġdid id-doži futuri kif suppost.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji fi tfal u fl-adolexxenti b'XLH

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 tfal u adolexxenti)

- Axxess fis-snien (infezzjoni)
- Sogħla
- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament/Rimettar
- Dardir
- Dijarea
- Stitikezza
- Taħsir tas-snien jew kavitajiet
- Raxx

- Uġiġh fil-muskoli (majalġja) u fl-idejn u fis-saqajn
- Reazzjonijiet fejn tingħata l-injezzjoni, li jistgħu jinkludu:
 - ħmura jew raxx
 - uġiġh jew ħakk
 - nefħa
 - ħruġ ta' demm jew tbengi
 Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni normalment ikun ħfief u jseħħu fi żmien jum wara l-injezzjoni, u s-soltu jmorru għall-aħjar f'madwar 1 sa 3 ijiem.
- Deni
- Livelli baxx ta' vitamina D fid-demm tiegħek

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 ifal u adolexxenti)

- Horriqija
- Żieda fl-ormon tal-paratirojde fid-demm tiegħek

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 tifel/tifla u adolexxenti)

- Livelli għoljin ta' kalċju fid-demm tiegħek

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

- Livelli għoljin ta' kalċju fl-awrina tiegħek
- Żieda tal-phosphate jew livelli għoljin tal-ormon tal-paratirojde fid-demm tiegħek

Effetti sekondarji fi tfal u fl-adolexxenti b'TIO

L-effetti sekondarji fi tfal u fl-adolexxenti mhumix magħrufa, peress li ma twettaq l-ebda studju kliniku.

Effetti sekondarji fl-adulti b'XLH u TIO

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 adulti)

- Axxess fis-sniien (infjezzjoni)
- Uġiġh ta' ras
- Sturdament
- Sindrome tar-riglejn irrikwieti (impuls qawwi irresistibbli biex iċċaqraq riglejk biex twaqqaf sensazzjonijiet strambi, ta' skumdità jew ta' uġiġh fir-riglejn, speċjalment qabel ma torqod jew matul il-lejl)
- Stitikezza
- Uġiġh fid-dar
- Spażmu fil-muskoli
- Reazzjonijiet fejn ingħatat l-injezzjoni li jistgħu jinkludu wġiġh jew nefħa.
- Livelli baxx ta' vitamina D fid-demm tiegħek

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 adult minn kull 10)

- Żieda, jew livelli għoljin, fl-ormon tal-paratirojde fid-demm tiegħek
- Livelli għoljin ta' kalċju fid-demm jew l-awrina tiegħek
- Raxx
- Horriqija
- Żieda tal-phosphate fid-demm tiegħek

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikolluk xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen CRYSVITA

Žomm CRYSVITA fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax CRYSVITA wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Žomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax CRYSVITA jekk ikun fih il-frak.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Jekk se tinjetta lilek innifsek, ara pass 5 tal-“Istruzzjonijiet għall-Użu” fi tmiem il-Fuljett ta' Tagħrif dwar ir-rimi ta' mediċini u provvisti mhux użati. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża staqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispiżjar tiegħek.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih CRYSVITA

Is-sustanza attiva hi burosumab. Kull kunjett fih jew 10, 20 jew 30 mg ta' burosumab.

Is-sustanzi mhux attiva l-oħra huma L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbate 80 (E 433), L-methionine, 10 %, hydrochloric acid, u u ilma għall-injezzjonijiet. (Ara “CRYSVITA fih is-sorbitol” f'sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni).

Kif jidher CRYSVITA u l-kontenut tal-pakkett

CRYSVITA jiġi bħala soluzzjoni għall-injezzjoni ċara sa ftiit opalexxenti, bla kulur sa lewn isfar/kannella ċar, f'kunjett żgħir tal-ħġieġ. Kull pakkett fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

L-Olanda

medinfo@kyowakirin.com

Manifattur

allpharmed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Il-Ġermanja

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

ISTRUZZJONIJIET GHALL-UŻU

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu bir-reqqa qabel ma tuża CRYSVITA:

- Għandek tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss jekk it-tabib tiegħek qallek biex tagħmel dan.
- Għandek tinjetta lilek innifsek biss wara li tkun ingħatajt it-taħriġ xieraq. L-ewwel doża mogħtija lilek innifsek wara l-bidu tal-medicina jew wara li tinbidel id-doża għandha tingħata quddiem fornitur tal-kura tas-saħħa.
- Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier (il-fornitur tal-kura tas-saħħa) tiegħek. Iċċekkja mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ikollok xi dubju.
- It-tabib tiegħek se jippreskrivilek id-doża korretta. Id-doża tiegħek titkejjel f'milligrammi (mg). CRYSVITA huwa disponibbli fi tliet kunjetti ta' qawwiet tad-doża differenti: 10 mg, 20 mg, u 30 mg. Kull kunjett għandu jintuża darba biss. Dejjem uża kunjett ta' CRYSVITA ġdid għal kull injezzjoni, ara l-pass 5 dwar kif għandek tarmi l-kunjetti u l-provvisti l-oħra li tkun użajt.
- Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jgħidlek kemm għandek tagħti CRYSVITA lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek. Inti jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tingħataw aktar minn kunjett wieħed biex tiksbu d-doża korretta.
- Jekk il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jgħidlek li hija meħtieġa aktar minn injezzjoni waħda biex tingħata d-doża meħtieġa tiegħek, trid tirrepeti l-Passi 2-5 li ġejjin għal kull injezzjoni. Uża provvisti godda u sit differenti fil-ġisem għal kull injezzjoni.
- Uża biss is-siringa u l-labar ipprovduti jew preskritti mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek biex tagħti l-injezzjoni.
 - Dejjem uża l-labra l-kbira biex tiġbed il-likwidu u tinsiex tibdel għal-labra ż-żgħira biex tinjetta l-likwidu.
 - L-użu ta' siringa jew labra hażina jista' jwassal għal żball fid-doża tiegħek jew li l-injezzjoni twegġa' iżjed.
- Meta tagħti CRYSVITA lil tifel/tifla żgħir(a), jaf issibha ta' għajjnuna li jkollok persuna oħra hdejk għall-appoġġ.
- Tużax CRYSVITA jekk il-pazjent huwa allergiku għal kwalunkwe wieħed mill-ingredjenti ta' din il-medicina. Ieqaf uża CRYSVITA jekk ikollok reazzjoni allergika matul jew wara l-injezzjoni u kkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek immedjatament. Ara sezzjoni 2 tal-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

Pass 1. Iġbor u Spezzjona l-Provvisti

Nehhi l-kunjetti ta' CRYSVITA li għandek bżonn mill-frigġ.

Iċċekkja l-qawwa fuq it-tikketta ta' kull kunjett.

Aċċerta ruhek li għandek in-numru korrett ta' kunjetti biex jaqbel mad-doża f'mg kif avżat mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Jekk ikollok xi dubju, itlob il-parir tal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Ħalli l-kunjetti jishnu għat-temperatura tal-kamra għal 30 minuta. Issaħħanx il-kunjetti bl-ebda mod ieħor, bħal bil-mishun jew fil-microwave. Tpoġġix il-kunjetti f'dawl tax-xemx dirett.

