

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRYSVITA 10 mg ενέσιμο διάλυμα

CRYSVITA 20 mg ενέσιμο διάλυμα

CRYSVITA 30 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

CRYSVITA 10 mg ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg burosumab σε 1 ml διαλύματος.

CRYSVITA 20 mg ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg burosumab σε 1 ml διαλύματος.

CRYSVITA 30 mg ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 mg burosumab σε 1 ml διαλύματος.

Το burosumab είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 για τον FGF23 και παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA με χρήση καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (ωθήκης κινεζικού κρικητού [CHO]).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 45,91 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό καστανωπό/κιτρινωπό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CRYSVITA ενδείκνυται για τη θεραπεία της φυλοσύνδετης υποφωσφαταιμίας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών με ακτινογραφικές ενδείξεις οστικής νόσου, και σε ενήλικες.

Το CRYSVITA ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με τον FGF23 υποφωσφαταιμίας στην προκαλούμενη από όγκο οστεομαλάκυνση που συσχετίζεται με φωσφατουρικούς μεσεγγυματικούς

όγκους οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε θεραπευτική εκτομή ή να εντοπιστούν σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών και σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με μεταβολικές νόσους των οστών.

Δοσολογία

Από του στόματος φωσφορικά και ανάλογα ενεργής βιταμίνης D (π.χ. καλσιτριόλης) θα πρέπει να διακόπτονται μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η υποκατάσταση ή η συμπλήρωση βιταμίνης D με ανενεργές μορφές μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες με παρακολούθηση του ασβεστίου και των φωσφορικών στον ορό. Κατά την έναρξη, η συγκέντρωση των φωσφορικών ορού νηστείας θα πρέπει να είναι κάτω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.3).

Φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία (XLH)

Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους με XLH ηλικίας 1 έως 17 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών είναι 0,8 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα κάθε δύο εβδομάδες. Οι δόσεις πρέπει να στρογγυλοποιούνται στα πλησιέστερα 10 mg. Η μέγιστη δόση είναι 90 mg.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με burosumab, τα φωσφορικά ορού νηστείας πρέπει να μετρώνται κάθε 2 εβδομάδες για τον πρώτο μήνα θεραπείας, κάθε 4 εβδομάδες για τους επόμενους 2 μήνες και στη συνέχεια ανάλογα με την περίπτωση. Τα φωσφορικά ορού νηστείας πρέπει επίσης να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης. Εάν τα φωσφορικά ορού νηστείας είναι εντός του εύρους αναφοράς για την ηλικία, θα πρέπει να διατηρείται η ίδια δόση.

Αύξηση της δόσης

Εάν τα φωσφορικά ορού νηστείας είναι κάτω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά κατά 0,4 mg/kg έως τη μέγιστη δόση των 2,0 mg/kg (μέγιστη δόση των 90 mg). Τα φωσφορικά ορού νηστείας πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης. Το burosumab δεν θα πρέπει να προσαρμόζεται πιο συχνά από κάθε 4 εβδομάδες.

Μείωση της δόσης

Εάν τα φωσφορικά ορού νηστείας είναι πάνω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία, η επόμενη δόση δεν θα πρέπει να χορηγείται και τα φωσφορικά ορού νηστείας να αξιολογούνται εκ νέου εντός 2 εβδομάδων. Ο ασθενής πρέπει να έχει φωσφορικά ορού νηστείας κάτω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία για να ξεκινήσει εκ νέου το burosumab στο μισό της προηγούμενης δόσης, με στρογγυλοποίηση της ποσότητας όπως περιγράφεται παραπάνω.

Μετάβαση σε άλλη δόση στην ηλικία των 18 ετών

Τα παιδιά και οι έφηβοι ηλικίας 1 έως 17 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με βάση την οδηγία δοσολογίας που περιγράφεται παραπάνω. Στην ηλικία των 18 ετών, ο ασθενής θα πρέπει να μεταβαίνει στη δόση και το δοσολογικό σχήμα ενηλίκων, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Δοσολογία σε ενήλικες με XLH

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ενήλικες είναι 1,0 mg/kg σωματικού βάρους, στρογγυλοποιημένη στα πλησιέστερα 10 mg έως τη μέγιστη δόση των 90 mg, χορηγούμενη κάθε 4 εβδομάδες.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με burosumab, τα φωσφορικά ορού νηστείας θα πρέπει να μετρώνται κάθε 2 εβδομάδες για τον πρώτο μήνα θεραπείας, κάθε 4 εβδομάδες για τους επόμενους 2 μήνες, και από εκεί και πέρα όπως κρίνεται κατάλληλο. Τα φωσφορικά ορού νηστείας θα πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά την προηγούμενη δόση του burosumab. Εάν τα φωσφορικά ορού είναι εντός του φυσιολογικού εύρους, θα πρέπει να συνεχίζεται η ίδια δόση.

Μείωση δόσης

Εάν τα φωσφορικά ορού είναι άνω του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, η επόμενη δόση δεν θα πρέπει να χορηγείται και το επίπεδο των φωσφορικών ορού θα πρέπει να αξιολογείται εκ νέου εντός 2 εβδομάδων. Ο ασθενής πρέπει να έχει φωσφορικά ορού κάτω από το φυσιολογικό εύρος για να ξεκινήσει εκ νέου το burosomab. Μόλις τα φωσφορικά ορού βρεθούν κάτω από το φυσιολογικό εύρος, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στο μισό της αρχικής δόσης έναρξης έως τη μέγιστη δόση των 40 mg κάθε 4 εβδομάδες. Τα φωσφορικά ορού θα πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε μεταβολή της δόσης.

Προκαλούμενη από όγκο οστεομαλάκυνση (ΤΙΟ)

Η δοσολογία σε παιδιά και εφήβους με ΤΙΟ ηλικίας 1 έως 17 ετών έχει καθοριστεί από μοντελοποίηση και προσομοίωση φαρμακοκινητικής (βλ. παράγραφο 5.2).

Δοσολογία σε παιδιά με ΤΙΟ ηλικίας 1 έως 12 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών είναι 0,4 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες. Οι δόσεις θα πρέπει να στρογγυλοποιούνται στα πλησιέστερα 10 mg. Η μέγιστη δόση είναι 90 mg.

Αύξηση της δόσης

Εάν τα φωσφορικά ορού είναι κάτω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά. Οι δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται κατά μια αρχική προσαύξηση των 0,6 mg/kg με επακόλουθες προσαυξήσεις, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία, των 0,5 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 2,0 mg/kg), με στρογγυλοποίηση της ποσότητας όπως περιγράφεται παραπάνω, έως τη μέγιστη δόση των 90 mg, χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες. Τα φωσφορικά ορού νηστείας πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης. Το burosomab δεν θα πρέπει να προσαρμόζεται πιο συχνά από κάθε 4 εβδομάδες.

Δοσολογία σε εφήβους με ΤΙΟ ηλικίας 13 έως 17 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για εφήβους ηλικίας 13 έως 17 ετών είναι 0,3 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες. Οι δόσεις θα πρέπει να στρογγυλοποιούνται στα πλησιέστερα 10 mg. Η μέγιστη δόση είναι 180 mg.

Αύξηση της δόσης

Εάν τα φωσφορικά ορού είναι κάτω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά. Οι δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται κατά μια αρχική προσαύξηση των 0,3 mg/kg με επακόλουθες προσαυξήσεις μεταξύ 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (με την προσαύξηση της δόσης να εξαρτάται από την ανταπόκριση των φωσφορικών ορού του ασθενούς στη θεραπεία), με στρογγυλοποίηση της ποσότητας όπως περιγράφεται παραπάνω, έως τη μέγιστη δόση των 2,0 mg/kg (μέγιστη δόση 180 mg), χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες. Τα φωσφορικά ορού νηστείας πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης. Το burosomab δεν θα πρέπει να προσαρμόζεται πιο συχνά από κάθε 4 εβδομάδες.

Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους με ΤΙΟ ηλικίας 1 έως 17 ετών

Για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς, μετά την έναρξη της θεραπείας με burosomab, τα φωσφορικά ορού νηστείας πρέπει να μετρώνται κάθε 2 εβδομάδες για τον πρώτο μήνα θεραπείας, κάθε 4 εβδομάδες για τους επόμενους 2 μήνες και στη συνέχεια ανάλογα με την περίπτωση. Τα φωσφορικά ορού νηστείας πρέπει επίσης να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης. Εάν τα φωσφορικά ορού νηστείας είναι εντός του εύρους αναφοράς για την ηλικία, θα πρέπει να διατηρείται η ίδια δόση.

Μείωση της δόσης

Εάν τα φωσφορικά ορού είναι πάνω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία, η επόμενη δόση δεν θα πρέπει να χορηγείται και το επίπεδο των φωσφορικών ορού νηστείας να αξιολογείται εκ νέου σε

2 εβδομάδες. Αφού τα φωσφορικά ορού βρεθούν κάτω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου στο μισό της προηγούμενης δόσης, με στρογγυλοποίηση της ποσότητας όπως περιγράφεται παραπάνω. Το επίπεδο των φωσφορικών ορού νηστείας πρέπει να αξιολογείται 2 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης. Εάν το επίπεδο παραμένει κάτω από το εύρος αναφοράς για την ηλικία μετά την εκ νέου έναρξη της δόσης, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί περαιτέρω.

Μετάβαση σε άλλη δόση στην ηλικία των 18 ετών

Στην ηλικία των 18 ετών, ο ασθενής θα πρέπει να μεταβαίνει στη δόση και το δοσολογικό σχήμα ενηλίκων, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Δοσολογία σε ενήλικες με ΤΙΟ

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικες είναι 0,3 mg/kg σωματικού βάρους, στρογγυλοποιημένη στα πλησιέστερα 10 mg, χορηγούμενη κάθε 4 εβδομάδες.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με burosumab, τα φωσφορικά ορού νηστείας θα πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά από κάθε δόση για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια ανάλογα με την περίπτωση. Εάν τα φωσφορικά ορού είναι εντός του εύρους αναφοράς, θα πρέπει να διατηρείται η ίδια δόση.

Αύξηση της δόσης

Εάν τα φωσφορικά ορού είναι κάτω από το εύρος αναφοράς, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά. Οι δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται κατά μια αρχική προσαύξηση των 0,3 mg/kg, με επακόλουθες προσαυξήσεις μεταξύ 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (με τη δόση να εξαρτάται από την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία), έως τη μέγιστη δόση των 2,0 mg/kg (μέγιστη δόση 180 mg), χορηγούμενη κάθε 4 εβδομάδες. Τα φωσφορικά ορού νηστείας πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης.

Για ασθενείς στους οποίους τα φωσφορικά ορού εξακολουθούν να παραμένουν κάτω από το εύρος αναφοράς, παρά τη χορήγηση της μέγιστης δόσης κάθε 4 εβδομάδες, η προηγούμενη δόση μπορεί να επιμεριστεί και να χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες, με αυξήσεις βάσει προσαύξησης ανάλογα με τις ανάγκες, όπως περιγράφεται παραπάνω, έως τη μέγιστη δόση των 2,0 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (μέγιστη δόση 180 mg).

Μείωση της δόσης

Εάν τα φωσφορικά ορού είναι πάνω από το εύρος αναφοράς, η επόμενη δόση δεν θα πρέπει να χορηγείται και τα φωσφορικά ορού νηστείας να αξιολογούνται εκ νέου σε 2 εβδομάδες. Ο ασθενής πρέπει να έχει φωσφορικά ορού κάτω από το εύρος αναφοράς πριν ξεκινήσει εκ νέου το burosumab. Αφού τα φωσφορικά ορού βρεθούν κάτω από το εύρος αναφοράς, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου περίπου στο μισό της προηγούμενης δόσης, χορηγούμενη κάθε 4 εβδομάδες. Τα φωσφορικά ορού θα πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε μεταβολή της δόσης.

Εάν το επίπεδο παραμένει κάτω από το εύρος αναφοράς μετά την εκ νέου έναρξη της δόσης, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί περαιτέρω.

Προσωρινή διακοπή της δόσης σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με ΤΙΟ

Εάν ένας ασθενής υποβληθεί σε θεραπεία για τον υποκείμενο όγκο (δηλαδή, χειρουργική εξαίρεση ή ακτινοθεραπεία) η θεραπεία με burosumab θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται.

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για τον υποκείμενο όγκο, τα φωσφορικά ορού θα πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου πριν την επανέναρξη της θεραπείας με burosumab. Η θεραπεία με burosumab θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου από την αρχική δόση έναρξης του ασθενούς, εάν το επίπεδο των φωσφορικών ορού παραμένει κάτω από το κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους αναφοράς. Ακολουθήστε τη συνιστώμενη προσαρμογή δόσης που περιγράφεται παραπάνω για να διατηρήσετε το επίπεδο φωσφορικών ορού εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς για την ηλικία.

Για όλους τους ασθενείς με ΤΙΟ, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο θεράπων ιατρός θεωρεί ότι δεν παρατηρείται σημαντική βελτίωση στους βιοχημικούς ή κλινικούς δείκτες της ανταπόκρισης, παρά το ότι χορηγείται η μέγιστη δόση.

Όλοι οι ασθενείς

Για να μειωθεί ο κίνδυνος έκτοπης ανοργανοποίησης, συνιστάται η στοχευόμενη τιμή των φωσφορικών ορού νηστείας να βρίσκεται στο κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους αναφοράς για την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσης

Οι θεραπείες επιτρέπεται να χορηγούνται 3 ημέρες πριν ή μετά την προγραμματισμένη ημερομηνία θεραπείας, εάν αυτό είναι απαραίτητο για πρακτικούς λόγους. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, το burosumab πρέπει να συνεχίζεται το συντομότερο δυνατόν στη συνταγογραφημένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Το burosumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Το burosumab δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφροπάθεια σοβαρής μορφής ή τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία (XLH)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του burosumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με XLH ηλικίας κάτω του ενός έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες.

Προκαλούμενη από όγκο οστεομαλάκυνση (ΤΙΟ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του burosumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΤΙΟ δεν έχουν τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες.

Ηλικιωμένοι

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Το burosumab πρέπει να ενίεται στο άνω μέρος του βραχίονα, την κοιλιά, τον γλουτό ή τον μηρό.

Ο μέγιστος όγκος φαρμακευτικού προϊόντος ανά θέση ένεσης είναι 1,5 ml. Εάν απαιτούνται περισσότερα από 1,5 ml σε μια δεδομένη ημέρα χορήγησης δόσης, ο συνολικός όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διαιρείται και να χορηγείται σε δύο ή περισσότερες διαφορετικές θέσεις ένεσης. Οι θέσεις ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται και να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία δυνητικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του burosumab πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Για ορισμένους ασθενείς, ενδέχεται η κατάλληλη επιλογή να είναι η αυτοχορήγηση ή η χορήγηση από φροντιστή. Εφόσον δεν αναμένονται άμεσες τροποποιήσεις της δόσης, η χορήγηση μπορεί να πραγματοποιείται από ένα άτομο που έχει εκπαιδευτεί στις τεχνικές ένεσης. Η πρώτη αυτοχορηγούμενη δόση μετά την έναρξη χρήσης του φαρμάκου ή μετά από αλλαγή της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας. Η κλινική παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των επιπέδων των φωσφορικών, πρέπει να συνεχίζεται όπως απαιτείται και όπως περιγράφεται παρακάτω. Στο τέλος του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης περιλαμβάνεται μια αναλυτική παράγραφος «Οδηγίες χρήσης» η οποία απευθύνεται στον ασθενή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με από του στόματος φωσφορικά, ανάλογα ενεργής βιταμίνης D (βλ. παράγραφο 4.5).

Φωσφορικά ορού νηστείας πάνω από το φυσιολογικό εύρος για την ηλικία λόγω του κινδύνου υπερφωσφαταιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με σοβαρής μορφής νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια στον φάκελο του ασθενούς.

Έκτοπη ανοργανοποίηση

Η έκτοπη ανοργανοποίηση, όπως εκδηλώνεται με νεφρασβέστωση, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία (XLH) που έλαβαν θεραπεία με από του στόματος φωσφορικά και ανάλογα ενεργής βιταμίνης D. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με burosumab (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστάται παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα νεφρασβέστωσης, π.χ. με υπερηχογράφημα νεφρών, κατά την έναρξη της θεραπείας και κάθε 6 μήνες για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας και ετησίως στη συνέχεια. Συνιστάται παρακολούθηση της αλκαλικής φωσφατάσης στο πλάσμα, του ασβεστίου, της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) και της κρεατινίνης κάθε 6 μήνες (κάθε 3 μήνες για παιδιά ηλικίας 1-2 ετών) ή όπως ενδείκνυται.

