

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

CRYSVITA 10 mg otopina za injekciju

CRYSVITA 20 mg otopina za injekciju

CRYSVITA 30 mg otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### CRYSVITA 10 mg otopina za injekciju

Jedna bočica sadrži 10 mg burosumaba u 1 mL otopine.

### CRYSVITA 20 mg otopina za injekciju

Jedna bočica sadrži 20 mg burosumaba u 1 mL otopine.

### CRYSVITA 30 mg otopina za injekciju

Jedna bočica sadrži 30 mg burosumaba u 1 mL otopine.

Burosumab je rekombinantno ljudsko monoklonsko IgG1 protutijelo protiv čimbenika rasta fibroblasta 23 (engl. *fibroblast growth factor 23*, FGF23), a proizvedeno je tehnologijom rekombinantne DNA u kulturi stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 45,91 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smečkasto-žućkasta otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek CRYSVITA indiciran je za liječenje X-vezane hipofosfatemije (engl. *X-linked hypophosphataemia*, XLH) u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina s radiografski dokazanom bolesti kostiju te u odraslih.

Lijek CRYSVITA indiciran je u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina te u odraslih za liječenje hipofosfatemije povezane s FGF23 (engl. *fibroblast growth factor 23*) kod tumorom inducirane osteomalacije povezane s mezenhimalnim tumorima koji dovode do fosfaturije, a ne mogu se odstraniti kurativnom resekcijom ili locirati.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s metaboličkim bolestima kostiju.

### Doziranje

Peroralnu primjenu fosfata i aktivnih analoga vitamina D (npr. kalcitriol) treba prekinuti 1 tjedan prije započinjanja liječenja. Sa zamjenom ili nadomještanjem vitamina D oblicima koji nisu aktivni može se započeti ili nastaviti prema nacionalnim smjernicama uz praćenje razina kalcija i fosfata u serumu. Na početku liječenja koncentracija fosfata u serumu natašte treba biti ispod referentnog raspona za dob (vidjeti dio 4.3).

### **X-vezana hipofosfatemija (XLH)**

#### **Doziranje u djece i adolescenata s XLH-om u dobi od 1 do 17 godina**

Preporučena početna doza u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina iznosi 0,8 mg/kg tjelesne težine, a daje se svaka 2 tjedna. Doze je potrebno zaokružiti na najbližih 10 mg. Maksimalna doza iznosi 90 mg.

Nakon započetog liječenja burosumabom koncentraciju fosfata u serumu natašte treba mjeriti svaka 2 tjedna u prvom mjesecu liječenja, svaka 4 tjedna u sljedeća 2 mjeseca, a potom kako je odgovarajuće. Fosfat u serumu natašte treba također mjeriti 2 tjedna nakon svake prilagodbe doze. Ako je vrijednost fosfata u serumu natašte unutar referentnog raspona za dob, liječenje treba nastaviti jednakom dozom.

#### *Povećanje doze*

Ako je fosfat u serumu natašte ispod referentnog raspona za dob, dozu se može postupno povećavati za 0,4 mg/kg do najviše doze od 2,0 mg/kg (maksimalna doza je 90 mg). Fosfat u serumu natašte treba izmjeriti 2 tjedna nakon prilagodbe doze. Doza burosumaba ne smije se prilagođavati češće od svaka 4 tjedna.

#### *Smanjenje doze*

Ako je fosfat u serumu natašte iznad referentnog raspona za dob, sljedeću je dozu potrebno izostaviti, a fosfat u serumu natašte ponovno izmjeriti unutar 2 tjedna. Bolesnik mora imati vrijednost fosfata u serumu natašte ispod referentnog raspona za dob da bi se liječenje burosumabom nastavilo, i to polovicom prijašnje doze, uz zaokruživanje doze kako je navedeno iznad.

#### *Promjena doze u dobi od 18 godina*

Djecu i adolescente u dobi od 1 do 17 godina treba liječiti na temelju smjernica za doziranje navedenih iznad. U dobi od 18 godina bolesnik treba prijeći na dozu i režim doziranja za odrasle, kako se navodi u nastavku.

#### **Doziranje u odraslih s XLH-om**

Preporučena početna doza u odraslih iznosi 1,0 mg/kg tjelesne težine, zaokružena na najbližih 10 mg do maksimalne doze od 90 mg i daje se svaka 4 tjedna.