Ħu nota tad-data tal-ġhoti, l-isem tal-medicina u n-numru tal-lott (li jinsab fuq l-ippakkjar wara Lot) u żomm din l-informazzjoni f'post sigur.

Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi (muriġa wara JIS) fuq it-tikketta tal-kunjett.

Spezzjona l-likwidu fil-kunjett. Thawdux.

Tużax il-kunjett jekk:

- tkun għaddiet id-data ta' skadenza tiegħu
- il-kulur ma jkunx kif suppost, jew il-likwidu jkun imċajpar jew ikun fi xi frak. Il-likwidu ta' CRYSVITA għandu jkun minn ċar sa ftit opalexxenti, bla kulur sa lewn isfar/kannella ċar.



Poġġi l-affarijiet kollha li se jkollok bżonn fuq wiċċ ċatt u nadif. Għal kull injezzjoni se jkollok bżonn:

- A. Kunjett ta' CRYSVITA għall-injezzjoni
- B. Siringa waħda bil-planger
- C. Labra ta' siringa kbira waħda biex tiġbed CRYSVITA
- D. Labra ta' siringa żgħira waħda biex tinjetta CRYSVITA
- E. Wipes bl-alkohol
- F. Kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu
- G. Stikk (jekk meħtieġa)
- H. Garża jew tajjara

Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ma jkollokx dawn il-provvisti.

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jispjegalek l-użu tal-labar differenti.

Il-labra l-kbira tintuża biex tiġbed CRYSVITA mill-kunjett.

Il-labra ż-żgħira tintuża biex tinjetta CRYSVITA.

Jekk ikollok xi dubju, itlob il-parir tal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek qabel l-użu.

Tużax affarijiet li għandhom biċċiet neqsin jew li b'xi mod għandhom il-ħsara.

Tnehhix l-għotjien mil-labar qabel ma tkun lest(a) biex tużahom.

Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma qabel ma tgħaddi għal Pass 2.

Pass 2. Iġbed CRYSVITA u Pprepara l-Injezzjoni

Nehhi l-għatu tas-sigill mill-kunjett biex tikxef it-tapp tal-lastku.

Naddaf it-tapp tal-lastku b'wipe bl-alkohol u hallih jinxf. Tmissx it-tapp tal-lastku wara li tnaddfu.



Aghżel il-labra **l-kbira** u nehhiha mill-pakkett sterili imma tnehhix l-għatu li jgħatti l-labra.

Biex tqabbad il-labra mas-siringa, zomm il-labra **l-kbira** mill-għatu protettiv f'id waħda u s-siringa mill-bettija fl-id l-oħra.

Skont il-provvisti li ngħatajt:

- se jkollok timbotta l-labra 'l isfel u ddawwarha skont l-arloġġ għal fuq is-siringa sakemm tkun issikkata
- **jew** timbotta l-labra 'l isfel sakemm tehel sew. Tmissx il-labra nnifisha jew it-tarf tas-siringa fejn tehel il-labra.

Ladarba l-labra tkun imwahnha sew, zomm is-siringa mill-bettija bil-labra thares 'il fuq.

Nehhi l-għatu tal-labra billi tiġbdu dritt 'il barra.

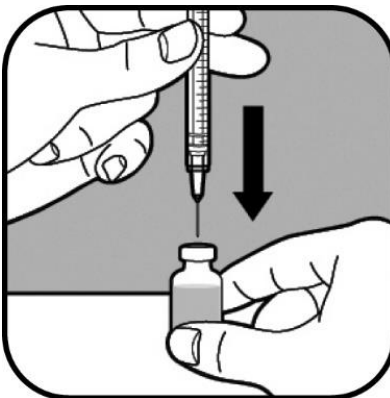
Tarmix l-għatu tal-labra.

Tmissx il-labra u thallix lil-labra tmiss ma' kwalunkwe wiċċ ladarba jkun tneħħa l-ġhatu. Tużax is-siringa jekk twaqqagħha wara li tkun neħħajt l-ġhatu jew jekk il-labra tidher bil-ħsara.



Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jgħidlek kemm trid tinjetta likwidu. Normalment dan ikun 1 mL għal kull injezzjoni. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jurik liema marka għandek tuża jekk ikollok bżonn tinjetta inqas minn 1 mL. Dejjem uża l-marka li taqbel mad-doża tiegħek. Jekk ikollok xi dubju, itlob il-parir tal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek qabel l-użu.

Igħbed il-plaġer tas-siringa sakemm it-tarf tal-plaġer jallinja mal-marka li taqbel mad-doża tiegħek. Dan jimla s-siringa bl-arja.

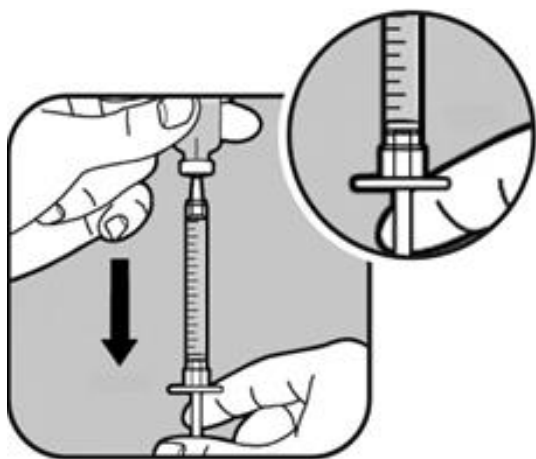


Żomm il-kunjett fuq wiċċ ċatt. Bil-mod dahħal is-siringa l-kbira minn ġot-tapp tal-lastku u għal ġol-kunjett. Thallix il-ponta tal-labra tmiss mal-likwidu fil-kunjett. Jekk il-ponta tal-labra tmiss mal-likwidu, igħbed il-labra bil-mod sakemm ma tibqax tmiss mal-likwidu.

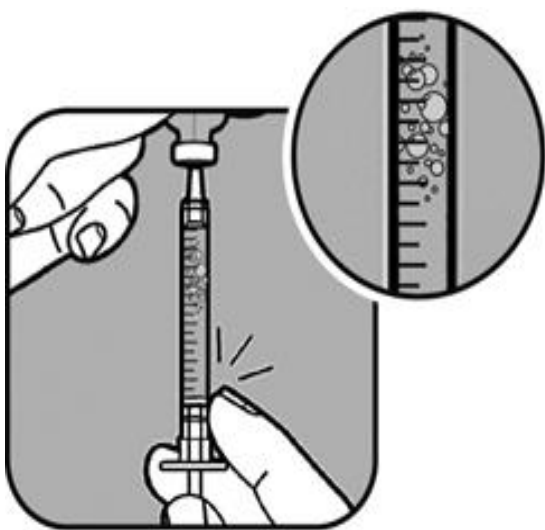
Bil-mod imbotta l-plaġer fis-siringa. Dan jimbotta l-arja mis-siringa għal ġol-kunjett.



Żomm il-labra fil-kunjett u dawwar il-kunjett rasu 'l isfel. Kun ċert li l-ponta tal-labra tkun fil-qiegħ tal-likwidu.



Bil-mod iġbed il-plaġer biex timla s-siringa sakemm it-tarf tal-plaġer jallinja mal-marka li taqbel mad-doża tiegħek. Żomm il-ponta tal-labra fil-likwidu f'kull mument.



Iċċekkja l-likwidu fis-siringa għal bżieżaq tal-arja.