Προτείνεται παρακολούθηση του ασβεστίου και των φωσφορικών στα ούρα κάθε 3 μήνες.

Υπερφωσφαταιμία

Τα επίπεδα φωσφορικών ορού νηστείας θα πρέπει να παρακολουθείται λόγω του κινδύνου υπερφωσφαταιμίας. Για να μειωθεί ο κίνδυνος έκτοπης ανοργανοποίησης, συνιστάται η στοχευόμενη τιμή των φωσφορικών ορού νηστείας να βρίσκεται στο κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους αναφοράς για την ηλικία. Μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή της δόσης ή/και μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται περιοδική μέτρηση των μεταγευματικών φωσφορικών ορού.

Για την πρόληψη της υπερφωσφαταιμίας, η θεραπεία με burosumab θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται σε ασθενείς με προκαλούμενη από όγκο οστεομαλάκυνση που υποβάλλονται σε θεραπεία για τον υποκείμενο όγκο. Η θεραπεία με burosumab θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μόνο εάν το επίπεδο φωσφορικών ορού του ασθενούς παραμένει κάτω από το κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους αναφοράς (βλ. παράγραφο 4.2).

Παραθυρεοειδής ορμόνη στον ορό

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην παραθυρεοειδή ορμόνη στον ορό σε ορισμένους ασθενείς με XLH κατά τη διάρκεια της θεραπείας με burosumab. Συνιστάται περιοδική μέτρηση της παραθυρεοειδούς ορμόνης στον ορό.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Η χορήγηση του burosomab μπορεί να οδηγήσει σε τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Η χορήγηση πρέπει να διακόπτεται προσωρινά στους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρής μορφής αντιδράσεις της θέσης ένεσης (βλ. παράγραφο 4.8) και πρέπει να τους χορηγείται η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Υπερευαισθησία

Το burosomab πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φάρμακο περιέχει 45,91 mg σορβιτόλης σε κάθε φιαλίδιο το οποίο ισοδυναμεί με 45,91 mg/ml.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση του burosomab με από του στόματος φωσφορικά και ανάλογα ενεργής βιταμίνης D αντενδείκνυται, καθώς μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο υπερφωσφαταιμίας και υπερασβεστιαϊμίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το burosomab συνδυάζεται με ασβεστιομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ., παράγοντες που μιμούνται τη δράση του ασβεστίου στους ιστούς μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα ασβεστίου). Η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές και θα μπορούσε δυνητικά να επιδεινώσει την υπασβεστιαϊμία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του burosomab σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το burosomab δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το burosomab/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με burosomab, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του burosomab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα με το burosomab.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το burosumab μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη μετά τη χορήγηση του burosumab.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές (>10%) ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με XLH κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, βάσει ολοκληρωμένων μακροχρόνιων μελετών με μέγιστη έκθεση στο burosumab έως 214 εβδομάδες (με μεταβλητή περίοδο έκθεσης στον πληθυσμό ασφαλείας), ήταν: βήχας (55%), αντιδράσεις της θέσης ένεσης (54%), πυρεξία (50%), κεφαλαλγία (48%), έμετος (46%), πόνος στα άκρα (42%), οδοντικό απόστημα (40%), βιταμίνη D μειωμένη (28%), διάρροια (27%), ναυτία (21%), εξάνθημα (20%), δυσκοιλιότητα (12%) και τερηδόνα οδόντων (11%).

Οι πιο συχνές (>10%) ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ενήλικες ασθενείς με XLH ή ενήλικες ασθενείς με ΤΙΟ, βάσει ολοκληρωμένων μακροχρόνιων μελετών με μέγιστη έκθεση στο burosumab έως 300 εβδομάδες (με μεταβλητή περίοδο έκθεσης στον πληθυσμό ασφαλείας), ήταν: οσφυαλγία (30%), αντίδραση της θέσης ένεσης (29%), κεφαλαλγία (28%), οδοντική λοίμωξη (28%), μείωση βιταμίνης D (28%), μυϊκοί σπασμοί (18%), σύνδρομο ανήσυχων ποδών (16%), ζάλη (16%) και δυσκοιλιότητα (13%) (βλ. παράγραφο 4.4 και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατίθενται στον Πίνακα 1 (XLH, παιδιατρικοί ασθενείς) και τον Πίνακα 2 (ενήλικες ασθενείς με XLH και ΤΙΟ).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης, οι οποίες ορίζονται με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών με XLH, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές (N=120) και μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Οδοντικό απόστημα ¹
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας ²
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Πολύ συχνές	Ζάλη ³
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Έμετος Ναυτία Διάρροια Δυσκοιλιότητα Τερηδόνα οδόντων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ⁴
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία
		Πόνος στα άκρα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Αντίδραση της θέσης ένεσης ⁵ Πυρεξία
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Βιταμίνη D μειωμένη ⁶
	Μη γνωστές	Φωσφόρος αίματος αυξημένος ⁷

¹Το οδοντικό απόστημα περιλαμβάνει τα εξής: οδοντικό απόστημα, οδοντική λοίμωξη και οδονταλγία

²Ο βήχας περιλαμβάνει τα εξής: βήχας και παραγωγικός βήχας

³Η ζάλη περιλαμβάνει τα εξής: ζάλη και ζάλη προσπάθειας

⁴Το εξάνθημα περιλαμβάνει τα εξής: εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κνησιμώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες και εξάνθημα φλυκταινώδες

⁵Η αντίδραση της θέσης ένεσης περιλαμβάνει τα εξής: αντίδραση της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, εξάνθημα της θέσης ένεσης, μωλωπισμός της θέσης ένεσης, αποχρωματισμός της θέσης ένεσης, δυσφορία της θέσης ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης, αιμορραγία της θέσης ένεσης, σκλήρυνση της θέσης ένεσης, κηλίδωση της θέσης ένεσης και κνίδωση της θέσης ένεσης

⁶Η βιταμίνη D μειωμένη περιλαμβάνει τα εξής: έλλειψη βιταμίνης D, 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη αίματος μειωμένη και βιταμίνη D μειωμένη

⁷Ο φωσφόρος αίματος αυξημένος περιλαμβάνει τα εξής: φωσφόρος αίματος αυξημένος και υπερφωσφαταιμία

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικες (N=203) με XLH (N=176) και TIO (N=27)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Οδοντική λοίμωξη ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ²
	Πολύ συχνές	Ζάλη
	Πολύ συχνές	Σύνδρομο ανήσυχων ποδών
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα ³
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Οσφυαλγία
	Πολύ συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Αντίδραση της θέσης ένεσης ⁴
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Βιταμίνη D μειωμένη ⁵
	Συχνές	Φωσφόρος αίματος αυξημένος ⁶

¹Η οδοντική λοίμωξη περιλαμβάνει τα εξής: οδοντικό απόστημα, οδοντική λοίμωξη και οδονταλγία

²Η κεφαλαλγία περιλαμβάνει τα εξής: κεφαλαλγία και δυσανεξία κεφαλής

³Το εξάνθημα περιλαμβάνει τα εξής: εξάνθημα, εξάνθημα βλατιδώδες και εξάνθημα ερυθματώδες

⁴Η αντίδραση της θέσης ένεσης περιλαμβάνει τα εξής: αντίδραση της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, εξάνθημα της θέσης ένεσης, μωλωπισμός της θέσης ένεσης, αποχρωματισμός της θέσης ένεσης, δυσφορία της θέσης ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης, αιμορραγία της θέσης ένεσης, σκλήρυνση της θέσης ένεσης, κηλίδωση της θέσης ένεσης, κνίδωση της θέσης ένεσης, υπεραισθησία της θέσης ένεσης και φλεγμονή της θέσης ένεσης

⁵Η βιταμίνη D μειωμένη περιλαμβάνει τα εξής: έλλειψη βιταμίνης D, 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη αίματος μειωμένη και βιταμίνη D μειωμένη

⁶Ο φωσφόρος αίματος αυξημένος περιλαμβάνει τα εξής: φωσφόρος αίματος αυξημένος, και υπερφωσφαταιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Παιδιατρικοί ασθενείς με XLH:

Τοπικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, ερύθημα, εξάνθημα, οίδημα, μώλωπες, άλγος, κνησμός και αιμάτωμα της θέσης ένεσης) εμφανίστηκαν στη θέση ένεσης. Στις παιδιατρικές μελέτες, περίπου το

54% των ασθενών εμφάνισαν αντίδραση της θέσης ένεσης, βάσει δεδομένων από κλινικές μελέτες. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν γενικά ήπιες σε βαρύτητα, εμφανίστηκαν εντός 1 ημέρας από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, κατά κύριο λόγο είχαν διάρκεια 1 έως 3 ημέρες, δεν απαιτούσαν θεραπεία και υποχώρησαν σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις.

Ενήλικοι ασθενείς με XLH ή TIO:

Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν γενικά ήπιες σε βαρύτητα, δεν απαιτούσαν θεραπεία και υποχώρησαν σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις.

Σε ασθενείς με XLH, στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας της μελέτης UX023-CL303, η συχνότητα των αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν 12% τόσο στην ομάδα θεραπείας του burosomab όσο και στην ομάδα θεραπείας του εικονικού φαρμάκου (αντίδραση της θέσης ένεσης, ερύθημα, εξάνθημα, μωλωπισμός, άλγος, κνησμός και αιμάτωμα).

Σε ασθενείς με TIO, η συχνότητα των αντιδράσεων της θέσης ένεσης, με βάση δεδομένα από ολοκληρωμένες μακροχρόνιες κλινικές μελέτες, ήταν 22% (αντίδραση της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης και διόγκωση της θέσης ένεσης).

Υπερευαισθησία

Παιδιατρικοί ασθενείς με XLH:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ.: αντιδράσεις στη θέση ένεσης, εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα του προσώπου, δερματίτιδα κ.λπ.) αναφέρθηκαν στο 39% των παιδιατρικών ασθενών, βάσει δεδομένων από κλινικές μελέτες. Όλες οι αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα.

Ενήλικοι ασθενείς με XLH ή TIO:

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα.

Σε ασθενείς με XLH, στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας της μελέτης UX023-CL303, η επίπτωση των δυνητικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν παρόμοια (6%) στους ενήλικες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το burosomab και τους ενήλικες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς με TIO, η συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (εξάνθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα και υπερευαισθησία), με βάση δεδομένα από ολοκληρωμένες μακροχρόνιες κλινικές μελέτες, ήταν 30%.

Βιταμίνη D μειωμένη

Παιδιατρικοί ασθενείς με XLH:

Μειωμένη 25 υδροξυ-βιταμίνη D ορού έχει παρατηρηθεί έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με burosomab σε περίπου το 8% των παιδιατρικών ασθενών, πιθανώς λόγω της αυξημένης μετατροπής σε ενεργοποιημένη 1,25 διϋδροξυ-βιταμίνη D. Η συμπλήρωση με ανενεργή βιταμίνη D πέτυχε την αποκατάσταση των επιπέδων πλάσματος στα φυσιολογικά.

Υπερφωσφαταιμία

Ενήλικοι ασθενείς με XLH ή TIO:

Σε ασθενείς με XLH, στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας της μελέτης UX023-CL303 στην ομάδα του burosomab, 9 συμμετέχοντες (13,2%) είχαν υψηλά φωσφορικά ορού τουλάχιστον μία φορά. Οι 5 από αυτούς τους 9 χρειάστηκαν καθορισμένη(-ες) από το πρωτόκολλο μείωση(-εις) της δόσης. Μετά από την έναρξη του burosomab στην ανοικτής επισήμανσης περίοδο συνέχισης της θεραπείας, 8 συμμετέχοντες (12,1%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου→burosomab είχαν υψηλά επίπεδα φωσφορικών ορού. Τέσσερις από αυτούς τους 8 συμμετέχοντες χρειάστηκαν καθορισμένη(-ες) από το πρωτόκολλο μείωση(-εις) της δόσης. Η δόση για όλους τους ασθενείς που πληρούσαν τα καθορισμένα από το πρωτόκολλο κριτήρια μειώθηκε κατά 50%. Ένας ασθενής (1%) χρειάστηκε και δεύτερη μείωση της δόσης λόγω συνεχιζόμενης υπερφωσφαταιμίας.

Σε ασθενείς με TIO, με βάση δεδομένα από ολοκληρωμένες μακροχρόνιες κλινικές μελέτες, το 11% των ασθενών παρουσίασαν συμβάντα υπερφωσφαταιμίας, τα οποία αντιμετωπίστηκαν με μείωση της δόσης.

Σύνδρομο ανήσυχων ποδών

Ενήλικοι ασθενείς με XLH ή TIO:

Σε ασθενείς με XLH, στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας της μελέτης UX023-CL303, περίπου το 12% της ομάδας θεραπείας με το burosomab και το 8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν μια επιδείνωση του προθεραπευτικού συνδρόμου ανήσυχων ποδών ή νέα εκδήλωση συνδρόμου ανήσυχων ποδών ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.

Σε ασθενείς με TIO, με βάση δεδομένα από ολοκληρωμένες μακροχρόνιες κλινικές μελέτες, το 11% των ασθενών παρουσίασαν συμβάντα συνδρόμου ανήσυχων ποδών ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.

Ανοσογονικότητα:

Παιδιατρικοί ασθενείς με XLH:

Συνολικά, η επίπτωση των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) στο burosomab σε παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε burosomab, βάσει δεδομένων από κλινικές μελέτες, ήταν 10%. Η επίπτωση εξουδετερωτικών ADA σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 3%. Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, απώλεια αποτελεσματικότητας ή μεταβολή στο προφίλ φαρμακοκινητικής του burosomab δεν συσχετίστηκε με αυτά τα ευρήματα.

Ενήλικοι ασθενείς με XLH και TIO:

Η επίπτωση ασθενών που ήταν θετικοί για ADA στο burosomab σε κλινικές μελέτες ενηλίκων με XLH ή TIO, με βάση δεδομένα από ολοκληρωμένες μακροχρόνιες κλινικές μελέτες, ήταν 15%. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν ανέπτυξε εξουδετερωτικά ADA. Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, απώλεια αποτελεσματικότητας ή μεταβολή στο προφίλ φαρμακοκινητικής του burosomab δεν συσχετίστηκε με αυτά τα ευρήματα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με TIO

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς με TIO (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης υπερδοσολογίας του burosomab. Το burosomab έχει χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές παιδιατρικών ασθενών με XLH χωρίς δόσοπεριοριστική τοξικότητα με χρήση δόσεων έως και 2,0 mg/kg σωματικού βάρους με μέγιστη δόση τα 90 mg κάθε δύο εβδομάδες. Σε κλινικές δοκιμές ενηλίκων με XLH δεν παρατηρήθηκε καμία δόσοπεριοριστική τοξικότητα με χρήση δόσεων έως και 1,0 mg/kg ή μια μέγιστη συνολική δόση των 128 mg κάθε 4 εβδομάδες. Σε κλινικές δοκιμές ενηλίκων με TIO δεν παρατηρήθηκε καμία δόσοπεριοριστική τοξικότητα με χρήση δόσεων έως και 2,0 mg/kg ή μια μέγιστη συνολική δόση των 184 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η διακοπή του burosomab και η παρακολούθηση της βιοχημικής ανταπόκρισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών, άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την οστική δομή και την πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων, κωδικός ATC: M05BX05.