Nakon započetog liječenja burosumabom koncentraciju fosfata u serumu natašte treba mjeriti svaka 2 tjedna u prvom mjesecu liječenja, svaka 4 tjedna u sljedeća 2 mjeseca, a potom kako je odgovarajuće. Fosfat u serumu natašte treba također izmjeriti 2 tjedna nakon prethodne doze burosumaba. Ako je vrijednost fosfata u serumu unutar normalnog raspona, liječenje treba nastaviti jednakom dozom.

#### *Smanjenje doze*

Ako je fosfat u serumu iznad gornje granice normalnog raspona, sljedeću je dozu potrebno izostaviti, a fosfat u serumu ponovno izmjeriti unutar 2 tjedna. Bolesnik mora imati vrijednost fosfata u serumu ispod normalnog raspona da bi se liječenje burosumabom nastavilo. Kada vrijednost fosfata u serumu bude ispod normalnog raspona, liječenje se može nastaviti polovicom početne doze do maksimalne

doze od 40 mg svaka 4 tjedna. Mjerenje fosfata u serumu treba ponoviti 2 tjedna nakon svake promjene doze.

### **Tumorom inducirana osteomalacija (TIO)**

Doziranje u djece i adolescenata s TIO-om u dobi od 1 do 17 godina određeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

#### **Doziranje u djece s TIO-om u dobi od 1 do 12 godina**

Preporučena početna doza u djece u dobi od 1 do 12 godina iznosi 0,4 mg/kg tjelesne težine, a daje se svaka 2 tjedna. Doze je potrebno zaokružiti na najbližih 10 mg. Maksimalna doza iznosi 90 mg.

#### *Povećanje doze*

Ako je fosfat u serumu ispod referentnog raspona za dob, dozu se može postupno povećavati. Prvo povećanje doze treba iznositi 0,6 mg/kg, dok se kasnijim povećanjima od 0,5 mg/kg ovisno o bolesnikovu odgovoru na liječenje (do najviše doze od 2,0 mg/kg) i zaokruživanjem vrijednosti kako je navedeno iznad, doza može povećati do maksimalne doze od 90 mg koju se daje svaka 2 tjedna. Fosfat u serumu natašte treba izmjeriti 2 tjedna nakon prilagodbe doze. Dozu burosumaba ne smije se prilagođavati češće od svaka 4 tjedna.

#### **Doziranje u adolescenata s TIO-om u dobi od 13 do 17 godina**

Preporučena početna doza u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina iznosi 0,3 mg/kg tjelesne težine, a daje se svaka 2 tjedna. Doze je potrebno zaokružiti na najbližih 10 mg. Maksimalna doza iznosi 180 mg.

#### *Povećanje doze*

Ako je fosfat u serumu ispod referentnog raspona za dob, dozu se može postupno povećavati. Prvo povećanje doze treba iznositi 0,3 mg/kg, dok se kasnijim povećanjima između 0,2 mg/kg i 0,5 mg/kg (povećanje doze ovisi o terapijskom odgovoru, tj. postignutoj razini fosfata u serumu) i zaokruživanjem vrijednosti kako je navedeno iznad, doza povećava do najviše doze od 2,0 mg/kg (maksimalna doza 180 mg) koju se daje svaka 2 tjedna. Fosfat u serumu natašte treba izmjeriti 2 tjedna nakon prilagodbe doze. Dozu burosumaba ne smije se prilagođavati češće od svaka 4 tjedna.

#### **Doziranje u djece i adolescenata s TIO-om u dobi od 1 do 17 godina**

Nakon započetog liječenja burosumabom, koncentraciju fosfata u serumu natašte treba mjeriti u svih pedijatrijskih bolesnika svaka 2 tjedna u prvom mjesecu liječenja, svaka 4 tjedna u sljedeća 2 mjeseca, a potom kako je odgovarajuće. Fosfat u serumu natašte treba također mjeriti 2 tjedna nakon svake prilagodbe doze. Ako je vrijednost fosfata u serumu natašte unutar referentnog raspona za dob, liječenje treba nastaviti jednakom dozom.

#### *Smanjenje doze*

Ako je fosfat u serumu iznad referentnog raspona za dob, sljedeću je dozu potrebno izostaviti, a fosfat u serumu natašte ponovno izmjeriti za 2 tjedna. Kad se postigne vrijednost fosfata u serumu ispod referentnog raspona za dob, liječenje se može nastaviti polovicom prijašnje doze, uz zaokruživanje doze kako je navedeno iznad. Fosfat u serumu natašte treba izmjeriti 2 tjedna nakon prilagodbe doze. Ako nakon nastavka primjene koncentracija ostane ispod referentnog raspona za dob, dozu se može dalje prilagođavati.