Jekk tara xi bżieżaq,

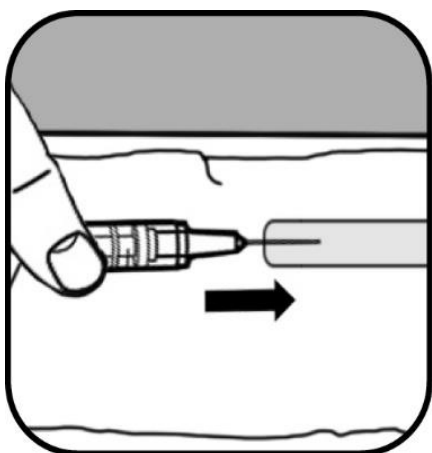
- żomm is-siringa dritta filwaqt li tħalli l-labra fil-kunnett,
- bil-mod taptap fuq il-bettija b'subgħajk biex tmexxi l-bżieżaq tal-arja,
- meta l-bżieżaq tal-arja jkunu fil-wiċċ, bil-mod imbotta l-plaġer biex timbotta l-bżieżaq tal-arja 'l barra.

Erga' ċċekkja d-doża tiegħek mal-marki fuq is-siringa.

Jekk ikun hemm bżonn, iġbed ftit iżjed likwidu biex tallinja mal-marka li taqbel mad-doża tiegħek.

Erga' ċċekkja għall-bżieżaq u rrepeti l-proċess jekk meħtieġ.

Meta ma jkunx hemm bżieżaq fis-siringa, iġbed is-siringa u l-labra dritt 'il barra mill-kunnett.



Nehhi l-labra l-kbira mis-siringa.

- Biex tagħmel dan, aqbad l-għatu tal-labra l-kbira u poġġih fuq wiċċ ċatt.
- B'id waħda, żerżaq il-labra l-kbira fuq l-għatu u għolliha biex tgħatti l-labra mingħajr ma tuża idek l-oħra halli tevita li twegġa'. Imbagħad uża l-id l-oħra tiegħek biex tqabbad l-għatu u kklikkja f'postu.
- Skont il-provvisti tiegħek, se jkollok:
 - iddawwar il-labra l-kbira bl-għatu kontra l-arloġġ biex tneħhiha mis-siringa
 - jew tiġbed il-labra l-kbira bl-għatu dritt 'il barra mis-siringa u tpoġġiha fil-kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu.

Aghżel il-labra ż-żgħira u neħhiha mill-pakkett sterili imma tneħhix l-għatu li jgħatti l-labra.

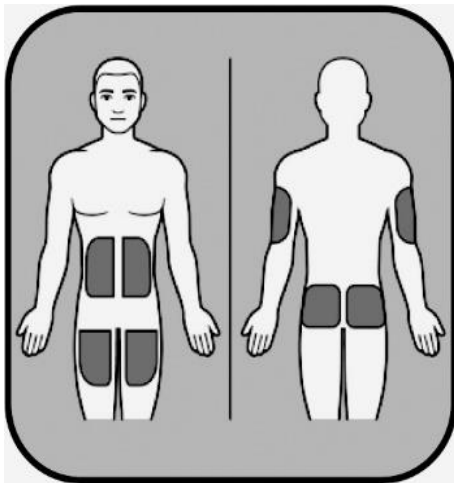
Biex tqabbad il-labra mas-siringa, zomm il-labra ż-żghira mill-ghatu protettiv f'id wahda u s-siringa mill-bettija fl-id l-oħra.

Skont il-provvisti li nghatajt,

- se jkollok timbotta l-labra 'l isfel u ddawwarha skont l-arloġġ għal fuq is-siringa sakemm tkun issikkata
- jew timbotta l-labra 'l isfel sakemm tehel sew.

Tmissx il-labra nnifisha jew it-tarf tas-siringa fejn tehel il-labra.

Pass 3. Ipprepara s-Sit tal-Injezzjoni



L-injezzjoni trid tinghata fis-saff tax-xaħam eżatt taħt il-ġilda. Se jkollok tagħzel sit għall-injezzjoni. Jekk se tagħti l-injezzjoni lilek innifsek, il-postijiet xierqa huma:

- il-parti tal-istonku, in-naħa ta' fuq tal-koxox

Jekk se tagħti l-injezzjoni lil xi ħadd ieħor, il-postijiet xierqa huma:

- il-parti tal-istonku, in-naħa ta' fuq tal-koxox, in-naħa ta' barra tan-naħa ta' fuq tad-dirġajn, il-warrani

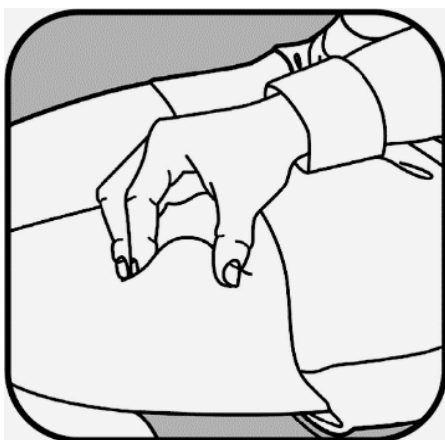
Tinjettax:

- parti li hija misluħa, ħamra, imbenġla jew fejn il-ġilda hija maqsuma
- parti li għandha marki tat-tiġbid tal-ġilda (stretch marks) jew ċikatriċi (inkluż ħruq)
- direttament f'għazza, jew f'parti madwar għazza

Jekk se tagħti aktar minn injezzjoni waħda, uża sit differenti għal kull injezzjoni. Naddaf kull sit tal-injezzjoni b'wipe bl-alkoħol ġdida u halli l-ġilda tinxf.

CRYSVITA għandu jiġi injettat f'ġilda xotta nadifa.

Pass 4. Injetta CRYSVITA



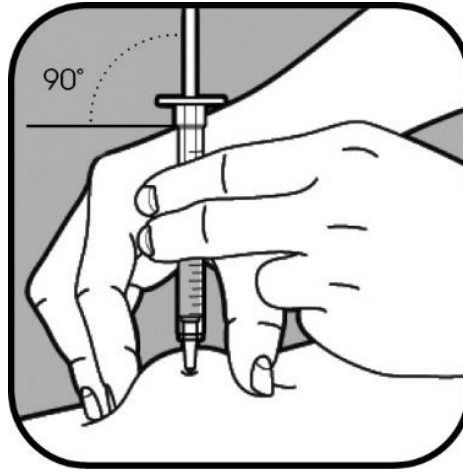
Nehhi l-ghatu tal-labra ż-żghira billi tiġbdu dritt 'il barra.

Oqros il-ġilda b'mod sod bejn sebgħek il-kbir u s-swaba' l-oħra, biex toħloq zona wiesgħa madwar 5 cm.

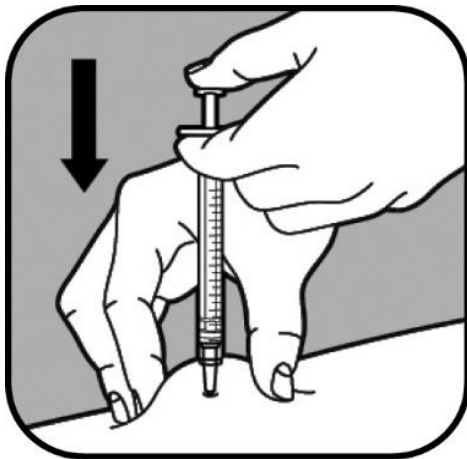
Żomm is-siringa bejn sebgħek il-kbir u l-werrej tal-id dominanti tiegħek.