Μηχανισμός δράσης

Το burosumab είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1), το οποίο δεσμεύεται στον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών 23 (FGF23) και αναστέλλει τη δράση του. Αναστέλλοντας τον FGF23, το burosumab αυξάνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφορικών από τον νεφρό και αυξάνει τη συγκέντρωση της 1,25 διϋδροξυ-βιταμίνης D στον ορό.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς με XLH

Μελέτη UX023-CL301

Στην παιδιατρική μελέτη UX023-CL301, 61 ασθενείς ηλικίας 1 έως 12 ετών (56% κορίτσια, 44% αγόρια, Ηλικία κατά την πρώτη δόση, μέση τιμή (SD): 6,3 (3,31) έτη) τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη burosumab (n=29) ή δραστικού φαρμάκου ελέγχου (n=32, από του στόματος φωσφορικά και ενεργή βιταμίνη D). Κατά την είσοδο στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει τουλάχιστον 6 μήνες θεραπεία με από του στόματος φωσφορικά και ενεργή βιταμίνη D. Όλοι οι ασθενείς είχαν ακτινολογικά στοιχεία οστικής νόσου λόγω XLH (βαθμολογία βαρύτητας ραχίτιδας ≥ 2). Η θεραπεία με burosumab ξεκινούσε σε δόση 0,8 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και αυξανόταν σε 1,2 mg/kg αν υπήρχε ανεπαρκής ανταπόκριση, όπως μετρούνταν από τα φωσφορικά ορού νηστείας. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του δραστικού φαρμάκου ελέγχου ελάμβαναν πολλαπλές ημερήσιες δόσεις από του στόματος φωσφορικών και ενεργής βιταμίνης D.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη βαρύτητα της ραχίτιδας την Εβδομάδα 40, όπως αξιολογούνταν από τη βαθμολογία RGI-C (Ακτινογραφική σφαιρική εντύπωση της μεταβολής), κατά τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων του burosumab και του δραστικού φαρμάκου ελέγχου.

Η RGI-C είναι μια σχετική κλίμακα βαθμολόγησης, που συγκρίνει τη ραχίτιδα ενός ασθενούς πριν και μετά τη θεραπεία, χρησιμοποιώντας μια τακτική κλίμακα 7 σημείων για να αξιολογήσει τη μεταβολή στις ίδιες ανωμαλίες που βαθμολογούνται στο σύστημα RSS (όπως περιγράφεται παρακάτω). Οι βαθμολογίες κυμαίνονται από -3 (που υποδεικνύει σοβαρή επιδείνωση της ραχίτιδας) έως +3 (που υποδεικνύει πλήρη ίαση της ραχίτιδας).

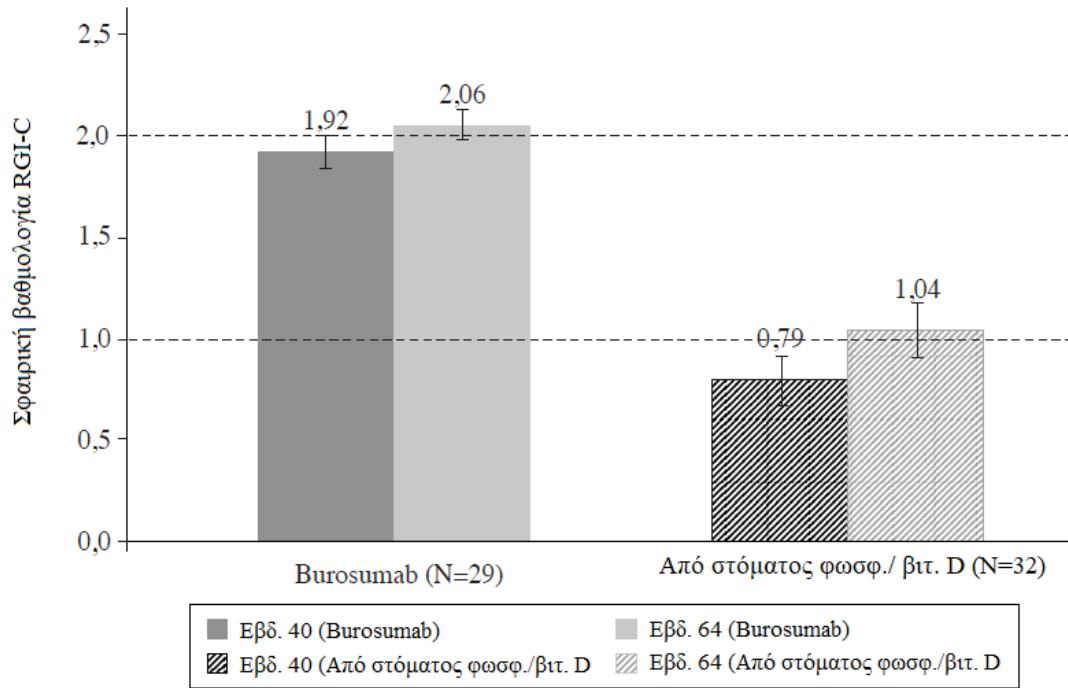
Η βαρύτητα της παιδιατρικής ραχίτιδας μετρήθηκε με χρήση του συστήματος RSS, μιας μεθόδου ακτινογραφικής βαθμολόγησης με βάση τον βαθμό της μεταφυσιακής βλάβης, την αρθρική κοιλότητα και το ποσοστό των συζευκτικών χόνδρων που έχουν προσβληθεί. Στη μελέτη UX023-CL301, η RSS βαθμολογήθηκε με βάση μια προκαθορισμένη κλίμακα που εξέταζε συγκεκριμένες ανωμαλίες στους καρπούς και τα γόνατα.

Όλοι οι ασθενείς (n=61) ολοκλήρωσαν την περίοδο τυχαιοποιημένης θεραπείας διάρκειας 64 εβδομάδων. Σε κανέναν ασθενή δεν έγιναν μειώσεις της δόσης, ενώ σε 8 (28%) από τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το burosumab έγιναν κλιμακώσεις της δόσης έως τα 1,2 mg/kg. Στην περίοδο επέκτασης θεραπείας εντάχθηκαν συνολικά 51 ασθενείς, με 26 ασθενείς στην ομάδα δραστικού φαρμάκου ελέγχου→burosumab και 25 ασθενείς στην ομάδα burosumab→burosumab, και έλαβαν θεραπεία με burosumab για έως και 124 εβδομάδες.

Πρωτεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας

Μεγαλύτερη ίαση της ραχίτιδας την Εβδομάδα 40 παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με burosumab σε σύγκριση με το δραστικό φάρμακο ελέγχου και αυτό το αποτέλεσμα διατηρούνταν την Εβδομάδα 64, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1. Αυτά τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 88 (n = 21).

Σχήμα 1: Σφαιρική βαθμολογία RGI-C (μέση τιμή ± SE) – Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 40 και 64 (Σύνολο πλήρους ανάλυσης)



Εβδομάδα 40 (Πρωτεύουσα ανάλυση)
 Μέση διαφ. ελαχ. τετραγ.: 1,14 (95% CI: 0,83, 1,45),
 p < 0,0001, μοντέλο ANCOVA

Εβδομάδα 64
 Μέση διαφ. ελαχ. τετραγ.: +1,02 (95% CI: +0,72, +1,33),
 p < 0,0001, μοντέλο GEE

Δευτερεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας

Τα αποτελέσματα του βασικού δευτερεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας για τις Εβδομάδες 40 και 64 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Αυτά τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 88 (n=21).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα δευτερεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας

Τελικό σημείο	Εβδομάδα	Δραστικό φάρμακο ελέγχου Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (SE)	Burosumab Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (SE)	Διαφορά (burosumab – δραστικό φάρμακο ελέγχου)
Παραμόρφωση κάτω άκρων, αξιολογηθείσα μέσω RGI-C (μοντέλο 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
Ύψος, βαθμολογία Z	Έναρξη	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^α	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95% CI: 0,01, 0,24] p = 0,0408
	64 ^β	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95% CI: 0,00, 0,29] p = 0,0490
Βαρύτητα ραχίτιδας, συνολική βαθμολογία RSS	Έναρξη	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^α	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95% CI - 1,74, -0,94] p < 0,0001
	64 ^β	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95% CI: - 1,59, -0,83] p < 0,0001
ALP ορού (U/l)	Έναρξη	523 (154)	511 (125)	
	40 ^α	489 (189)	381 (99)	-97 [95% CI: - 138, -56] p < 0,0001
	64 ^β	495 (182)	337 (86)	-147 [95% CI: - 192, -102] p < 0,0001
Δοκιμασία βάδισης έξι λεπτών (m)	Έναρξη	450 (106)	385 (86)	
	40 ^α	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95% CI: - 0,3, 87], p = 0,0514
	64 ^β	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95% CI: 2, 89], p = 0,0399

α: η μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 40 από το μοντέλο ANCOVA.

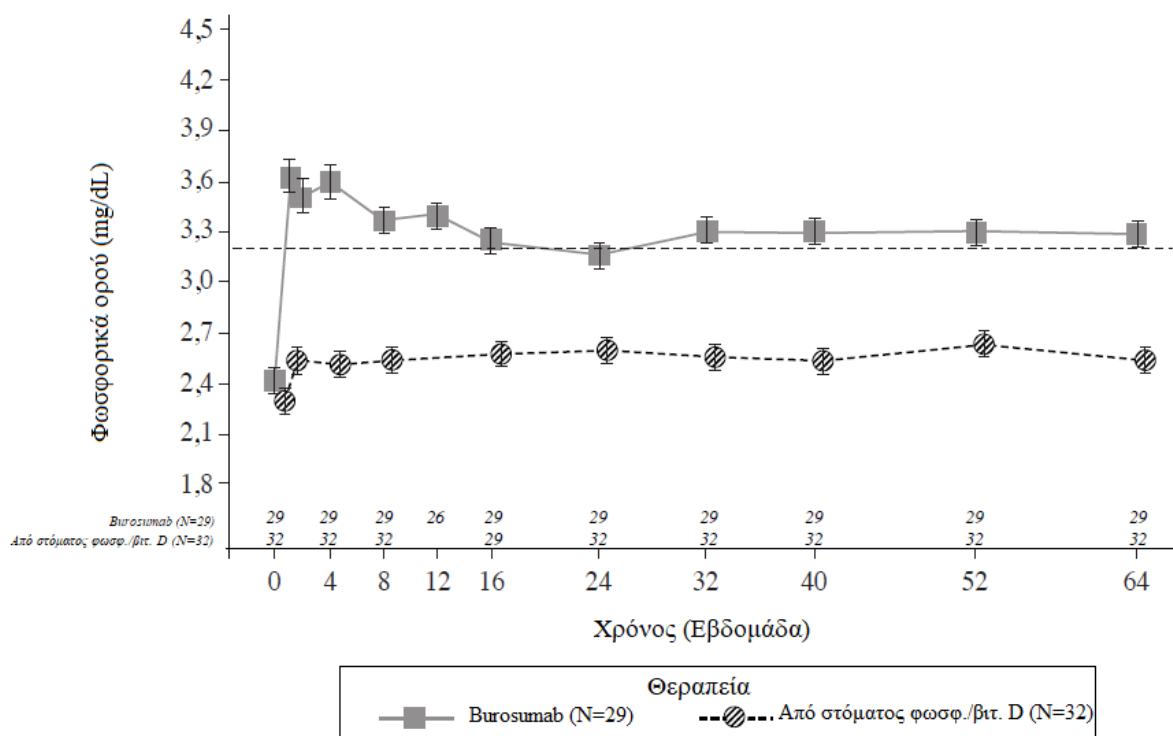
β: η μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 64 από το μοντέλο GEE.

Φωσφορικά ορού

Σε κάθε επίσκεψη της μελέτης στην οποία τα φωσφορικά ορού αξιολογούνταν σε αμφότερες τις ομάδες, οι μεταβολές στα φωσφορικά ορού από την έναρξη ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα του burosomab σε σύγκριση με την ομάδα δραστικού φαρμάκου ελέγχου ($p < 0,0001$, μοντέλο GEE) (Σχήμα 2).

Σχήμα 2: Συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό και μεταβολή από την έναρξη (mg/dl) (μέση τιμή \pm SE) ανά ομάδα θεραπείας (Σύνολο ανάλυσης PD)

Σημείωση: Η διακεκομμένη γραμμή στην εικόνα υποδεικνύει το χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού εύρους αναφοράς των φωσφορικών ορού, 3,2 mg/dL (1,03 mmol/l)



Κατά την περίοδο επέκτασης θεραπείας (Εβδομάδα 66 έως Εβδομάδα 140), με την παρατεταμένη θεραπεία με burosomab και στις δύο ομάδες [burosumab→burosumab (n=25) και δραστικού φαρμάκου ελέγχου →burosumab (n = 26)] τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν.

Μελέτη UX023-CL201

Στην παιδιατρική μελέτη UX023-CL201, 52 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 5 έως 12 ετών (μέση ηλικία 8,5 έτη, SD 1,87) με XLH έλαβαν θεραπεία για μια αρχική περίοδο 64 εβδομάδων με χορήγηση δόσης είτε κάθε δύο εβδομάδες (Q2W) είτε κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W). Αυτή η περίοδος ακολουθήθηκε από δύο περιόδους επέκτασης με χορήγηση δόσης Q2W για όλους τους ασθενείς: η πρώτη περίοδος ήταν διάρκειας έως 96 εβδομάδων (συνολικά 160 εβδομάδες) και μια ακόμη περίοδος ήταν διάρκειας έως 56 εβδομάδων, για ανάλυση της ασφάλειας.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν ακτινογραφικές ενδείξεις ραχίτιδας κατά την έναρξη και είχαν λάβει προγενέστερα από του στόματος φωσφορικά και ανάλογα βιταμίνης D για μια μέση (SD [τυπική απόκλιση]) διάρκεια 7 (2,4) ετών. Αυτή η συμβατική θεραπεία διακόπηκε 2-4 εβδομάδες πριν την έναρξη του burosomab. Η δόση του burosomab προσαρμόστηκε στοχεύοντας μια συγκέντρωση των φωσφορικών ορού νηστείας 3,50 έως 5,02 mg/dl (1,13 έως 1,62 mmol/l). Στις πρώτες 64 εβδομάδες, 26 εκ των 52 ασθενών λάμβαναν burosomab Q4W. Είκοσι έξι εκ των 52 ασθενών λάμβαναν burosomab Q2W με μέση δόση (ελάχιστη, μέγιστη) 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) και 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg τις εβδομάδες 16, 40 και 64 αντίστοιχα, και μέχρι μια μέγιστη δόση 2,0 mg/kg.

Το burosumab αύξησε τη συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό και αύξησε τον λόγο TmP/GFR (σωληναριακή μέγιστη επαναρρόφηση φωσφορικών προς ρυθμό σπειραματικής διήθησης). Στην ομάδα Q2W, η μέση (SD) συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό αυξήθηκε από 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) κατά την έναρξη σε 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) την Εβδομάδα 40 και διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 64 στα 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Τα αυξημένα επίπεδα φωσφορικών στον ορό διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 160 (n = 52).

Δραστικότητα αλκαλικής φωσφατάσης

Η μέση (SD) δραστικότητα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) στον ορό ήταν 459 (105) U/l κατά την έναρξη και μειώθηκε στις 369 (76) U/l την Εβδομάδα 64 (-19,6%, p < 0,0001). Οι μειώσεις ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων δόσης. Συνολικά, τα μειωμένα επίπεδα ALP στον ορό διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 160.

Η περιεκτικότητα του ορού σε αλκαλική φωσφατάση προερχόμενη από τα οστά (BALP) ήταν 165 (52) μg/l [μέση τιμή (SD)] κατά την έναρξη και 115 (31) μg/l την Εβδομάδα 64 (μέση μεταβολή: -28,5%). Οι μειώσεις ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων δόσης. Συνολικά, τα μειωμένα επίπεδα BALP στον ορό διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 160.

Στη μελέτη UX023-CL201, η βαρύτητα της παιδιατρικής ραχίτιδας μετρήθηκε με χρήση του συστήματος RSS, όπως περιγράφεται παραπάνω και η βαθμολόγηση έγινε με βάση μια προκαθορισμένη κλίμακα που εξέταζε συγκεκριμένες ανωμαλίες στους καρπούς και τα γόνατα. Ως συμπλήρωμα στην αξιολόγηση RSS, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα βαθμολόγησης RGI-C. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Ανταπόκριση της ραχίτιδας σε παιδιά ηλικίας 5-12 ετών που έλαβαν burosumab στη μελέτη UX023-CL201

Τελικό σημείο	Διάρκεια του burosumab (εβδομάδα)	Μέγεθος επίδρασης	
		Q2W (N=26)	Q4W (N=26)
Συνολική Βαθμολογία RSS			
Μέση τιμή κατά την έναρξη (SD)		1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
Μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (SE [τυπικό σφάλμα]) από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία ^a (μειωμένη βαθμολογία RSS υποδεικνύει βελτίωση στη βαρύτητα της ραχίτιδας)	40	-1,06 (0,100) (p < 0,0001)	-0,73 (0,100) (p < 0,0001)
	64	-1,00 (0,1) (p < 0,0001)	-0,84 (0,1) (p < 0,0001)
Συνολική Βαθμολογία της RGI-C	40	+1,66 (0,1) (p < 0,0001)	+1,47 (0,1) (p < 0,0001)
Μέση βαθμολογία ελαχίστων τετραγώνων (SE) ^a (θετική τιμή υποδεικνύει ίαση)	64	+1,56 (0,1) (p < 0,0001)	+1,58 (0,1) (p < 0,0001)

α) Οι εκτιμήσεις των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων και των τιμών p προέρχονται από το γενικευμένο μοντέλο εξίσωσης εκτίμησης που συνεκτιμά την αρχική τιμή της RSS, τις επισκέψεις και το σχήμα, και την αλληλεπίδρασή τους.

Μελέτη UX023-CL205

Στην παιδιατρική μελέτη UX023-CL205, το burosumab αξιολογήθηκε σε 13 ασθενείς με XLH ηλικίας 1 έως 4 ετών (μέση ηλικία 2,9 έτη, SD 1,1) για μια περίοδο θεραπείας 64 εβδομάδων. Δώδεκα ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν burosumab για ακόμη 96 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης, για μέγιστο χρονικό διάστημα 160 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν ακτινογραφικές ενδείξεις ραχίτιδας κατά την έναρξη και 12 ασθενείς είχαν λάβει από του στόματος φωσφορικά και ανάλογα βιταμίνης D για μια μέση (SD) διάρκεια 16,7 (14,4) μηνών. Αυτή η συμβατική θεραπεία

διακόπηκε 2-6 εβδομάδες πριν την έναρξη του burosomab. Οι ασθενείς λάμβαναν burosomab σε δόση 0,8 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες.

Η μέση (SD) συγκέντρωση φωσφορικών νηστείας στον ορό αυξήθηκε από 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) κατά την έναρξη σε 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) την Εβδομάδα 40 και τα αυξημένα επίπεδα διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 160.

Δραστικότητα αλκαλικής φωσφατάσης ορού

Η μέση (SD) δραστικότητα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό ήταν 549 (193,8) U/l κατά την έναρξη και μειώθηκε στις 335 (87,6) U/l την Εβδομάδα 40 (μέση μεταβολή: -36,3%). Η μειωμένη δραστικότητα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό διατηρήθηκε με τη μακροχρόνια θεραπεία έως την Εβδομάδα 160.

Βαθμολογία βαρύτητας της ραχίτιδας (RSS)

Η μέση συνολική RSS βελτιώθηκε από 2,92 (1,367) κατά την έναρξη σε 1,19 (0,522) την Εβδομάδα 40, που αντιστοιχεί σε μια μεταβολή από την αρχική τιμή σε μέση (SE) μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). Η RSS διατηρήθηκε έως τις Εβδομάδες 64, 112 και 160.

Ακτινογραφική σφαιρική εντύπωση της μεταβολής (RGI-C)

Μετά από 40 εβδομάδες θεραπείας με burosomab, η μέση (SE) συνολική βαθμολογία RGI-C LS με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων ήταν +2,21 (0,071) και στους 13 ασθενείς ($p < 0,0001$) που καταδεικνύει ίαση της ραχίτιδας. Και οι 13 ασθενείς θεωρήθηκαν ανταποκριθέντες κατά RGI-C όπως ορίζεται από τη συνολική βαθμολογία RGI-C $\geq +2,0$. Η συνολική βαθμολογία RGI-C διατηρήθηκε έως τις Εβδομάδες 64, 112 και 160.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το burosomab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της φυλοσύνδετης υποφωσφαταιμίας. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ενήλικες με XLH

Μελέτη UX023-CL303

Η μελέτη UX023-CL303 είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 134 ενήλικες ασθενείς με XLH. Η μελέτη αποτελούνταν από μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση θεραπείας 24 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια περίοδο ανοικτής επισήμανσης 24 εβδομάδων κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν burosomab. Από του στόματος φωσφορικά και ανάλογα ενεργού βιταμίνης D δεν επιτρέπονταν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το burosomab χορηγήθηκε σε δόση του 1 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Το πρωτεύον τελικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν η κανονικοποίηση των φωσφορικών ορού κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου 24 εβδομάδων. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν τον εντονότερο πόνο όπως μετρήθηκε με την κλίμακα BPI (κλίμακα Σύντομης Αξιολόγησης του Πόνου) και τη δυσκαμψία και τη λειτουργική ικανότητα όπως μετρήθηκαν από τον δείκτη WOMAC (δείκτης Οστεροαρθρίτιδας του Πανεπιστημίου του Δυτικού Οντάριο και του Πανεπιστημίου ΜακΜάστερ). Στα διερευνητικά τελικά σημεία περιλαμβανόταν η επούλωση κατάγματος και ψευδοκατάγματος, η ενθεσοπάθεια, η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, η επίδραση του πόνου κατά την κλίμακα BPI, η εντονότερη κόπωση κατά την κλίμακα BFI (κλίμακα Σύντομης Αξιολόγησης της Κόπωσης) και η γενική βαθμολογία κόπωσης κατά την κλίμακα BFI.

Κατά την ένταξη στη μελέτη, η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 40 έτη (εύρος 19 έως 66 έτη) και το 35% ήταν άνδρες. Σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν 66 ασθενείς, και 68 σε θεραπεία με burosomab. Κατά την έναρξη, η μέση τιμή (SD) φωσφορικών ορού ήταν 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] και 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] στις ομάδες εικονικού φαρμάκου και burosomab, αντίστοιχα.

Για το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν μέσω επίπεδο φωσφορικών ορού πάνω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN) ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν burosomab σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου έως την Εβδομάδα 24 (Πίνακας 5 και Σχήμα 3).

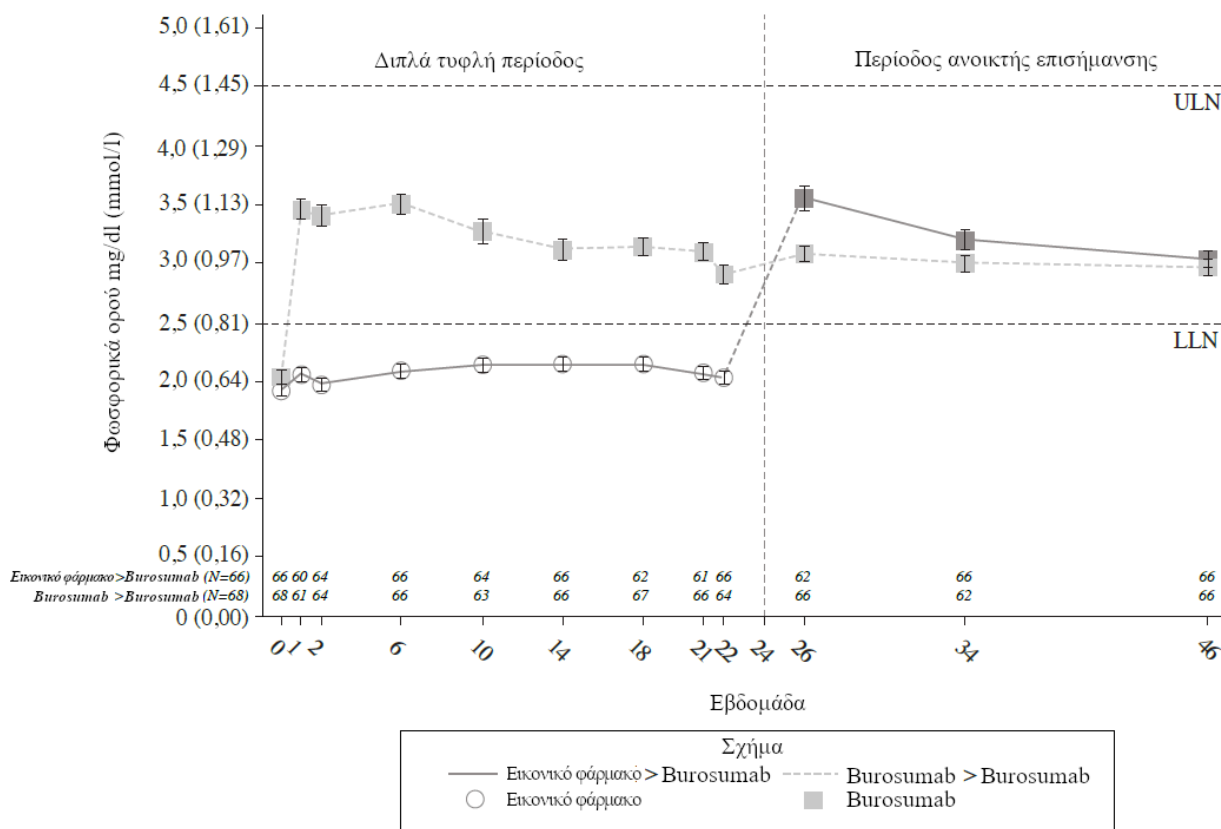
Πίνακας 5: Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που πέτυχαν μέσω επίπεδο φωσφορικών ορού πάνω από το LLN στο μέσο σημείο του διαστήματος μεταξύ των δόσεων στη μελέτη UX023-CL303 (διπλά τυφλή περίοδος)

	Εικονικό φάρμακο (N = 66)	Burosomab (N = 68)
Πέτυχαν μέση τιμή φωσφορικών ορού > LLN στα μέσα σημεία των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων έως την Εβδομάδα 24 - n (%)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
95% CI	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7)
Τιμή p ^a		< 0,0001

Τα 95% CI υπολογίστηκαν με βάση τη μέθοδο βαθμολογίας Wilson.

^a Η τιμή p προκύπτει από τον έλεγχο των Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) για συσχέτιση μεταξύ της επίτευξης του πρωτεύοντος τελικού σημείου και της ομάδας θεραπείας, με προσαρμογή για στρωματοποιήσεις τυχαιοποίησης.

Σχήμα 3: Μέσες (± SE) μέγιστες συγκεντρώσεις φωσφορικών ορού (mg/dl [mmol/l])



LLN, κατώτατο φυσιολογικό όριο; ULN, ανώτατο φυσιολογικό όριο του εύρους αναφοράς των φωσφορικών ορού.

Πόνος, λειτουργική κατάσταση και δυσκαμψία που αναφέρονται από τον ασθενή

Η μεταβολή από την έναρξη την Εβδομάδα 24 κατέδειξε μεγαλύτερη διαφορά για το burosomab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στον πόνο (BPI), τη λειτουργική ικανότητα (δείκτης WOMAC) και τη δυσκαμψία (δείκτης WOMAC) που αναφέρθηκαν από τον ασθενή. Η μέση (SE) διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας (burosomab-εικονικό φάρμακο) φτάνει τη στατιστική σημασία για τη δυσκαμψία κατά WOMAC την Εβδομάδα 24. Λεπτομέρειες παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Μεταβολές από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 στη βαθμολογία για πόνο, λειτουργική ικανότητα και δυσκαμψία που αναφέρονται από τον ασθενή και ανάλυση της διαφοράς την Εβδομάδα 24

	Εικονικό φάρμακο	Burosumab
	N=66	N=68
Εντονότερος πόνος κατά BPI^a		
Μέση (SE) μεταβολή από την έναρξη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95% CI]	[-0,76, 0,11]	[-1,20, -0,37]
Μέση (SE) διαφορά με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (burosumab-εικονικό φάρμακο)	-0,5 (0,28)	
Τιμή p	0,0919 ^γ	
Λειτουργική ικανότητα κατά δείκτη WOMAC^β		
Μέση (SE) μεταβολή από την έναρξη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95% CI]	[-3,54, 7,13]	[-8,12, 1,89]
Μέση (SE) διαφορά με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων	-4,9 (2,5)	
Τιμή p	0,0478 ^γ	
Δυσκαμψία κατά δείκτη WOMAC^β		
Μέση (SE) μεταβολή από την έναρξη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95% CI]	[5,89, 6,39]	[-13,82, -1,91]
Μέση (SE) διαφορά με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (burosumab-εικονικό φάρμακο)	-8,12 (3,2)	
Τιμή p	0,0122	
^a Η βαθμολογία στο στοιχείο εντονότερου πόνου της κλίμακας BPI κυμαίνεται από 0 (καθόλου πόνος) έως 10 (ο χειρότερος πόνος που μπορεί κανείς να φανταστεί) ^β Οι βαθμολογίες στις ενότητες λειτουργικής ικανότητας και δυσκαμψίας του δείκτη WOMAC κυμαίνονται από 0 (βέλτιστη σωματική υγεία) έως 100 (χειρίστη σωματική υγεία) ^γ Μη σημαντική κατόπιν προσαρμογής κατά Hochberg		

Δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών

Αυτή η δοκιμασία σωματικής άσκησης πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς κατά την έναρξη, και την Εβδομάδα 12, 24, 36 και 48 (μέση διαφορά στη μεταβολή από την έναρξη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, burosumab → εικονικό φάρμακο, Πίνακας 7). Οι βελτιώσεις συνεχίστηκαν έως την Εβδομάδα 48 κατά την οποία η απόσταση που διανύθηκε αυξήθηκε από 357 μέτρα κατά την έναρξη σε 393 μέτρα την Εβδομάδα 48. Οι ασθενείς που πέρασαν από το εικονικό φάρμακο στο burosumab πέτυχαν παρόμοιες βελτιώσεις μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

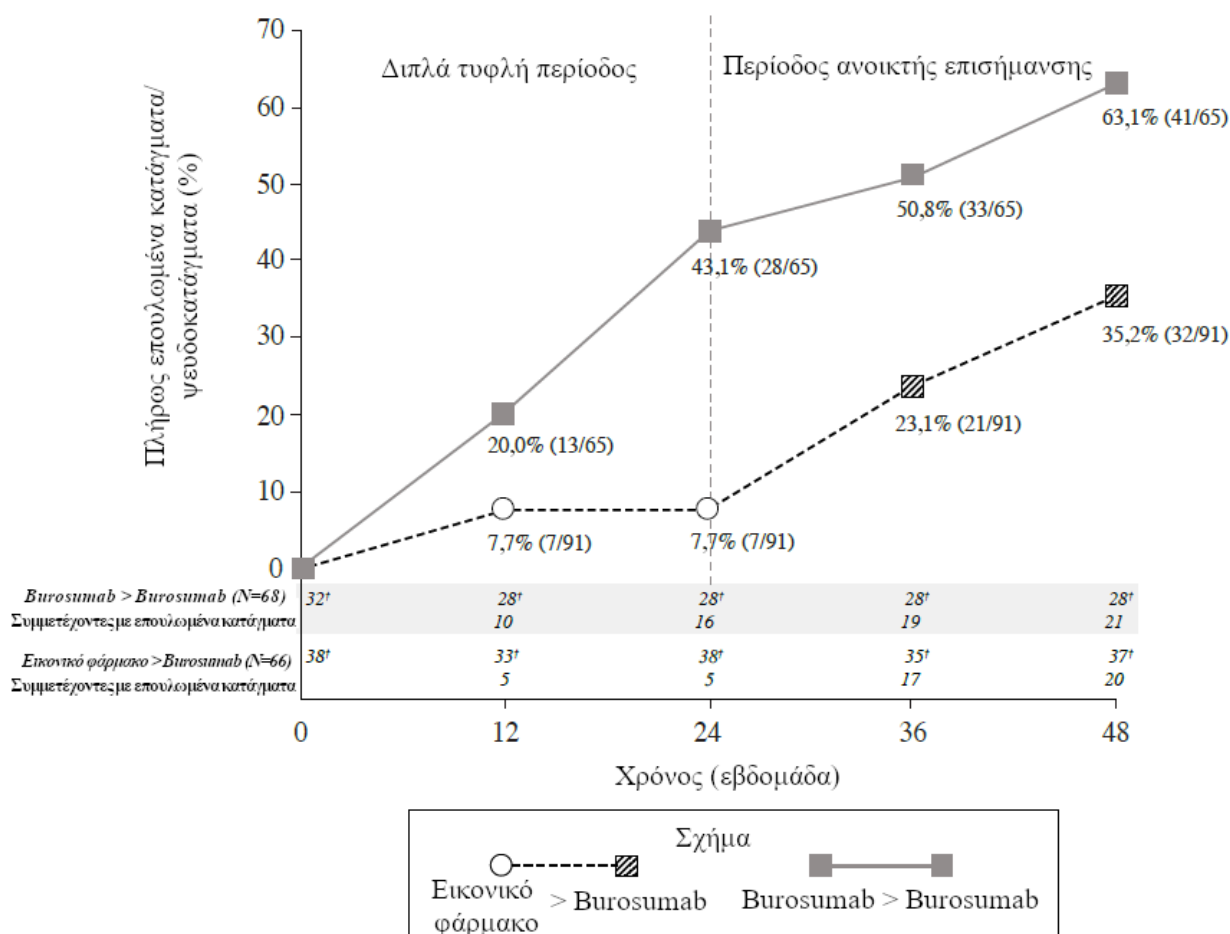
Πίνακας 7: Απόσταση (SD) στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών κατά την έναρξη και την Εβδομάδα 24, μέση διαφορά (SE) με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων

Δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, μέτρα (SD)	Εικονικό φάρμακο	Burosumab
Έναρξη	367 (103)	357 (109)
Εβδομάδα 24	369 (103)	382 (108)
Μέση διαφορά burosumab-εικονικού φαρμάκου (SE) με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων	20 (7,7)	

Ακτινογραφική αξιολόγηση καταγμάτων και ψευδοκαταγμάτων

Στη μελέτη UX023-CL303, πραγματοποιήθηκε κατά την έναρξη ένας σκελετικός έλεγχος για την ταυτοποίηση καταγμάτων και ψευδοκαταγμάτων σχετιζόμενων με οστερομαλάκυνση. Το 52% (70/134) των ασθενών είχε είτε ενεργά κατάγματα (12%, 16/134) είτε ενεργά ψευδοκατάγματα (47%, 63/134) κατά την έναρξη. Μετά τη θεραπεία με burosumab παρουσίασαν επούλωση των καταγμάτων και των ψευδοκαταγμάτων περισσότεροι ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (Σχήμα 4). Κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας έως την Εβδομάδα 24, παρουσιάστηκαν συνολικά 6 νέα κατάγματα ή ψευδοκατάγματα σε 68 ασθενείς που λάμβαναν burosumab σε σύγκριση με 8 νέες ανωμαλίες σε 66 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Από τον αριθμό των νέων καταγμάτων που παρουσιάστηκαν πριν την Εβδομάδα 48, είχαν επουλωθεί ή μερικώς επουλωθεί τα περισσότερα (10/18) στο τέλος της μελέτης.