Il-labra għandha tiddaħhal fil-ġilda f'angolu ta' 45° jew f'angolu ta' 90°.

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jurik liema angolu għandek tuża.

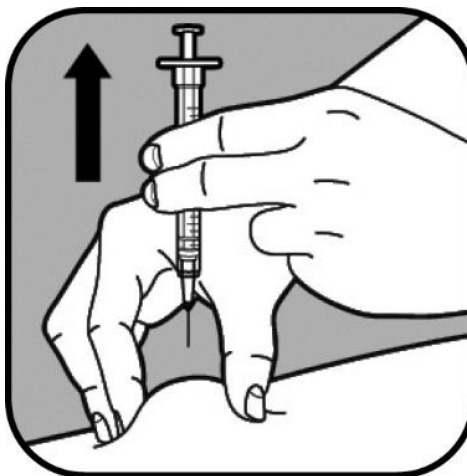


Uża moviment rapidu qisek qed twaddab dart biex iddahhal il-labra fil-ġilda maqrusa. Timbottax il-plaġer waqt li tkun qed iddahhal il-labra.



Meta l-labra tkun imdahhla, iċċaqlaqhiex.

Ibqa' oqros il-ġilda.
Bil-mod imbotta l-plaġer fis-siringa, għal sa 30 sekonda, sakemm is-siringa tkun vojta.



Wara li tkun tajt id-doża shiha, nehhi l-injezzjoni billi tiġbed is-siringa 'l barra bil-mod.

Itlaq il-ġilda maqrusa.
Aghfas is-sit tal-injezzjoni b'tajjar jew garża għal ftit sekondi biex twaqqaf il-hruġ tad-demm. Applika stikk jekk ikun hemm bżonn.

Togħroxx is-sit tal-injezzjoni.

Biex tevita li twegġa', terġax tpoġġi l-ġhatu fuq il-labra ż-żgħira. Poġġi l-labra minghajr l-ġhatu fil-kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu.

Pass 5. Wara kull injezzjoni

Poġġi l-labar, l-ġhotjien u s-siringi użati fil-kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu. Il-kunjetti għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali. Tarmix il-labar jew is-siringi mal-iskart domestiku. Iżżommx il-kunjetti li jkun għad fihom il-medicina li tifdal għall-użu fil-futur jew tgħaddihom lil haddieħor

Meta l-kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu jkun kwazi mimli, trid issegwi l-linji gwida lokali tiegħek biex titlob kontenitur ġdid u biex tarmih kif suppost.

Ftakar: Jekk se tagħti aktar minn injezzjoni waħda, irrepeti l-passi 2-5 għal kull injezzjoni. Uża provvisti ġodda għal kull injezzjoni.

Hu nota tad-data tal-injezzjoni u tal-partijiet kollha fejn injettajt biex tuża siti differenti għall-injezzjoni li jmiss.

Hemm vidjow li jurik kif tipprepara u tagħti l-injezzjoni disponibbli fuq din il-link: www.myinject.eu.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

burosumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum CRYSVITA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża CRYSVITA
3. Kif għandek tuża CRYSVITA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CRYSVITA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CRYSVITA u għalxiex jintuża

X'inhum CRYSVITA

CRYSVITA fih is-sustanza attiva burosumab. Din hi tip ta' medicina msejja antikorp monoklonali uman.

Għalxiex jintuża CRYSVITA

CRYSVITA jintuża biex jittratta ipofosfatemija X-linked (XLH, X-linked hypophosphataemia). Jintuża fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena, u fl-adulti.

CRYSVITA jintuża biex jittratta Osteomalaċja kkawżata minn Tumor (TIO, *Tumour-induced Osteomalacia*) fejn it-tumor li jikkawża din il-kundizzjoni ma jkunx jista' jitneħħa jew jinstab b'suċċess, fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena u fl-adulti.

X'inhum Ipofosfatimija X-Linked (XLH)

Ipofosfatimija X-Linked (XLH) hi marda ġenetika.

- Persuni b'XLH ikollhom livelli oġhla ta' ormon imsejjaħ fattur tat-tkabbir ta' fibroblast 23 (FGF23, fibroblast growth factor 23).
- FGF23 ibaxxi l-livell ta' phosphate fid-demm.
- Il-livell baxx ta' phosphate jista':
 - iwassal għal għadam li ma jkunx jista' jibbies sew u, fi tfal u adolexxenti, li ma jkunx jista' jikber sew
 - jirriżulta f'uġiġh u ebusija fl-għadam u fil-ġogi

X'inhum Osteomalaċja kkawżata minn tumor (TIO)

- Persuni b'TIO jkollhom livelli oġhla ta' ormon imsejjaħ FGF23 li huwa prodott minn ċerti tipi ta' tumuri.
- FGF23 ibaxxi l-livell ta' phosphate fid-demm.
- Il-livell baxx ta' phosphate jista' jwassal għal trattib tal-għadam, dġhufija fil-muskoli, għeja, uġiġh fl-għadam u ksur ta' għadam.

Kif jahdem CRYSVITA

CRYSVITA jehel ma' FGF23 fid-demmm, u dan iwaqqaf lil FGF23 milli jahdem, u jżid il-livelli tal-phosphate fid-demmm, biex b'hekk ikunu jistgħu jintlaħqu livelli normali ta' phosphate.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tuża CRYSVITA

Tużax CRYSVITA:

- jekk inti allergiku għal burosumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk qed tiehu kwalunkwe supplimenti ta' phosphate jew ċerti supplimenti ta' vitamina D (li fihom hekk msejha vitamina D attiva, e.ż. calcitriol)
- jekk diġà għandek livell għoli ta' phosphate fid-demmm tiegħek ("iperfosfatimija")
- jekk għandek mard serju tal-kliwi jew insufficjenza tal-kliwi.

Reazzjonijiet allergiċi

Għandek tiegħaf tiehu CRYSVITA u tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatment jekk ikollok kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin, għax jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika:

- raxx u haġġ ma' ġismek kollu
- nefha serja tal-kappell tal-ghajnejn, tal-ħalq jew tax-xufftejn (angjoedema)
- qtugħ ta' nifs
- taħbit mghaġġel tal-qalb
- għaraq.

Tihux CRYSVITA jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tuża CRYSVITA.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Reazzjonijiet tal-ġilda

Tista' tiżviluppa reazzjonijiet tal-ġilda fejn tingħata l-injezzjoni; ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni. Jekk dawn ir-reazzjonijiet ikunu severi, għid lit-tabib tiegħek.

Testijiet u ċekkjar

It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-livelli ta' phosphate u livelli ta' calcium fid-demmm u fl-awrina tiegħek u jista' wkoll jagħmel ultrasound tal-kliwi qabel u matul it-trattament tiegħek sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' iperfosfatimija (phosphate żejjed fid-demmm), iperkalcimija (kalcju żejjed fid-demmm) u mineralizzazzjoni ektopika (akkumulazzjoni ta' calcium fit-tessuti, bħalma huma l-kliwi). Il-livell tiegħek tal-ormon tal-paratirojde fis-serum se jiġi ċċekkjat ukoll qabel u matul it-trattament tiegħek sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' iperparatirjodiżmu (ormon tal-paratirojde fid-demmm żejjed).