Σχήμα 4: Ποσοστό επουλωμένων ενεργών καταγμάτων και ψευδοκαταγμάτων στη μελέτη UX023-CL303



† Συμμετέχοντες με ενεργά κατάγματα/ψευδοκατάγματα που αναλύθηκαν μείον τις ελλείπουσες αξιολογήσεις

Κατά την έναρξη, η μέση (SD) συνολική επιβάρυνση από ενθεσπάθεια πτέρνας (άθροισμα ακανθών πτέρνας πάνω από την κατάφυση της πελματιαίας περιτονίας και κατά μήκος των ινών της πελματιαίας περιτονίας) ήταν 5,64 (3,12) εκατοστά στην ομάδα του burosomab και 5,54 (3,1) εκατοστά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Την Εβδομάδα 24, η μέση (SD) συνολική επιβάρυνση από ενθεσπάθεια πτέρνας ήταν 5,90 (3,56) εκατοστά στην ομάδα burosomab→burosomab και 4,07 (2,38) εκατοστά στην ομάδα εικονικού φαρμάκου→burosomab.

Για τα διερευνητικά τελικά σημεία της επίδρασης του πόνου κατά την κλίμακα BPI, της εντονότερης κόπωσης κατά την κλίμακα BFI και της γενικής βαθμολογίας κόπωσης κατά την κλίμακα BFI δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Οστική ιστομορφομετρία σε ενήλικες

Μελέτη UX023-CL304

Η μελέτη UX023-CL304 είναι μια ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους μελέτη 48 εβδομάδων σε ενήλικες ασθενείς με XLH για την αξιολόγηση των επιδράσεων του burosomab στη βελτίωση της οστεομαλάκυνσης, όπως προσδιορίζεται από ιστολογική και ιστομορφομετρική αξιολόγηση βιοψιών της λαγόνιας ακρολοφίας. Οι ασθενείς λάμβαναν burosomab 1,0 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Από του στόματος φωσφορικά και ανάλογα ενεργού βιταμίνης D δεν επιτρέπονταν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Εντάχθηκαν 14 ασθενείς και, κατά την ένταξη στη μελέτη, η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 40 έτη (εύρος 25 έως 52 έτη) και το 43% ήταν άνδρες. Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας στη μελέτη UX023-CL304, υπήρχαν διαθέσιμα ζεύγη βιοψιών από 11 ασθενείς. Ίσση της οστεομαλάκυνσης παρατηρήθηκε και στους δέκα αξιολογήσιμους ασθενείς, όπως καταδείχθηκε από μειώσεις στον όγκο οστεοειδούς/όγκο οστού (OV/BV) από μια μέση (SD) βαθμολογία 26,1% (12,4) κατά την έναρξη σε 11,9% (6,6). Το πάχος οστεοειδούς (O.Th) μειώθηκε σε 11 αξιολογήσιμους ασθενείς από μια μέση (SD) τιμή 17,2 (4,1) μικρόμετρων σε 11,6 (3,1) μικρόμετρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με προκαλούμενη από όγκο οστεομαλάκυνση

Το burosomab αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες ενός σκέλους, ανοικτής επισήμανσης όπου εντάχθηκαν συνολικά 27 ενήλικες ασθενείς με ΤΙΟ. Τα από του στόματος φωσφορικά και ανάλογα ενεργής βιταμίνης D είχαν διακοπεί μεταξύ 2-10 εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας με burosomab. Οι ασθενείς λάμβαναν burosomab κάθε 4 εβδομάδες σε βασισμένη στο σωματικό βάρος δόση έναρξης των 0,3 mg/kg για την επίτευξη επιπέδου φωσφορικών ορού νηστείας 2,5 έως 4,0 mg/dl [0,81 έως 1,29 mmol/l].

Στη μελέτη UX023T-CL201 εντάχθηκαν 14 ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση σχετιζόμενης με τον FGF23 υποφωσφαταιμίας προκαλούμενης από υποκείμενο όγκο ο οποίος δεν μπορούσε να υποβληθεί σε χειρουργική εξαίρεση ή να εντοπιστεί. Οκτώ ασθενείς ήταν άνδρες και το ηλικιακό εύρος για όλους τους ασθενείς κυμαινόταν μεταξύ 33 και 68 ετών (διάμεση ηλικία 59,5 έτη). Η μέση (SD) δόση του burosomab ήταν 0,83 (0,41) mg/kg την Εβδομάδα 20, 0,87 (0,49) mg/kg την Εβδομάδα 48, 0,77 (0,52) mg/kg την Εβδομάδα 96 και 0,67 (0,54) mg/kg την Εβδομάδα 144.

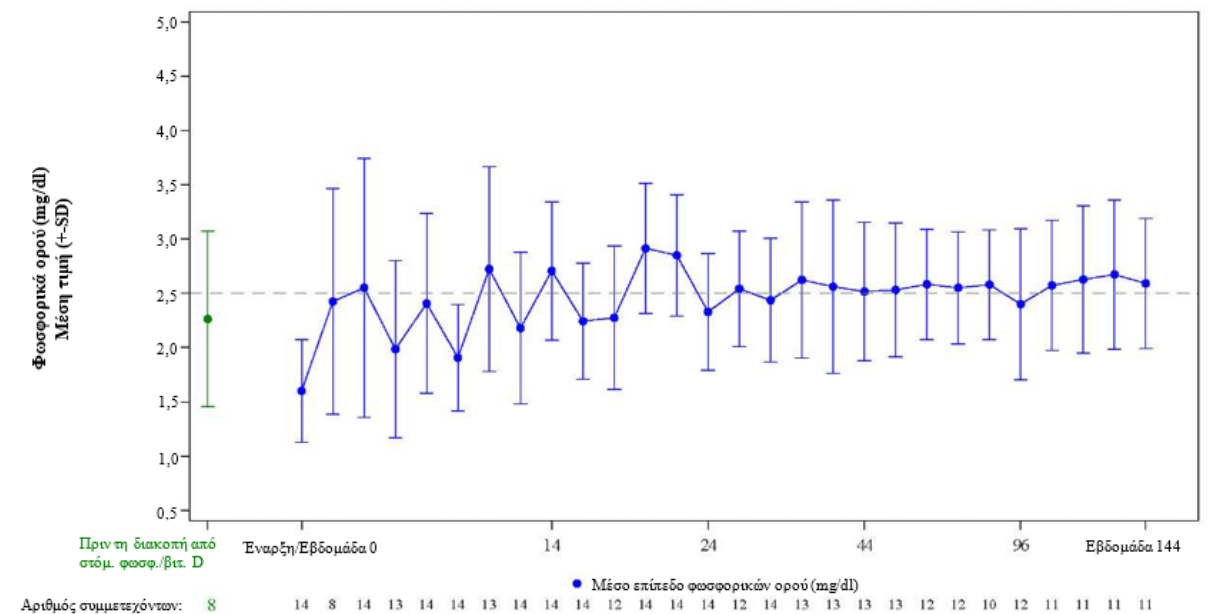
Στη μελέτη KRN23-002 εντάχθηκαν 13 ενήλικες ασθενείς από την Ιαπωνία και τη Νότια Κορέα με επιβεβαιωμένη διάγνωση ΤΙΟ. Έξι ασθενείς ήταν άνδρες και το ηλικιακό εύρος για όλους τους ασθενείς κυμαινόταν μεταξύ 41 και 73 ετών (διάμεση ηλικία 58,0 έτη). Η μέση (SD) δόση του burosomab ήταν 0,91 (0,59) mg/kg την Εβδομάδα 48 και 0,96 (0,70) mg/kg την Εβδομάδα 88.

Φωσφορικά ορού

Και στις δύο μελέτες, το burosomab αύξησε τα μέσα επίπεδα φωσφορικών ορού και αυτά παρέμειναν σταθερά καθ' όλη την περίοδο μελέτης, όπως φαίνεται στα Σχήματα 5 και 6, αντίστοιχα.

Σχήμα 5: Συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό στη μελέτη UX023T-CL201 (mg/dl) (μέση τιμή ± SD)

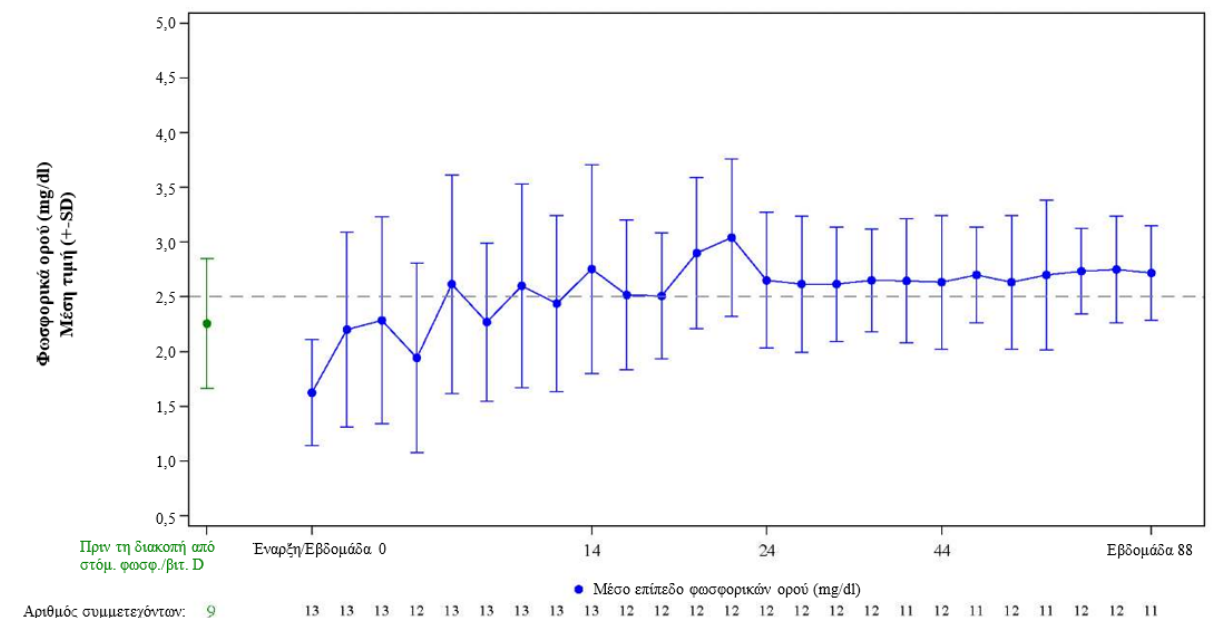
Σημείωση: Η διακεκομμένη γραμμή στην εικόνα υποδεικνύει το χαμηλότερο όριο του εύρους αναφοράς των φωσφορικών ορού, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Πριν τη διακοπή των από στόματος φωσφορικών/βιταμίνης D. Αυτές οι τιμές λήφθηκαν πριν την έναρξη στη μελέτη

Σχήμα 6: Συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό στη μελέτη KRN23-002 (mg/dl) (μέση τιμή ± SD)

Σημείωση: Η διακεκομμένη γραμμή στην εικόνα υποδεικνύει το χαμηλότερο όριο του εύρους αναφοράς των φωσφορικών ορού, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Πριν τη διακοπή των από στόματος φωσφορικών/βιταμίνης D. Αυτές οι τιμές λήφθηκαν πριν την έναρξη στη μελέτη

Στη μελέτη UX023T-CL201, ο λόγος TmP/GFR αυξήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς από μια μέση τιμή (SD) 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] κατά την έναρξη σε 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] την Εβδομάδα 48 και παρέμεινε σταθερός έως την Εβδομάδα 144. Στη μελέτη KRN23-002, ο λόγος TmP/GFR αυξήθηκε από μια μέση τιμή (SD) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] κατά την έναρξη σε 2,30 mg/dl (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] την Εβδομάδα 48.

Οστική ιστομορφομετρία

Στη μελέτη UX023T-CL201, υπήρχαν ζεύγη βιοψιών από 11 ασθενείς. Οι μεταβολές αξιολογήθηκαν μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας. Οι ιστομορφολογικές παράμετροι παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 8 ως ομαδικές μέσες μετρήσεις κατά την έναρξη και την Εβδομάδα 48, ακολουθούμενες από τη μέση τιμή των σχετικών μεταβολών των εξατομικευμένων μετρήσεων.

Πίνακας 8: Μεταβολές στις ιστομορφολογικές παραμέτρους στη μελέτη UX023T-CL201

Παράμετρος	Ομαδική μέση (SD) βαθμολογία		Ποσοστιαία μεταβολή στις ομαδικές μέσες τιμές
	Έναρξη	Εβδομάδα 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

Ακτινογραφική αξιολόγηση

Κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία έως την Εβδομάδα 144, πραγματοποιήθηκαν απεικονιστικές σαρώσεις των οστών όλου του σώματος ραδιοσημασμένες με τεχνητίο-99m και ακτινογραφικοί σκελετικοί έλεγχοι, για την αξιολόγηση του αριθμού των καταγμάτων και ψευδοκαταγμάτων. Τόσο στις απεικονιστικές σαρώσεις όσο και στις ακτινογραφίες παρατηρήθηκε μια μείωση στα κατάγματα και τα ψευδοκατάγματα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΤΙΟ

Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές με το burosumab σε παιδιατρικούς ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας με ΤΙΟ. Η δοσολογία του burosumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΤΙΟ έχει καθοριστεί από μοντελοποίηση και προσομοίωση φαρμακοκινητικής (βλ. παράγραφο 5.2).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το burosumab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της προκαλούμενης από όγκο οστεομαλάκυνσης. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση του burosumab από τις θέσεις υποδόριας ένεσης στην κυκλοφορία του αίματος είναι σχεδόν πλήρης. Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων (T_{max}) του burosumab στον ορό είναι περίπου 7-13 ημέρες. Η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) του burosumab στον ορό είναι ανάλογη της δόσης σε εύρος δόσεων 0,1-2,0 mg/kg.

Κατανομή

Σε ασθενείς με XLH, ο παρατηρηθείς όγκος κατανομής του burosumab προσεγγίζει τον όγκο του πλάσματος, γεγονός που υποδηλώνει περιορισμένη εξωαγγειακή κατανομή.

Βιομετασχηματισμός

Το burosumab αποτελείται αποκλειστικά από αμινοξέα και υδατάνθρακες ως φυσική ανοσοσφαιρίνη και είναι απίθανο να αποβάλλεται μέσω ηπατικών μεταβολικών μηχανισμών. Ο μεταβολισμός και η αποβολή του αναμένεται να ακολουθούν τις οδούς κάθαρσης της ανοσοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την αποδόμηση σε μικρά πεπτίδια και επιμέρους αμινοξέα.

Αποβολή

Λόγω του μοριακού του μεγέθους, το burosumab δεν αναμένεται να απεκκρίνεται απευθείας. Η κάθαρση του burosumab εξαρτάται από το σωματικό βάρος και εκτιμάται ότι είναι 0,290 l/ημέρα και 0,136 l/ημέρα σε έναν τυπικό ενήλικα (70 kg) ασθενή και σε έναν παιδιατρικό (30 kg) ασθενή με XLH, αντίστοιχα, με αντίστοιχο χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) διάθεσης στον ορό που κυμαίνεται από περίπου 16 έως 19 ημέρες. Δεδομένων των εκτιμήσεων για τον $t_{1/2}$, ο εκτιμώμενος χρόνος έως την επίτευξη του σταθερού επιπέδου (plateau) των εκθέσεων σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 67 ημέρες. Έπειτα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε παιδιατρικούς συμμετέχοντες, οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις στον ορό φτάνουν σε ένα σταθερό επίπεδο (plateau) στις 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Το burosumab εμφανίζει φαρμακοκινητική σταθερή με τον χρόνο η οποία είναι γραμμική ως προς τη δόση στο εύρος υποδόριων δόσεων 0,1 έως 2,0 mg/kg.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Με την υποδόρια οδό χορήγησης, σε άτομα με XLH και ΤΙΟ, παρατηρείται μια άμεση φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων του burosumab στον ορό και των αυξήσεων στη συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό και περιγράφεται καλά με ένα μοντέλο E_{max}/EC_{50} . Οι συγκεντρώσεις του burosumab και των φωσφορικών στον ορό, καθώς και ο λόγος TmP/GFR , αυξήθηκαν και μειώθηκαν παράλληλα και έφτασαν τα μέγιστα επίπεδα περίπου στο ίδιο χρονικό σημείο μετά από κάθε δόση, υποστηρίζοντας μια άμεση PK/PD σχέση. Η AUC για τη μεταβολή από την αρχική τιμή των φωσφορικών ορού, ο λόγος TmP/GFR και η $1,25(OH)_2D$ αυξήθηκαν γραμμικά με την αύξηση της AUC του burosumab.

Παιδιατρική PK/PD

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική παιδιατρικών ασθενών σε σύγκριση με τη PK/PD στον ενήλικο πληθυσμό. Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του burosumab εξαρτώνται από το σωματικό βάρος.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΤΙΟ

Η δόση έναρξης του burosumab για παιδιατρικούς ασθενείς με ΤΙΟ βασίζεται σε μοντελοποίηση και προσομοιώσεις της PK/PD πληθυσμού, που υποδεικνύουν ότι μια δόση έναρξης των 0,4 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες για παιδιά ηλικίας 1-12 ετών και 0,3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες για εφήβους ηλικίας 13-17 ετών προβλέπεται να οδηγήσει ένα ποσοστό των παιδιατρικών ασθενών με ΤΙΟ στην επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων φωσφορικών ορού. Αυτές οι δόσεις μπορούν να τιτλοδοτηθούν προς τα πάνω, έως μια μέγιστη δόση 2,0 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (την ανώτατη προσομοιωμένη δόση).

Ειδικοί πληθυσμοί

Αναλύσεις PK πληθυσμού που χρησιμοποίησαν δεδομένα από παιδιατρικούς και ενήλικες συμμετέχοντες με XLH και ενήλικες συμμετέχοντες με ΤΙΟ κατέδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η εθνοτική καταγωγή, η τιμή αναφοράς της λευκωματίνης ορού, η τιμή αναφοράς της αλκαλικής φωσφατάσης ορού, η τιμή αναφοράς της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού, και η τιμή αναφοράς της κάθαρσης κρεατινίνης $\geq 49,9$ ml/min δεν ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την PK του burosumab. Με βάση την ανάλυση PK πληθυσμού, τα χαρακτηριστικά της PK του burosumab ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με XLH και των ασθενών με ΤΙΟ.

Μεταγευματική επίδραση στα φωσφορικά ορού και το ασβέστιο ορού

Η επίδραση του burosumab στα επίπεδα φωσφορικών ορού και ασβεστίου ορού μετά τη λήψη τροφής διερευνήθηκε σε δύο υπομελέτες (μελέτες UX023-CL301 και UX023-CL303), σε 13 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας >3 ετών) και 26 ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 24-65 ετών). Τα φωσφορικά ορού και το

ασβέστιο ορού μετρήθηκαν στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των θεραπειών σε παιδιατρικούς ασθενείς και στο μέσο του διαστήματος αυτού στους ενήλικες. Τα δείγματα αίματος λήφθηκαν μετά από μια περίοδο νηστείας και ξανά 1-2 ώρες μετά από ένα τυποποιημένο γεύμα.

Η θεραπεία με burosumab δεν προκάλεσε μεταγευματικές υπερβάσεις άνω των προσαρμοσμένων για την ηλικία ανώτατων φυσιολογικών ορίων στα φωσφορικά ορού και στο ασβέστιο ορού σε κανέναν παιδιατρικό ή ενήλικο συμμετέχοντα στις υπομελέτες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μη κλινικές μελέτες με φυσιολογικά ζώα παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις που οδήγησαν σε συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό μεγαλύτερη από τα φυσιολογικά όρια. Αυτές οι επιδράσεις ήταν συνεπείς με μια υπερβολική ανταπόκριση στην αναστολή των φυσιολογικών επιπέδων του FGF23 με αποτέλεσμα την υπερφυσιολογική αύξηση των φωσφορικών ορού πέρα από το ανώτατο φυσιολογικό όριο.

Μελέτες σε κουνέλια και ενήλικους και νεαρούς πιθήκους cynomolgus έδειξαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των φωσφορικών ορού και της $1,25(OH)_2D$ επιβεβαιώνοντας τις φαρμακολογικές δράσεις του burosumab σε αυτά τα είδη. Σε φυσιολογικά ζώα παρατηρήθηκε έκτοπη ανοργανοποίηση πολλαπλών ιστών και οργάνων (π.χ. νεφρών, καρδιάς, πνεύμονα και αορτής) και σχετικές δευτεροπαθείς συνέπειες (π.χ. νεφρασβέστωση) σε ορισμένες περιπτώσεις, λόγω υπερφωσφαταιμίας, σε δόσεις του burosumab που οδήγησαν σε συγκεντρώσεις φωσφορικών στον ορό σε ζώα μεγαλύτερες από περίπου 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Σε ένα μοντέλο ποντικού με XLH, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην επίπτωση της έκτοπης ανοργανοποίησης σε ισοδύναμα επίπεδα φωσφορικών ορού, υποδηλώνοντας ότι ο κίνδυνος ανοργανοποίησης είναι μικρότερος παρουσία περίσσειας FGF23.

Οι επιδράσεις στα οστά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικους και νεαρούς πιθήκους περιλάμβαναν μεταβολές στους δείκτες μεταβολισμού των οστών, αυξήσεις στο πάχος και την πυκνότητα του φλοιώδους οστού, αυξημένη πυκνότητα συνολικού οστού και πάχυνση του μακρού οστού. Αυτές οι μεταβολές ήταν συνέπεια υψηλότερων από τα φυσιολογικά επίπεδα φωσφορικών ορού, τα οποία επιτάχυναν τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής και οδήγησαν επίσης σε περιστασιακή υπερόστωση και μείωση της αντοχής των οστών σε ενήλικα ζώα, αλλά όχι σε νεαρά ζώα στις δόσεις που εξετάστηκαν. Το burosumab δεν προήγαγε μη φυσιολογική οστική ανάπτυξη, καθώς δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο μήκος του ισχίου ή στην αντοχή των οστών σε νεαρά ζώα. Οι μεταβολές των οστών ήταν συνεπείς με τη φαρμακολογία του burosumab και με τον ρόλο των φωσφορικών στην πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων από τα οστά, τον μεταβολισμό των οστών και τον ρυθμό ανακατασκευής τους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας έως και 40 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκε ανοργανοποίηση του ορχικού δικτύου/των σπερματικών σωληναρίων σε αρσενικούς πιθήκους. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ανάλυση σπέρματος. Σε αυτές τις μελέτες δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των θηλέων.

Στη μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη που πραγματοποιήθηκε σε εγκύους πιθήκους cynomolgus παρατηρήθηκε μέτρια ανοργανοποίηση του πλακούντα σε έγκυα ζώα στα οποία χορηγήθηκαν 30 mg/kg burosumab και εμφανίστηκε σε ζώα με μέγιστη συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό μεγαλύτερη από περίπου 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Παρατηρήθηκε συντόμευση της περιόδου κύησης και σχετιζόμενη αυξημένη επίπτωση πρόωρων γεννήσεων σε εγκύους πιθήκους σε δόσεις $\geq 0,3$ mg/kg που αντιστοιχούσαν σε εκθέσεις στο burosumab οι οποίες ήταν $\geq 0,875$ έως 1,39 φορές τα αναμενόμενα κλινικά επίπεδα. Το burosumab ανιχνεύθηκε στον ορό από έμβρυα, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι το burosumab μεταφέρθηκε μέσω του πλακούντα στο έμβρυο. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη τερατογόνων επιδράσεων. Δεν παρατηρήθηκε έκτοπη ανοργανοποίηση σε έμβρυα ή γόνους και το burosumab δεν επηρέασε την προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη συμπεριλαμβανομένης της επιβιωσιμότητας των γόνων.

Σε προκλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε έκτοπη ανοργανοποίηση σε φυσιολογικά ζώα, πιο συχνά στους νεφρούς, στα οποία χορηγήθηκε burosumab σε δόσεις που οδήγησαν σε συγκεντρώσεις φωσφορικών στον ορό μεγαλύτερες από 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Ούτε νέα ούτε κλινικά σημαντική

επιδείνωση της νεφρασβέστωσης, ούτε έκτοπη ανοργανοποίηση δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές ασθενών με XLH που έλαβαν θεραπεία με burosumab για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων φωσφορικών ορού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
D-σορβιτόλη E420
Πολυσορβικό 80
L-μεθειονίνη
Υδροχλωρικό οξύ, 10% (για ρύθμιση pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάφανο γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης από καουτσούκ βουτυλίου και πώμα σφράγισης από αλουμίνιο.

Μέγεθος συσκευασίας ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο πριν από τη χρήση.

Το burosumab πρέπει να χορηγείται με χρήση άσηπτης τεχνικής και αποστειρωμένων συρίγγων μίας χρήσης και βελονών ένεσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1262/001
EU/1/17/1262/002
EU/1/17/1262/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Φεβρουαρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Φεβρουαρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRYSVITA 10 mg ενέσιμο διάλυμα
burosumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg burosumab σε 1 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, D-σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80, L-μεθειονίνη, υδροχλωρικό οξύ, 10% και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.
Για μία χρήση μόνο.
Μην ανακινείτε πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1262/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

CRYSVITA 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

CRYSVITA 10 mg ενέσιμο
burosumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRYSVITA 20 mg ενέσιμο διάλυμα
burosumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg burosumab σε 1 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, D-σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80, L-μεθειονίνη, υδροχλωρικό οξύ, 10% και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.
Για μία χρήση μόνο.
Μην ανακινείτε πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1262/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

CRYSVITA 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

CRYSVITA 20 mg ενέσιμο
burosumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 30 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRYSVITA 30 mg ενέσιμο διάλυμα
burosumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 mg burosumab σε 1 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, D-σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80, L-μεθειονίνη, υδροχλωρικό οξύ, 10% και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.
Για μία χρήση μόνο.
Μην ανακινείτε πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1262/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

CRYSVITA 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 30 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

CRYSVITA 30 mg ενέσιμο
burosumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

CRYSVITA 10 mg ενέσιμο διάλυμα
CRYSVITA 20 mg ενέσιμο διάλυμα
CRYSVITA 30 mg ενέσιμο διάλυμα

burosumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το CRYSVITA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το CRYSVITA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το CRYSVITA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το CRYSVITA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το CRYSVITA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το CRYSVITA

Το CRYSVITA περιέχει τη δραστική ουσία burosumab. Αυτή είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα.

Ποια είναι η χρήση του CRYSVITA

Το CRYSVITA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυλοσύνδετης υποφωσφαταιμίας (X-linked hypophosphatemia, XLH). Χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών και σε ενήλικες.

Το CRYSVITA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της προκαλούμενης από όγκο οστεομαλάκυνσης (Tumour-induced Osteomalacia, TIO) κατά την οποία ο όγκος που προκαλεί αυτή την κατάσταση δεν μπορεί να αφαιρεθεί με επιτυχία ή να βρεθεί, σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών και σε ενήλικες.

Τι είναι η φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία (XLH)

Η φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία (XLH) είναι μια γενετική νόσος.

- Τα άτομα με XLH έχουν υψηλότερα επίπεδα μια ορμόνης που ονομάζεται αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23 (FGF23).
- Ο FGF23 μειώνει την ποσότητα φωσφορικών στο αίμα.
- Το χαμηλό επίπεδο φωσφορικών μπορεί:

- να έχει ως αποτέλεσμα οστά που ίσως να μην μπορούν να σκληρύνουν σωστά και, σε παιδιά και εφήβους, οστά που δεν μπορούν να αναπτυχθούν σωστά
- να οδηγήσει σε πόνο και δυσκαμψία στα οστά και τις αρθρώσεις.

Τι είναι η προκαλούμενη από όγκο οστεομαλάκυνση (ΤΙΟ)

- Τα άτομα με ΤΙΟ έχουν υψηλότερα επίπεδα μια ορμόνης που ονομάζεται παράγοντας FGF23 και παράγεται από συγκεκριμένους τύπους όγκων.
- Ο FGF23 μειώνει την ποσότητα φωσφορικών στο αίμα.
- Το χαμηλό επίπεδο φωσφορικών μπορεί να κάνει τα οστά πιο μαλακά και να οδηγήσει σε μυϊκή αδυναμία, κόπωση, πόνο στα οστά και κατάγματα.

Πώς δρα το CRYSVITA

Το CRYSVITA προσκολλάται στον FGF23 στο αίμα και έτσι σταματά τη δράση του FGF23 και αυξάνει τα επίπεδα φωσφορικών στο αίμα προκειμένου να μπορούν να επιτευχθούν φυσιολογικά επίπεδα φωσφορικών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το CRYSVITA

Μη χρησιμοποιήσετε το CRYSVITA

- σε περίπτωση αλλεργίας στο burosunab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν παίρνετε συμπληρώματα φωσφορικών ή ορισμένα συμπληρώματα βιταμίνης D (τα οποία περιέχουν αποκαλούμενη ενεργή βιταμίνη D, π.χ. καλσιτριόλη)
- εάν έχετε ήδη υψηλό επίπεδο φωσφορικών στο αίμα σας («υπερφωσφαταιμία»)
- εάν έχετε σοβαρής μορφής νεφροπάθεια ή νεφρική ανεπάρκεια.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Σταματήστε τη λήψη του CRYSVITA και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς θα μπορούσαν να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης:

- εξάνθημα και φαγούρα σε όλο το σώμα
- έντονο πρήξιμο των βλεφάρων, του στόματος ή των χειλιών (αγγειοοίδημα)
- δυσκολία στην αναπνοή
- γρήγορος καρδιακός παλμός
- εφίδρωση.

Μην πάρετε το CRYSVITA εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το CRYSVITA.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Δερματικές αντιδράσεις

Μπορεί να εμφανίσετε δερματικές αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης της ένεσης, βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες. Εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σοβαρής μορφής, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα φωσφορικών και ασβεστίου στο αίμα και τα ούρα σας και μπορεί επίσης να σας υποβάλει σε ένα υπερηχογράφημα νεφρών κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερφωσφαταιμίας (υπερβολική ποσότητα φωσφορικών στο αίμα) και έκτοπης ανοργανοποίησης (συσσώρευση ασβεστίου σε ιστούς όπως οι νεφροί). Το επίπεδο της παραθυρεοειδούς ορμόνης στον ορό σας θα ελέγχεται επίσης κατά διαστήματα.

Παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους

Το CRYSVITA δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους επειδή η ασφάλεια και οι επιδράσεις του φαρμάκου δεν έχουν μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και CRYSVITA

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το CRYSVITA και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- συμπληρώματα φωσφορικών
- ορισμένα συμπληρώματα βιταμίνης D (που περιέχουν αποκαλούμενη βιταμίνη D, π.χ. καλσιτριόλη). Υπάρχουν ορισμένα συμπληρώματα βιταμίνης D που μπορείτε να συνεχίσετε ή να ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε και ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει ποια είναι αυτά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το CRYSVITA:

- εάν παίρνετε φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως το ασβέστιο στον οργανισμό σας («ασβεστομιμητικά»). Εάν χρησιμοποιηθούν μαζί μπορεί να μειώσουν το ασβέστιο στο αίμα.
- εάν είστε ασθενής με ΤΙΟ και πρόκειται να υποβληθείτε σε θεραπεία για τον υποκείμενο όγκο σας (δηλαδή, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική αφαίρεση). Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία με το CRYSVITA θα ξεκινήσει μόνο μετά τη θεραπεία για τον υποκείμενο όγκο και εάν τα επίπεδα φωσφορικών του ορού είναι χαμηλά.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο λόγος για αυτό είναι το ότι δεν είναι γνωστό εάν το CRYSVITA θα επηρεάσει το μωρό.

Το CRYSVITA δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη χρήση του CRYSVITA. Θα πρέπει να συζητήσετε για αυτό με τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν το CRYSVITA περνά στο μητρικό γάλα και δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος στα νεογνίδια ή τα βρέφη. Θα πρέπει να συζητήσετε για αυτό με τον γιατρό σας.

Οδήγηση, ποδηλασία και χειρισμός μηχανημάτων

Είναι πιθανό το CRYSVITA να προκαλέσει ζάλη και να επηρεάσει την ικανότητά σας να κάνετε ποδήλατο, να χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα ή να οδηγείτε. Εάν νομίζετε ότι έχετε επηρεαστεί, μην κάνετε ποδήλατο, μη χειριστείτε κανένα εργαλείο ή μηχανήμα, μην οδηγήσετε και ενημερώστε τον γιατρό σας.

Το CRYSVITA περιέχει σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 45,91 mg σορβιτόλης σε κάθε φιαλίδιο το οποίο ισοδυναμεί με 45,91 mg/ml.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το CRYSVITA

Το CRYSVITA πρέπει να χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση) στο επάνω μέρος του βραχίονα, την κοιλιά, τον γλουτό ή τον μηρό. Αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί σε εσάς ή στο παιδί σας από έναν πάροχο υπηρεσιών υγείας (γιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο). Εναλλακτικά, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να κάνετε εσείς την ένεση στον εαυτό σας ή στο παιδί σας. Ένας πάροχος υπηρεσιών υγείας θα σας δείξει πώς να το κάνετε. Η πρώτη αυτοένεση μετά την έναρξη της θεραπείας ή μετά από τυχόν αλλαγή της δόσης θα πρέπει να γίνει μπροστά του. Στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών θα βρείτε την αναλυτική παράγραφο «Οδηγίες χρήσης». Να ακολουθείτε πάντα αυτές τις οδηγίες προσεκτικά όταν κάνετε την ένεση με το CRYSVITA στον εαυτό σας ή στο παιδί σας.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο CRYSVITA θα χρειαστείτε

Η δόση βασίζεται στο σωματικό σας βάρος. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Δόση για XLH και TIO

Η δόση του CRYSVITA θα πρέπει να χορηγείται με ένεση:

- κάθε δύο εβδομάδες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1-17 ετών
- κάθε τέσσερις εβδομάδες σε ενήλικες.

Ο γιατρός σας θα σας κάνει εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι παίρνετε τη σωστή δόση και μπορεί να αλλάξει τη δόση σας ή τη συχνότητα της δόσης εάν χρειαστεί.

Μέγιστη δόση για ασθενείς με XLH

Η μέγιστη δόση που θα σας χορηγηθεί για τη θεραπεία της XLH είναι 90 mg.

Μέγιστη δόση για ασθενείς με TIO

Η μέγιστη δόση που θα σας χορηγηθεί για τη θεραπεία της TIO:

- για παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών είναι 90 mg
- για εφήβους ηλικίας 13 έως 17 ετών και για ενήλικες είναι 180 mg

Ασθενείς με TIO

Εάν είστε ασθενής με TIO που χρειάζεται θεραπεία για τον υποκείμενο όγκο του (δηλαδή, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική αφαίρεση), η θεραπεία με CRYSVITA θα διακοπεί από τον γιατρό σας. Αφού ολοκληρωθεί η θεραπεία του όγκου, ο γιατρός σας θα σας κάνει εξετάσεις για τα επίπεδα των φωσφορικών σας και θα ξεκινήσει εκ νέου τη θεραπεία με το CRYSVITA εάν τα επίπεδα των φωσφορικών του ορού είναι χαμηλά.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση CRYSVITA από την κανονική

Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση CRYSVITA από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.

Εάν παραλείψετε μια δόση του CRYSVITA

Εάν μια δόση παραλειφθεί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως. Η δόση που παραλείφθηκε πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν και ο γιατρός σας θα επαναπρογραμματίσει ανάλογα τις μελλοντικές δόσεις.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους με XLH

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 παιδιά και εφήβους)

- Οδοντικό απόστημα (λοιμώξη)
- Βήχας
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Εμετός
- Ναυτία
- Διάρροια

- Δυσκοιλιότητα
- Τερηδόνα ή κοιλότητες στα δόντια
- Εξάνθημα
- Πόνος στους μυς (μυαλγία), τα χέρια και τα πόδια
- Αντιδράσεις στο σημείο όπου χορηγήθηκε η ένεση, στις οποίες μπορεί να περιλαμβάνονται:
 - ο κοκκινίλα ή εξάνθημα
 - ο πόνος ή κνησμός
 - ο πρήξιμο
 - ο αιμορραγία ή μώλωπες
 Αυτές οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης είναι συνήθως ήπιες και εμφανίζονται εντός μιας ημέρας μετά την ένεση και συνήθως υποχωρούν σε περίπου 1 έως 3 ημέρες.
- Πυρετός
- Χαμηλή βιταμίνη D στο αίμα σας

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αυξημένα φωσφορικά στο αίμα σας

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους με ΤΙΟ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους δεν είναι γνωστές, καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες με XLH και ΤΙΟ

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ενήλικες)

- Οδοντικό απόστημα (λοιμωξη)
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (ακατανίκητη επιθυμία να κινήσετε τα πόδια σας για να σταματήσετε μια δυσάρεστη, οδυνηρή ή παράξενη αίσθηση στα πόδια, ιδιαίτερα πριν τον ύπνο ή κατά τη διάρκεια της νύχτας)
- Δυσκοιλιότητα
- Πόνος στη μέση
- Μυϊκός σπασμός
- Αντιδράσεις στο σημείο όπου χορηγήθηκε η ένεση, στις οποίες μπορεί να περιλαμβάνεται πόνος ή πρήξιμο
- Χαμηλή βιταμίνη D στο αίμα σας

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ενήλικες)

- Εξάνθημα
- Αυξημένα φωσφορικά στο αίμα σας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το CRYSVITA

Το CRYSVITA πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε το CRYSVITA μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε το CRYSVITA εάν περιέχει ορατά σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Εάν κάνετε εσείς την ένεση στον εαυτό σας, δείτε το βήμα 5 της παραγράφου «Οδηγίες χρήσης» στο τέλος του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για οδηγίες σχετικά με την απόρριψη των αχρησιμοποίητων φαρμάκων και των υλικών.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια, ρωτήστε τον πάροχο υπηρεσιών υγείας σας ή τον φαρμακοποιό σας.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το CRYSVITA

Η δραστική ουσία είναι το burosumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει είτε 10 είτε 20 είτε 30 mg burosumab. Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, D-σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80, L-μεθειονίνη, υδροχλωρικό οξύ, 10% και ύδωρ για ενέσιμα. (Βλ. «Το CRYSVITA περιέχει σορβιτόλη» στην παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες).

Εμφάνιση του CRYSVITA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το CRYSVITA διατίθεται ως διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο/καφέ ενέσιμο διάλυμα σε μικρό γυάλινο φιαλίδιο. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Διαβάστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε το CRYSVITA:

- Κάνετε την ένεση στον εαυτό σας ή στο παιδί σας μόνο εάν σας το έχει πει ο γιατρός σας.
- Θα πρέπει να κάνετε την ένεση μόνο αφού εκπαιδευτείτε στην τεχνική της ένεσης. Η πρώτη αυτοένεση μετά την έναρξη της θεραπείας ή μετά από τυχόν αλλαγή της δόσης θα πρέπει να γίνει μπροστά σε έναν πάροχο υπηρεσιών υγείας.
- Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας (πάροχοι υπηρεσιών υγείας). Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον πάροχο υπηρεσιών υγείας σας.
- Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει τη σωστή δόση. Η δόση σας μετράται σε χιλιοστόγραμμα (mg). Το CRYSVITA διατίθεται σε φιαλίδια τριών διαφορετικών περιεκτικότητας: 10 mg, 20 mg και 30 mg. Κάθε φιαλίδιο είναι για μία μόνο χρήση. Για κάθε ένεση να χρησιμοποιείτε πάντα ένα νέο φιαλίδιο CRYSVITA, δείτε το βήμα 5 σχετικά με το πώς να απορρίψετε τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια και άλλα υλικά.
- Ο πάροχος υπηρεσιών υγείας σας θα σας πει ποια ποσότητα CRYSVITA να χορηγείτε στον εαυτό σας ή στο παιδί σας. Εσείς ή το παιδί σας μπορεί να λάβετε περισσότερα από ένα φιαλίδια για να επιτευχθεί η σωστή δόση.
- Εάν ο πάροχος υπηρεσιών υγείας σας σας πει ότι χρειάζονται περισσότερες από μία ενέσεις για να σας χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση, πρέπει να επαναλάβετε τα παρακάτω βήματα 2 έως 5 για κάθε ένεση. Για κάθε ένεση να χρησιμοποιείτε νέα υλικά και διαφορετικό σημείο του σώματος.
- Για να κάνετε την ένεση, να χρησιμοποιείτε μόνο τη σύριγγα και τις βελόνες που σας έχει δώσει ή συνταγογραφήσει ο πάροχος υπηρεσιών υγείας σας.
 - Πάντοτε να χρησιμοποιείτε τη χοντρή βελόνα για την αναρρόφηση του υγρού και να θυμάστε να χρησιμοποιείτε τη λεπτή βελόνα για να κάνετε την ένεση με το υγρό.
 - Η χρήση λανθασμένης σύριγγας ή βελόνας μπορεί να οδηγήσει σε λάθος με τη δόση σας ή να κάνει την ένεση πιο επώδυνη.
- Όταν χορηγείτε το CRYSVITA σε ένα μικρό παιδί, ίσως είναι καλό να παρίσταται και άλλο άτομο για να παρέχει υποστήριξη.
- Μη χρησιμοποιήσετε το CRYSVITA σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου. Σταματήστε τη χρήση του CRYSVITA εάν παρουσιάσετε αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της ένεσης ή μετά από αυτήν και επικοινωνήστε αμέσως με τον πάροχο υπηρεσιών υγείας σας. Δείτε την παράγραφο 2 του φύλλου οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

Βήμα 1. Συγκέντρωση και έλεγχος των υλικών

Βγάλτε από το ψυγείο τα φιαλίδια CRYSVITA που χρειάζεστε.

Ελέγξτε την περιεκτικότητα στην ετικέτα κάθε φιαλιδίου.

Βεβαιωθείτε ότι έχετε τον σωστό αριθμό φιαλιδίων ώστε να αντιστοιχούν στην ποσότητα της δόσης σε χιλιοστόγραμμα (mg) σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου υπηρεσιών υγείας σας.

Εάν έχετε αμφιβολίες, ζητήστε τη συμβουλή του παρόχου υπηρεσιών υγείας σας.

Αφήστε τα φιαλίδια να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Μη θερμάνετε τα φιαλίδια με κανέναν άλλον τρόπο, όπως με ζεστό νερό ή στον φούρνο μικροκυμάτων. Μην τοποθετείτε τα φιαλίδια σε σημείο άμεσα εκτεθειμένο στο ηλιακό φως.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης (αναγράφεται μετά τη λέξη ΛΗΞΗ) στην ετικέτα του φιαλιδίου.

Ελέγξτε το υγρό μέσα στο φιαλίδιο. Μην το ανακινείτε.

Μη χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν:

- η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει
- είναι χρωματικά αλλοιωμένο, θολό ή περιέχει σωματίδια. Το υγρό του CRYSVITA θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό καστανοκίτρινο.



Τοποθετήστε όλα τα υλικά που θα χρειαστείτε σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια. Για κάθε ένεση θα χρειαστείτε:

- A. Φιαλίδιο του CRYSVITA για ένεση
 - B. Μία σύριγγα με έμβολο
 - Γ. Μία χοντρή βελόνα σύριγγας για την αναρρόφηση του CRYSVITA
 - Δ. Μία λεπτή βελόνα σύριγγας για την ένεση του CRYSVITA
 - E. Μαντηλάκια εμποτισμένα με οινόπνευμα
 - ΣΤ. Δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων
 - Z. Τσιρότο (εάν χρειάζεται)
 - H. Γάζα ή βαμβάκι
- Εάν δεν έχετε αυτά τα υλικά, επικοινωνήστε με τον πάροχο υπηρεσιών υγείας σας.

Ο πάροχος υπηρεσιών υγείας σας θα σας εξηγήσει πώς χρησιμοποιείται η κάθε βελόνα.

Η **χοντρή βελόνα** χρησιμοποιείται για την αναρρόφηση του CRYSVITA από το φιαλίδιο.

Η **λεπτή βελόνα** χρησιμοποιείται για την ένεση του CRYSVITA.

Εάν έχετε αμφιβολίες, ζητήστε τη συμβουλή του παρόχου υπηρεσιών υγείας σας πριν από τη χρήση.

Μη χρησιμοποιείτε υλικά από τα οποία λείπει κάποιο τμήμα ή τα οποία έχουν υποστεί οποιαδήποτε ζημιά.

Μην αφαιρείτε τα καλύμματα από τις βελόνες πριν από τη στιγμή που θα είστε έτοιμοι να τις χρησιμοποιήσετε.

Πριν προχωρήσετε στο βήμα 2, πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 2. Αναρρόφηση του CRYSVITA και προετοιμασία της ένεσης

Αφαιρέστε το πόμα σφράγισης από το φιαλίδιο για να αποκαλυφθεί το ελαστικό πόμα εισχώρησης.

Καθαρίστε το ελαστικό πόμα εισχώρησης με ένα μαντηλάκι οινόπνευματος και αφήστε το να στεγνώσει. Μην αγγίζετε το ελαστικό πόμα εισχώρησης μετά τον καθαρισμό του.



Επιλέξτε τη **χοντρή** βελόνα και βγάλτε την από την αποστειρωμένη συσκευασία, αλλά μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας.

Για να συνδέσετε τη βελόνα στη σύριγγα, κρατήστε στο ένα χέρι τη **χοντρή** βελόνα από το προστατευτικό κάλυμμά της και στο άλλο χέρι τη σύριγγα από τον κύλινδρό της.

Ανάλογα με το είδος των υλικών που σας έχουν δοθεί,

- θα χρειαστεί να σπρώξετε τη βελόνα προς τα κάτω και να τη στρέψετε προς τα δεξιά επάνω στη σύριγγα μέχρι να σφίξει
- **είτε** να σπρώξετε τη βελόνα προς τα κάτω μέχρι να εφαρμόσει καλά.

Μην αγγίζετε την ίδια τη βελόνα ούτε την άκρη της σύριγγας όπου συνδέεται η βελόνα.

Μόλις η βελόνα εφαρμόσει καλά, κρατήστε τη σύριγγα από τον κύλινδρό της με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας τραβώντας το με μια ευθεία κίνηση.

Μην πετάξετε το κάλυμμα της βελόνας.

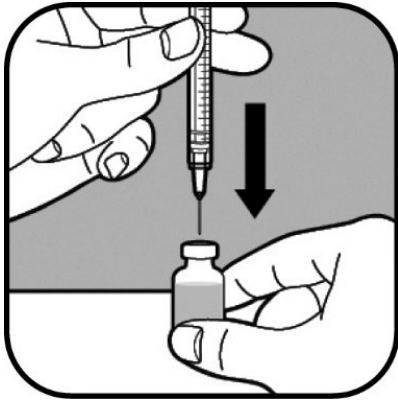
Αφού αφαιρεθεί το κάλυμμα, μην αγγίζετε τη βελόνα και μην αφήσετε τη βελόνα να αγγίξει καμία επιφάνεια.

Μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν σας πέσει κάτω μετά την αφαίρεση του καλύμματος ή εάν η βελόνα φαίνεται να έχει υποστεί ζημιά.



Ο πάροχος υπηρεσιών υγείας σας θα σας πει πόσο υγρό πρέπει να χορηγήσετε. Κατά κανόνα η ποσότητα θα είναι 1 χιλιοστόλιτρο (ml) για κάθε ένεση. Ο πάροχος υπηρεσιών υγείας θα σας δείξει ποια διαβάθμιση ποσότητας να χρησιμοποιείτε εάν χρειαστεί να χορηγήσετε λιγότερο από 1 ml. Να χρησιμοποιείτε πάντα τη διαβάθμιση ποσότητας που αντιστοιχεί στη δόση σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ζητήστε τη συμβουλή του παρόχου υπηρεσιών υγείας σας πριν από τη χρήση.

Τραβήξτε προς τα πίσω το έμβολο της σύριγγας μέχρι το άκρο του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη διαβάθμιση ποσότητας που αντιστοιχεί στη δόση σας. Με αυτήν την κίνηση, η σύριγγα γεμίζει με αέρα.



Διατηρήστε το φιαλίδιο σε μια επίπεδη επιφάνεια. Εισαγάγετε αργά στο φιαλίδιο τη χοντρή βελόνα περνώντας τη μέσα από το ελαστικό πώμα εισχώρησης.

Μην αφήσετε το άκρο της βελόνας να αγγίξει το υγρό στο φιαλίδιο.

Εάν το άκρο της βελόνας αγγίζει το υγρό, τραβήξτε αργά τη βελόνα μέχρις ότου να μην αγγίζει πια το υγρό.

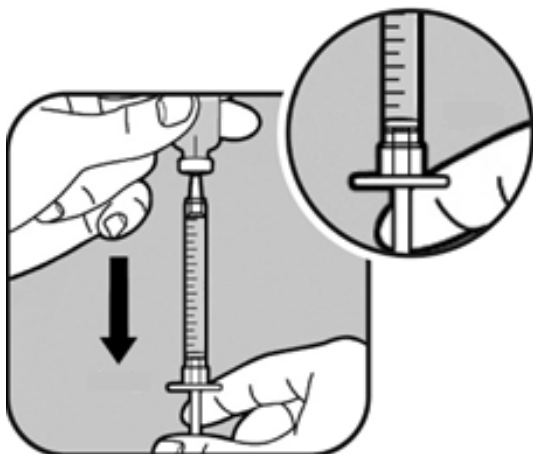
Σπρώξτε αργά το έμβολο μέσα στη σύριγγα.

Με αυτή την κίνηση, ο αέρας περνάει από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο.



Διατηρήστε τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο και γυρίστε το φιαλίδιο ανάποδα.

Βεβαιωθείτε ότι το άκρο της βελόνας βρίσκεται στο κάτω μέρος του υγρού.



Τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο για να γεμίσει η σύριγγα, μέχρις ότου το άκρο του εμβόλου ευθυγραμμιστεί με τη διαβάθμιση ποσότητας που αντιστοιχεί στη δόση σας.

Να διατηρείτε το άκρο της βελόνας συνεχώς μέσα στο υγρό.



Ελέγξτε εάν το υγρό στη σύριγγα έχει φυσαλίδες αέρα.

Εάν δείτε φυσαλίδες,

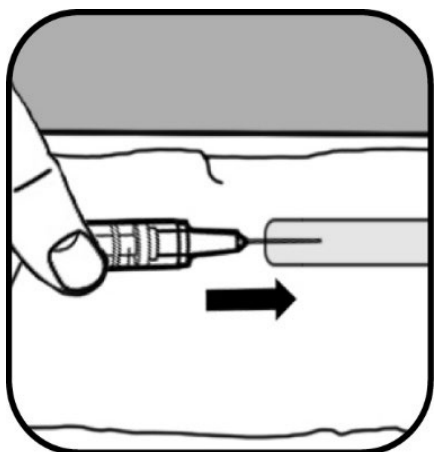
- διατηρήστε τη σύριγγα κάθετη, με τη βελόνα να παραμένει μέσα στο φιαλίδιο,
- χτυπήστε απαλά με το δάχτυλο τον κύλινδρο της σύριγγας για να μετακινηθούν οι φυσαλίδες αέρα,
- όταν οι φυσαλίδες φτάσουν στο επάνω μέρος, πιέστε αργά το έμβολο για να εξωθήσετε τις φυσαλίδες αέρα.

Ελέγξτε ξανά τη δόση σας με βάση τις διαβαθμίσεις στη σύριγγα.

Εάν χρειάζεται, αναρροφήστε ακόμη λίγο υγρό ώστε η ποσότητα να ευθυγραμμίζεται με τη διαβάθμιση που αντιστοιχεί στη δόση σας.

Ελέγξτε ξανά εάν υπάρχουν φυσαλίδες και επαναλάβετε τη διαδικασία, εάν χρειάζεται.

Όταν δεν υπάρχουν φυσαλίδες στη σύριγγα, τραβήξτε τη σύριγγα και τη βελόνα ευθεία προς τα κάτω για να τη βγάλετε από το φιαλίδιο.



Αφαιρέστε τη χοντρή βελόνα από τη σύριγγα.

- Για να το κάνετε, πάρτε το κάλυμμα της χοντρής βελόνας και τοποθετήστε το σε μια επίπεδη επιφάνεια.
- Χρησιμοποιώντας το ένα χέρι, σύρετε τη χοντρή βελόνα μέσα στο κάλυμμα και ανασηκώστε ώστε η βελόνα να καλυφθεί, χωρίς να χρησιμοποιήσετε το άλλο σας χέρι προκειμένου να αποφύγετε τυχόν τραυματισμό. Έπειτα, χρησιμοποιήστε το άλλο σας χέρι για να στερεώσετε το κάλυμμα και να το κουμπώσετε στη θέση του.
- Ανάλογα με το είδος των υλικών που έχετε, θα χρειαστεί
 - είτε να στρέψετε την καλυμμένη χοντρή βελόνα προς τα αριστερά για να τη βγάλετε από τη σύριγγα
 - είτε να τραβήξετε την καλυμμένη χοντρή βελόνα από τη σύριγγα με μια ευθεία κίνηση, και να την τοποθετήσετε σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Επιλέξτε τη **λεπτή** βελόνα και βγάλτε την από την αποστειρωμένη συσκευασία, αλλά μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας.

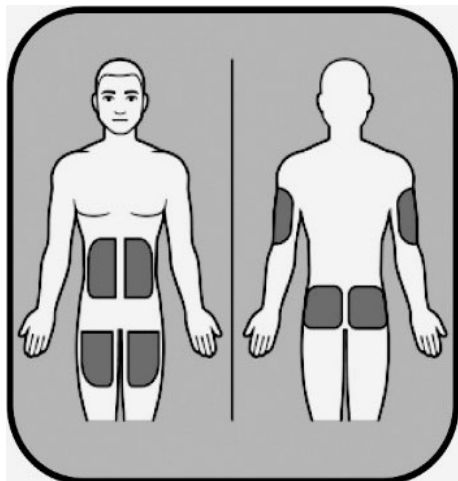
Για να συνδέσετε τη βελόνα στη σύριγγα, κρατήστε στο ένα χέρι τη **λεπτή** βελόνα από το προστατευτικό κάλυμμά της και στο άλλο χέρι τη σύριγγα από τον κύλιντρό της.

Ανάλογα με το είδος των υλικών που σας έχουν δοθεί,

- θα χρειαστεί να σπρώξετε τη βελόνα προς τα κάτω και να τη στρέψετε προς τα δεξιά επάνω στη σύριγγα μέχρι να σφίξει

- είτε να σπρώξετε τη βελόνα προς τα κάτω μέχρι να εφαρμόσει καλά. Μην αγγίζετε την ίδια τη βελόνα ούτε την άκρη της σύριγγας όπου συνδέεται η βελόνα.

Βήμα 3. Προετοιμασία του σημείου ένεσης



Η ένεση πρέπει να γίνει μέσα στο στρώμα λίπους που υπάρχει ακριβώς κάτω από το δέρμα. Θα πρέπει να επιλέξετε ένα σημείο ένεσης. Εάν κάνετε εσείς την ένεση στον εαυτό σας, οι κατάλληλες περιοχές του σώματος είναι:

- η περιοχή του στομάχου, το επάνω μέρος των μηρών

Εάν κάνετε την ένεση σε κάποιον άλλο, οι κατάλληλες περιοχές του σώματος είναι:

- η περιοχή του στομάχου, το επάνω μέρος των μηρών, η εξωτερική πλευρά στο επάνω μέρος των βραχιόνων, οι γλουτοί

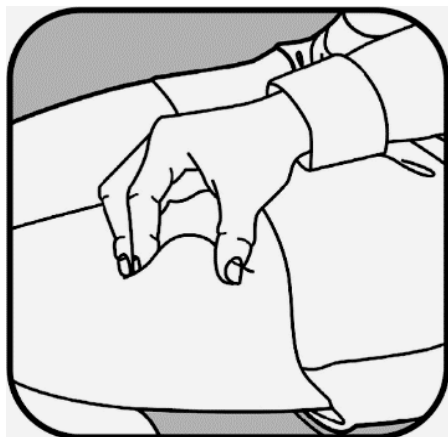
Μην κάνετε ένεση:

- σε μια περιοχή που πονάει, έχει κοκκινίσει, έχει μελανιάσει ή όπου το δέρμα έχει ανοίξει,
- σε μια περιοχή με ραγάδες ή ουλές (συμπεριλαμβανομένων των εγκαυμάτων),
- απευθείας επάνω σε μια ελιά του δέρματος ή σε περιοχή γύρω από μια ελιά.

Εάν πρόκειται να κάνετε περισσότερες από μία ενέσεις, χρησιμοποιήστε διαφορετικό σημείο για κάθε ένεση. Καθαρίστε κάθε σημείο ένεσης με ένα νέο μαντηλάκι οινόπνευματος και αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.

Η ένεση με το CRYSVITA θα πρέπει να γίνεται σε καθαρό, στεγνό δέρμα.

Βήμα 4. Εκτέλεση της ένεσης του CRYSVITA



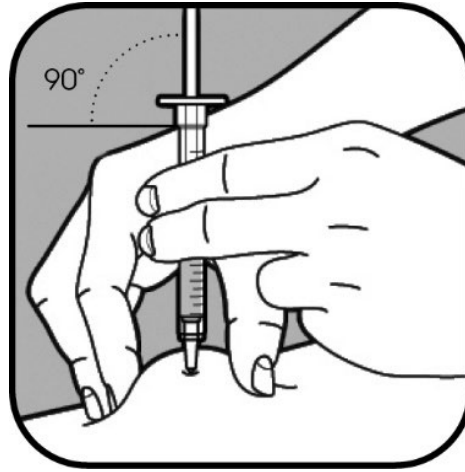
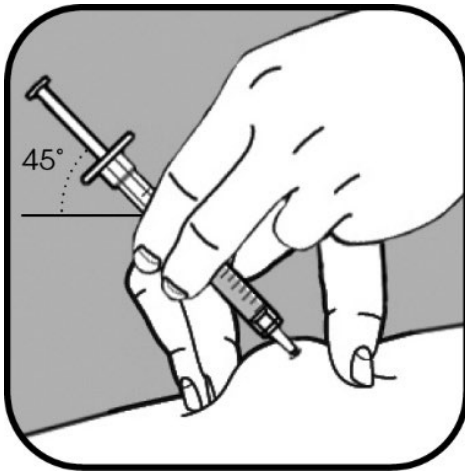
Αφαιρέστε το πόμα της λεπτής βελόνας τραβώντας το με μια ευθεία κίνηση.

Πιάστε και ανασηκώστε σταθερά το δέρμα ανάμεσα στον αντίχειρα και τα δάχτυλα (σαν να το τσιμπάτε), δημιουργώντας μια περιοχή με πλάτος περίπου 5 εκατοστά.

Με το χέρι που χρησιμοποιείτε κυρίως (το «καλό» σας χέρι), κρατήστε τη σύριγγα ανάμεσα στον αντίχειρα και τον δείκτη.

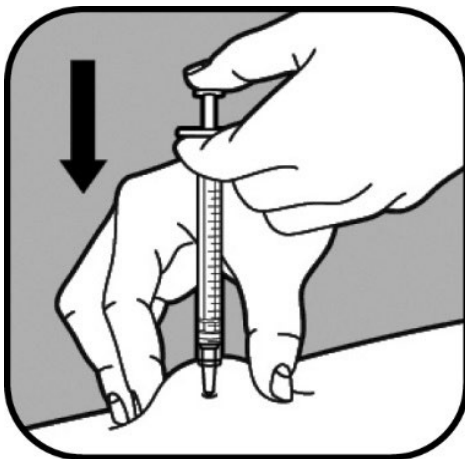
Η βελόνα πρέπει να εισχωρήσει στο δέρμα υπό γωνία 45 μοιρών (45°) ή 90 μοιρών (90°).

Ο πάροχος υπηρεσιών υγείας σας θα σας δείξει ποια γωνία πρέπει να χρησιμοποιείτε.



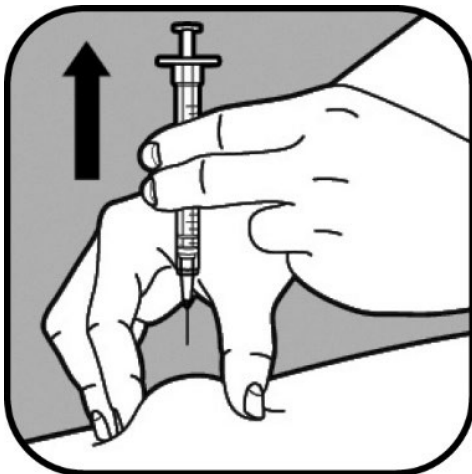
Χρησιμοποιήστε μια γρήγορη, κοφτή κίνηση για να εισαγάγετε τη βελόνα στο δέρμα που κρατάτε ανασηκωμένο.

Μην πιέσετε το έμβολο τη στιγμή που εισάγετε τη βελόνα.



Όταν η βελόνα εισαχθεί, μην την κινήσετε.

Συνεχίστε να κρατάτε το δέρμα ανασηκωμένο. Πιέστε αργά το έμβολο μέσα στη σύριγγα, για έως και 30 δευτερόλεπτα, μέχρι η σύριγγα να αδειάσει.



Αφού χορηγήσετε ολόκληρη τη δόση, τερματίστε την ένεση τραβώντας απαλά τη σύριγγα ευθεία προς τα έξω.

Απελευθερώστε το ανασηκωμένο δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με βαμβάκι ή γάζα για λίγα δευτερόλεπτα μέχρι να σταματήσει να αιμορραγεί. Τοποθετήστε τσιρότο αν χρειάζεται.

Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Για να αποφύγετε τυχόν τραυματισμό, μην τοποθετήσετε ξανά το πώμα στη λεπτή βελόνα. Τοποθετήστε την ακάλυπτη βελόνα στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Βήμα 5. Μετά από κάθε ένεση

Τοποθετήστε τις χρησιμοποιημένες βελόνες, τα καλύμματα και τις σύριγγες στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Τα φιαλίδια θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές σας κατευθυντήριες οδηγίες.

Μην πετάτε τις βελόνες ή τις σύριγγες στα οικιακά σας απορρίμματα.

Μη φυλάσσετε φιαλίδια με υπολείμματα φαρμάκου για μελλοντική χρήση και μην τα δίνετε σε άλλους.

Όταν το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων θα έχει σχεδόν γεμίσει, θα πρέπει να ακολουθήσετε τις κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν στην περιοχή σας για να απορρίψετε σωστά το δοχείο αυτό και να ζητήσετε ένα άλλο δοχείο.

Υπενθύμιση: Εάν πρόκειται να κάνετε περισσότερες από μία ενέσεις, επαναλάβετε τα βήματα 2 έως 5 για κάθε ένεση.

Χρησιμοποιήστε νέα υλικά για κάθε ένεση.

Σημειώστε την ημερομηνία της ένεσης και όλα τα σημεία στα οποία κάνατε ένεση, έτσι ώστε στην επόμενη ένεση να χρησιμοποιήσετε διαφορετικά σημεία.

Στον παρακάτω σύνδεσμο μπορείτε ένα βρείτε ένα βίντεο που δείχνει το πώς να προετοιμαστείτε και πώς να κάνετε την ένεση: www.myinject.eu