Tfal taht is-sena

CRYSVITA m'għandux jingħata lil tfal li jkollhom inqas minn sena, għax is-sigurtà u l-effetti tal-medicina ma ġewx studjati f'dan il-grupp ta' età.

Żamma ta' rekord

Jekk qed tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/lit-tifla tiegħek, għandek tiehu nota tad-data tal-ghoti, l-isem tal-medicina u n-numru tal-lott (li jinsab fuq l-ippakkjar wara Lot) u żomm din l-informazzjoni f'post sigur. Kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Medicini oħra u CRYSVITA

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haġġ dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Tihux CRYSVITA u għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu:

- phosphates
- ċerti supplimenti ta' vitamina D (li fihom hekk msejha vitamina D attiva, e.ż. calcitriol). Hemm xi supplimenti tal-vitamina D li tista' tkompli jew tibda tuża u t-tabib tiegħek jagħtik parir dwar liem huma.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu CRYSVITA:

- jekk qed tieħu mediċini li jaħdmu bl-istess mod bħal calcium fil-ġisem ("kalċimimetiċi"). It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja l-livelli tal-kalċju tiegħek iktar mill-qrib.
- jekk inti pazjent b'TIO u daqt se tirċievi trattament għat-tumur sottostanti (jiġifieri terapija bir-radjażzjoni jew tnehhija kirurġika). F'dan il-każ, it-trattament b'CRYSVITA ma jinbediex qabel jitlesta t-trattament tat-tumur sottostanti u jekk il-livelli tal-phosphate fis-serum huma baxxi.
- jekk għandek problemi bil-glandoli tal-paratirojde tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Dan hu għaliex mhux magħruf jekk CRYSVITA hux se jaffettwa lit-tarbija.

CRYSVITA mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

Jekk inti tista' toħroġ tqila, inti trid tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (*birth control*) waqt li tkun qed tuża CRYSVITA u għal mill-inqas 14-il ġimgha wara l-aħħar doża tiegħek. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Antikorpi monoklonali bħal CRYSVITA huma magħrufa li jgħaddu fil-halib tas-sider matul l-ewwel f'it jiem wara t-twelid, iżda CRYSVITA jista' jintuża wara dan il-perjodu inizjali. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-użu ta' CRYSVITA waqt it-treddigh sabiex jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew twaqqaf l-użu ta' CRYSVITA.

Sewqan, meta tuża r-rota u thaddim ta' magni

Inti jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu thossukom storduti meta tieħdu CRYSVITA. Jekk dan isehh jista' jkun wisq ta' periklu li tagħmel affarijiet bħal issuq vettura, tuża kwalunkwe għodda jew magna, issuq rota jew tirkeb żiemel, jew tixxabbat ma' sigar.

CRYSVITA fih is-sorbitol

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest: Din il-mediċina fiha 15.30 mg sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest.

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest: Din il-mediċina fiha 30.61 mg sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest.

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest. Din il-mediċina fiha 45.91 mg sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) għandek xi intolleranza għal xi tip ta' zokkor jew jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja tal-fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI), disturb ġenetiku fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti (jew ibnek/bintek) tieħu jew tinghata din il-mediċina.

CRYSVITA fih polysorbate

CRYSVITA 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest: Din il-mediċina fiha 0.165 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest li hija ekwivalenti għal 0.5 mg/mL.

CRYSVITA 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest: Din il-mediċina fiha 0.335 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest, li hija ekwivalenti għal 0.5 mg/mL.

CRYSVITA 30 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest: Din il-mediċina fiha 0.5 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest, li hija ekwivalenti għal 0.5 mg/mL.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla għandu xi allergiji magħrufa.

3. Kif ghandek tuża CRYSVITA

CRYSVITA ghandu jinghata permezz ta' injezzjoni taht il-gilda (użu għal taht il-gilda) fil-parti ta' fuq tad-driegħ, fiż-żaqq, fil-warrani jew fil-koxxa. Din il-medicina tista' tinghata lilek minn fornitur tal-kura tas-saħħa, jew inkella, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li inti jew il-persuna li qed tieħu ħsiebek tinjetta CRYSVITA. Jekk tinghata suggeriment biex tinjetta lilek innifsek, professjonist tal-kura tas-saħħa se jipprova t-taħriġ biex jurik, jew lill-persuna li qed tieħu ħsiebek, il-mod korrett kif jintuża CRYSVITA qabel l-ewwel doża mogħtija lilek innifsek.

L-ewwel doża mogħtija lilek innifsek wara l-bidu tat-trattament jew wara kwalunkwe tibdil fid-doża għandha tinghata quddiem fornitur tal-kura tas-saħħa. Fi tmiem dan il-fuljett tista' ssib sezzjoni b'“Istruzzjonijiet għall-Użu” dettaljati għall-użu ta' siringa mimlija għal-lest. Segwi dawn l-istruzzjonijiet bir-reqqa meta tagħti l-injezzjoni ta' CRYSVITA lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek.

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm se jkollok bżonn CRYSVITA

Id-doża hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża korretta għalik.

Doża għal XLH u TIO

Id-doża tiegħek ta' CRYSVITA se jkollha tiġi injettata:

- kull ġimagħtejn fi tfal u adolexxenti li jkollhom minn sena sa 17-il sena
- kull erba' ġimgħat fl-adulti

It-tabib tiegħek se jwettaq verifiki sabiex ikun żgur li inti qed tinghata d-doża korretta u jista' jibdel id-doża jew il-frekwenza tad-doża tiegħek jekk ikun hemm bżonn.

Doża massima għal pazjenti b'XLH

Id-doża massima li se tinghatalek għat-trattament ta' XLH hi ta' 90 mg.

Doża massima għall-pazjenti b'TIO

Id-doża massima li se tinghatalek għat-trattament ta' TIO:

- għal tfal li jkollhom minn sena sa 12-il sena, hija ta' 90 mg
- għal adolexxenti li jkollhom minn 13 sa 17-il sena u għall-adulti, hija ta' 180 mg

Pazjenti b'TIO

Jekk inti pazjent b'TIO li teħtieġ trattament għat-tumur sottostanti (jiġifieri terapija bir-radjazzjoni jew tneħħija kirurġika), it-trattament b'CRYSVITA se jitwaqqaf mit-tabib tiegħek. Wara li jintemm it-trattament għat-tumur, it-tabib tiegħek jagħmillek testijiet biex jiċċekkja l-livelli tal-phosphate tiegħek u jerga' jibdielek it-trattament b'CRYSVITA jekk il-livelli tal-phosphate fis-serum ikunu baxxi.

Jekk tkun ingħatajt CRYSVITA aktar milli suppost

Jekk taħseb li inti tkun ingħatajt iżżejjed CRYSVITA, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu doża ta' CRYSVITA

Jekk tinqabeż doża, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. Id-doża li tkun inqabżet għandha tinghata kemm jista' jkun malajr, u t-tabib tiegħek se jirringa mill-ġdid id-doži futuri kif suppost.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji fi tfal u fl-adolessenti b'XLH

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 ifal u adolexxenti)

- Axxess fis-snien (infezzjoni)
- Sogħla
- Uġigh ta' ras
- Sturdament/Rimettar
- Dardir
- Dijarea
- Stitikezza
- Tahsir tas-snien jew kavitajiet
- Raxx
- Uġigh fil-muskoli (majalgja) u fl-idejn u fis-saqajn
- Reazzjonijiet fejn tingħata l-injezzjoni, li jistghu jinkludu:
 - ħmura jew raxx
 - uġigh jew ħakk
 - nefħa
 - ħruġ ta' demm jew tbengilDawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni normalment ikun ħfief u jseħħu fi żmien jum wara l-injezzjoni, u s-soltu jmorru għall-aħjar f'madwar 1 sa 3 ijiem.
- Deni
- Livelli baxx ta' vitamina D fid-demm tiegħek

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 ifal u adolexxenti)

- Horriqija
- Żieda fl-ormon tal-paratirojde fid-demm tiegħek

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 tifel/tifla u adolexxenti)

- Livelli għoljin ta' kalċju fid-demm tiegħek

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

- Livelli għoljin ta' kalċju fl-awrina tiegħek
- Żieda tal-phosphate jew livelli għoljin tal-ormon tal-paratirojde fid-demm tiegħek

Effetti sekundarji fi tfal u fl-adolessenti b'TIO

L-effetti sekundarji fi tfal u fl-adolessenti mhumix magħrufa, peress li ma twettaq l-ebda studju kliniku.

Effetti sekundarji fl-adulti b'XLH u TIO

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 adulti)

- Axxess fis-snien (infezzjoni)
- Uġigh ta' ras
- Sturdament
- Sindrome tar-riglejn irrikwieti (impuls qawwi irresistibbli biex iċċaqlaq riglejk biex twaqqaf sensazzjonijiet strambi, ta' skumdità jew ta' uġigh fir-riglejn, speċjalment qabel ma torqod jew matul il-lejl)
- Stitikezza
- Uġigh fid-dar
- Spażmu fil-muskoli
- Reazzjonijiet fejn ingħatat l-injezzjoni li jistghu jinkludu wġigh jew nefħa.
- Livelli baxx ta' vitamina D fid-demm tiegħek

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 adult minn kull 10)

- Żieda, jew livelli għoljin, fl-ormon tal-paratirojde fid-demmm tiegħek
- Livelli għoljin ta' kalċju fid-demmm jew l-awrina tiegħek
- Raxx
- Horriqija
- Żieda tal-phosphate fid-demmm tiegħek

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen CRYSVITA

Żomm CRYSVITA fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax CRYSVITA wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax CRYSVITA jekk ikun fih il-frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Jekk se tinjetta lilek innifsek, ara pass 4 tal-“Istruzzjonijiet għall-Użu” fi tmiem il-Fuljett ta' Tagħrif dwar ir-rimi ta' medicini u provvisti mhux użati.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża staqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih CRYSVITA

Is-sustanza attiva hi burosumab.

Siringa mimlija għal-lest ta' 10 mg:

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 10 mg ta' burosumab f'soluzzjoni ta' 0.33 mL.

Siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg:

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 20 mg ta' burosumab f'soluzzjoni ta' 0.67 mL.

Siringa mimlija għal-lest ta' 30 mg:

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 mg ta' burosumab f'soluzzjoni ta' 1 mL.

Is-sustanzi mhux attiva l-ohra huma L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbate 80 (E 433), L-methionine, 10 %, hydrochloric acid, u u ilma għall-injezzjonijiet. (Ara “CRYSVITA fih is-sorbitol” f'sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni).

Kif jidher CRYSVITA u l-kontenut tal-pakkett

CRYSVITA jiġi bħala soluzzjoni għall-injezzjoni ċara sa f'tit opalexxenti, bla kulur sa lewn isfar/kannella ċar, f'siringa mimlija għal-lest. Kull pakkett fih siringa waħda mimlija għal-lest.

Il-qawwiet differenti tal-prodott medicinali jistgħu jiġu identifikati permezz ta' lasta tal-plaġer ta' kulur differenti:

10 mg (blu), 20 mg (ħamra), u 30 mg (ħadra).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda
medinfo@kyowakirin.com

Manifattur

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Il-Germanja

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

ISTRUZZJONIJIET GHALL-UŻU

L-Istruzzjonijiet għall-Użu li ġejjin huma maħsuba għal:

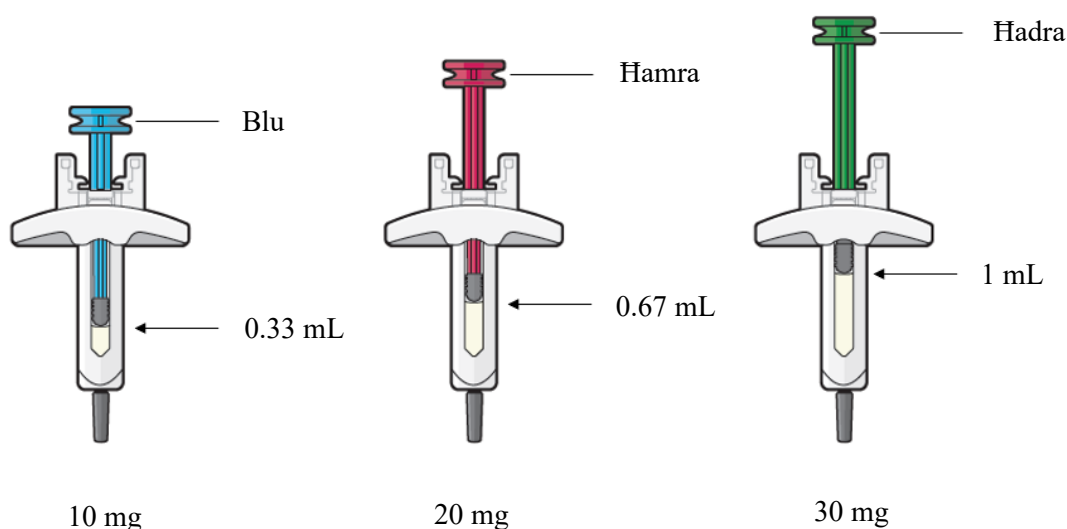
- għoti mill-pazjent lilu nnifsu
- għoti minn persuna li tiegħu hsieb il-pazjent jew professjonist tal-kura tas-saħħa

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu bir-reqqa qabel ma tuża CRYSVITA:

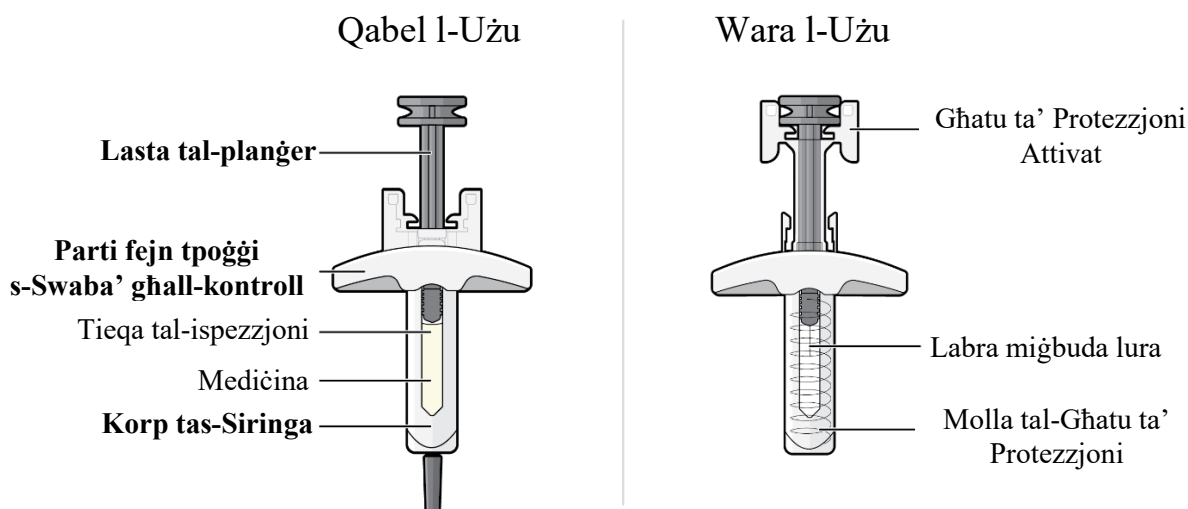
- Għandek tagħti din il-mediċina lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor biss jekk it-tabib tiegħek qallek biex tagħmel dan.
- Għandek tagħti din il-mediċina lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor biss wara li tkun ingħatajt it-taħriġ xieraq. L-ewwel doża mogħtija lilek innifsek wara l-bidu tal-mediċina jew wara li tinbidel id-doża għandha tingħata quddiem tabib, spiżjar, jew infermier (fornitur tal-kura tas-saħħa).
- Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. Iċċekkja mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ikollok xi dubju.
- It-tabib tiegħek se jippreskrivilek id-doża korretta. Id-doża tiegħek titkejjel f'milligrammi (mg).
- Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jgħidlek kemm għandek tagħti CRYSVITA lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor. Inti jista' jkollok bżonn aktar minn siringa waħda mimlija għal-lest biex tikseb id-doża korretta.
- Jekk il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jgħidlek li hija meħtieġa aktar minn injezzjoni waħda biex tingħata d-doża meħtieġa tiegħek, trid tirrepeti l-Passi 2-4 li ġejjin għal kull injezzjoni.
- Uża provvisti godda għal kull injezzjoni.
- Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss. Dejjem uża siringa mimlija għal-lest ta' CRYSVITA ġdida għal kull injezzjoni, ara l-pass 4 dwar kif għandek tarmi s-siringi u l-provvisti l-oħra li tkun użajt.
- Meta jkun possibbli, uża sit differenti fuq il-ġisem għal kull injezzjoni.
- Meta tagħti CRYSVITA lil tifel/tifla żgħir(a), jaf issibha ta' għajjnuna li jkollok persuna oħra hdejk għall-appoġġ.
- Tużax CRYSVITA jekk il-pazjent huwa allergiku għal kwalunkwe wieħed mill-ingredjenti ta' din il-mediċina. Ieqaf uża CRYSVITA jekk ikollok reazzjoni allergika matul jew wara l-injezzjoni u kkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek immedjatament. Ara sezzjoni 2 tal-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

CRYSVITA huwa disponibbli f'siringi mimlija għal-lest ta' tliet qawwiet differenti; 10 mg (blu), 20 mg (ħamra), u 30 mg (ħadra). L-ammont ta' likwidu fis-siringa mimlija għal-lest ivarja skont il-qawwa. Is-siringi li se tingħata se jiddependu fuq id-doża mogħtija lilek.

Dawn l-istruzzjonijiet jintużaw għat-tliet qawwiet.



Il-partijiet tas-siringa mimlija għal-lest ta' CRYSVITA jidhru hawn taht:



Pass 1. Iġbor u Spezzjona l-Provvisti

CRYSVITA għandu jinħażen fi friġġ qabel l-użu. Meta jkollok bżonn tagħti CRYSVITA lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor, ohorġu mill-friġġ, iżda zommu fil-kartuna. Poġġi l-kartuna fuq wiċċ nadif u ċatt. Hares lejn il-kartuni ta' CRYSVITA biex tiċċekkja l-qawwa ta' kull siringa mimlija għal-lest li ġejt mogħti.

Aċċerta ruhek li għandek in-numru korrett ta' siringi, u l-qawwiet korretti ta' kull siringa mimlija għal-lest biex jaqblu mad-doża f' mg kif avżat mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. Jekk ikollok xi dubju, itlob il-parir tal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Halli l-kartuna tas-siringa mimlija għal-lest tishon għat-temperatura tal-kamra **għal 45 minuta**.

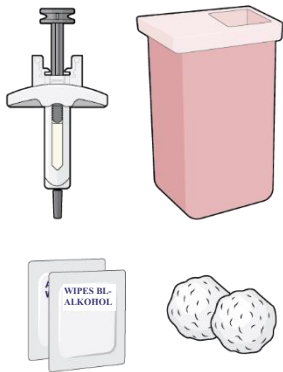
Issaħħanx is-siringa mimlija għal-lest bl-ebda mod ieħor, bħal bil-mishun jew fil-microwave.

Tpoġġix il-kunjetti f'dawl tax-xemx dirett.

Wara 45 minuta, iftaħ il-kartuna u neħhi t-trej tal-plastik. Aqbad bil-mod is-siringa mimlija għal-lest mill-korp tas-siringa u neħhiha mit-trej.

Terfax is-siringa mil-lastat tal-plaġer jew mill-ġatu tal-labra.

Tmissx il-lastat tal-plaġer jew tneħhi l-ġatu tal-labra qabel ma tkun lest biex tużahom.



Poġġi l-affarijiet kollha li se jkollok bżonn fuq wiċċ ċatt u nadif. Għal kull injezzjoni se jkollok bżonn:

- Siringa mimlija għal-lest ta' CRYSVITA
- Wipes bl-alkoħol
- Kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu
- Garża jew tajjara

Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ma jkollokx dawn il-provvisti.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk l-ġatu tal-labra jkun nieqes jew ma jkunx imwahnal sew.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk din tkun maqsuma jew miksura b'xi mod.

Hu nota tad-data tal-ġoti, l-isem tal-medicina u n-numru tal-lott (li jinsab fuq l-ippakkjar wara Lot) u żomm din l-informazzjoni f'post sigur.

Icċekkja l-qawwa fuq it-tikketta ta' kull siringa mimlija għal-lest.

Icċekkja d-data ta' meta jiskadi (muriya wara JIS) fuq it-tikketta ta' kull siringa mimlija għal-lest.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun għaddiet id-data ta' skadenza tagħha.

Spezzjona l-likwidu fis-siringa mimlija għal-lest. Thawdux.

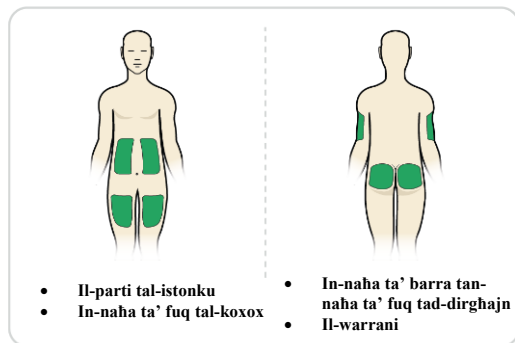
Il-likwidu ta' CRYSVITA għandu jkun minn ċar sa ftit opalesxenti, bla kulur sa lewn isfar/kannella ċar.

Nota: Huwa normali li l-medicina jkollha bżieqa tal-arja. Il-bżieqa tal-arja mhux se jagħmlulek ħsara jew jaffettwaw id-doża tiegħek.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk il-kulur tal-likwidu ma jkunx kif suppost, jew il-likwidu jkun imċajpar jew ikun fih xi frak.

Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma qabel ma tgħaddi għal Pass 2.

Pass 2. Ipprepara s-Sit tal-Injezzjoni



L-injezzjoni trid tinghata fis-saff tax-xaħam eżatt taħt il-ġilda. Se jkollok tagħżel sit għall-injezzjoni. Jekk se tagħti l-injezzjoni lilek innifsek, il-postijiet xierqa huma:

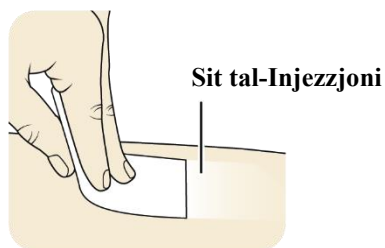
- il-parti tal-istonku, in-naħa ta' fuq tal-koxox

Jekk se tagħti l-injezzjoni lil xi hadd ieħor, il-postijiet xierqa huma:

- il-parti tal-istonku, in-naħa ta' fuq tal-koxox, in-naħa ta' barra tan-naħa ta' fuq tad-dirghajn, il-warrani

Tinjettax:

- f'parti li hija misluħa, ħamra, imbenġla jew fejn il-ġilda hija maqsuma
- f'parti li għandha marki tat-tiġbid tal-ġilda (stretch marks) jew ċikatriċi (inkluz ħruq)
- direttament f'għazza, jew f'parti madwar għazza

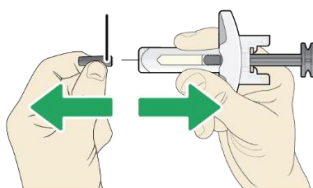


Jekk se tagħti aktar minn injezzjoni waħda, uża **sit differenti** għal kull injezzjoni. Naddaf kull sit tal-injezzjoni b'wipe bl-alkoħol ġdida u ħalli l-ġilda tinxef b'mod naturali.

CRYSVITA għandu jiġi injettat f'ġilda xotta nadifa.

Pass 3. Injetta CRYSVITA

Ghatu tal-Labra



Żomm il-korp tas-siringa b'id waħda u bl-għatu tal-labra ppuntat 'il bogħod minnek.

Igħbed l-għatu tal-labra dritt 'il barra b'idek l-oħra.

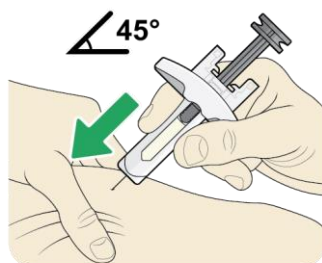
Iddawwarx l-għatu tal-labra.

Armi l-għatu tal-labra f'kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu approvat.

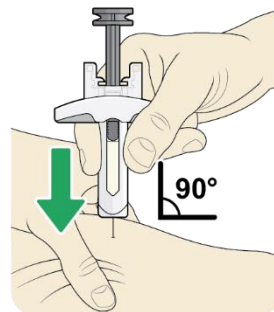
- **Tmissx** il-labra jew il-lasta tal-plaġer.
- **Thallix** il-labra tmiss ma' xi wiċċ ladarba jkun tneħħa l-għatu.
- **Tużax** is-siringa jekk twaqqagħha wara li tkun neħħajt l-għatu jew jekk il-labra tidher bil-ħsara.



Mingħajr ma tmiss is-sit tal-injezzjoni nadif, oqros il-ġilda tal-madwar b'mod sod bejn sebgħek il-kbir u s-swaba' l-oħra, biex tohloq żona wiesgħa ta' madwar 5 cm.



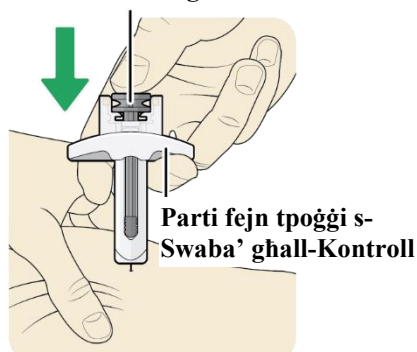
JEW



Żomm is-siringa bejn sebgħek il-kbir u l-werrej tal-id dominanti tiegħek. Il-labra għandha tiddaħhal fil-ġilda **f'angolu ta' 45° jew f'angolu ta' 90°**. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jgħidlek liema angolu għandek tuża.

Uża moviment rapidu qisq qed twaddab dart biex iddaħhal il-labra fil-ġilda maqrusa. **Timbottax** il-plaġer waqt li tkun qed iddaħhal il-labra.

Lasta tal-Plaġer



Meta l-labra tkun imdaħħla, iċċaqlaqhiex.

Ibqa' oqros il-ġilda.

Aqbad il-**parti fejn tpoġġi s-swaba' għall-kontroll** b'id wahda u **mbotta l-lasta tal-plaġer bil-mod u b'mod stabbli** kompletament 'l isfel sakemm is-siringa tkun vojta.

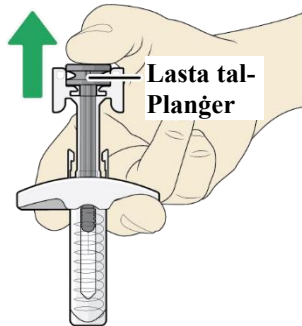
Tneħħix il-labra għalissa.

Wara li tkun injejjajt id-doża sħiħa, **żomm is-siringa fl-istess angolu tal-injezzjoni** u neħħiha billi bil-mod tiġbed is-siringa dritt 'il barra.

Tmejjilx is-siringa waqt li qed tneħħiha.

Toghroxx is-sit tal-injezzjoni.

Itlaq il-ġilda maqrusa.



Itlaq il-lastta tal-planger. L-ġhatu ta' protezzjoni se jiġi attivat u se jgħatti l-labra.

Biex tevita li twegġa', **terġax** tpoġġi l-ġhatu fuq il-labra.

Tmissx il-labra esposta.

Jekk ikun hemm xi ħruġ tad-demmm, aghfas is-sit tal-injezzjoni b'tajjara jew garża għal ftit sekondi.

Pass 4. Wara kull injezzjoni

Poġġi l-ġhotjien u s-siringi użati fil-kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu.

Tarmix is-siringi mal-iskart domestiku.

Meta l-kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu jkun kważi mimli, trid issegwi l-linji gwida lokali tiegħek biex titlob kontenitur ġdid u biex tarmih kif suppost.

Ftakar: Jekk se tagħti aktar minn injezzjoni waħda, irrepeti l-passi 2-4 għal kull injezzjoni.

Uża provvisti ġodda għal kull injezzjoni.

Ħu nota tad-data tal-injezzjoni u tal-partijiet kollha fejn injettajt biex fejn ikun possibbli tkun tista' tuża siti differenti għall-injezzjoni li jmiss.