#### *Promjena doze u dobi od 18 godina*

U dobi od 18 godina, bolesnik mora prijeći na dozu za odrasle i režim doziranja opisan u nastavku.

#### **Doziranje u odraslih s TIO-om**

Preporučena početna doza u odraslih iznosi 0,3 mg/kg tjelesne težine, zaokružena na najbližih 10 mg, a daje se svaka 4 tjedna.

Nakon započetog liječenja burosumabom koncentraciju fosfata u serumu natašte treba mjeriti 2 tjedna nakon svake doze tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a potom kako je odgovarajuće. Ako je vrijednost fosfata u serumu unutar referentnog raspona, liječenje treba nastaviti jednakom dozom.

#### *Povećanje doze*

Ako je fosfat u serumu ispod referentnog raspona, dozu se može postupno povećavati. Prvo povećanje doze treba iznositi 0,3 mg/kg, dok se kasnijim povećanjima između 0,2 mg/kg i 0,5 mg/kg (povećanje doze ovisi o bolesnikovu odgovoru na liječenje) doza povećava do najviše doze od 2,0 mg/kg (maksimalna doza 180 mg) koju se daje svaka 4 tjedna. Fosfat u serumu natašte treba izmjeriti 2 tjedna nakon prilagodbe doze.

U bolesnika u kojih koncentracija fosfata u serumu ostane ispod referentnog raspona unatoč primjeni maksimalne doze svaka 4 mjeseca, prijašnju se dozu može podijeliti i davati svaka 2 tjedna uz postupna povećanja prema potrebi kako je prethodno opisano, do najviše doze od 2,0 mg/kg (maksimalna doza 180 mg) koju se daje svaka 2 tjedna.

#### *Smanjenje doze*

Ako je fosfat u serumu iznad referentnog raspona, sljedeću je dozu potrebno izostaviti, a fosfat u serumu natašte ponovno izmjeriti za 2 tjedna. Bolesnik mora imati vrijednost fosfata u serumu ispod referentnog raspona da bi se liječenje burosumabom nastavilo. Kad se postigne vrijednost fosfata u serumu ispod referentnog raspona, liječenje se može nastaviti uz primjenu otprilike polovice prijašnje doze svaka 4 tjedna. Mjerenje fosfata u serumu treba ponoviti 2 tjedna nakon svake promjene doze.

Ako nakon nastavka primjene koncentracija ostane ispod referentnog raspona, dozu se može dalje prilagođavati.

#### **Prekid primjene doze u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s TIO-om**

Ako će se u bolesnika provesti liječenje postojećeg tumora (tj. kirurško uklanjanje ili radioterapija) liječenje burosumabom treba prekinuti.

Nakon završenog liječenja postojećeg tumora potrebno je ponovno procijeniti koncentraciju fosfata u serumu prije nego što se nastavi liječenje burosumabom. Ako je koncentracija fosfata u serumu ispod donje granice normalnog referentnog raspona, liječenje burosumabom treba nastaviti prvotnom početnom dozom bolesnika. Da bi se koncentracija fosfata u serumu zadržala unutar referentnog raspona normalnog za dob, potrebno je slijediti preporuke za prilagodbu doze navedene u prethodnom tekstu.

U svih bolesnika s TIO-om liječenje je potrebno prekinuti ako nadležni liječnik smatra da se unatoč primjeni maksimalne doze ne opaža značajno poboljšanje odgovora biokemijskih ili kliničkih biljega.

#### **Svi bolesnici**

Kako bi se smanjio rizik od ektopične mineralizacije, kao ciljnu vrijednost fosfata u serumu natašte preporučuje se uzeti vrijednosti u donjem dijelu referentnog raspona normalnog za dob (vidjeti dio 4.4).

#### *Propuštena doza*

Ako je potrebno iz praktičnih razloga, terapija se može primijeniti unutar 3 dana prije ili poslije dana planirane terapije. Ako bolesnik propusti dozu, s primjenom burosumaba u propisanoj dozi potrebno je nastaviti čim je to moguće.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Burosumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Burosumab se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u onih sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 4.3).

### *Pedijatrijska populacija*

#### X-vezana hipofosfatemija (XLH)

Sigurnost i djelotvornost burosumaba u pedijatrijskih bolesnika s XLH-om mladih od jedne godine nisu ustanovljene u kliničkim ispitivanjima.

#### Tumorom inducirana osteomalacija (TIO)

Sigurnost i djelotvornost burosumaba u pedijatrijskih bolesnika s TIO-om nisu ustanovljene u kliničkim ispitivanjima.

### *Osobe starije dobi*

Za bolesnike starije od 65 godina podaci su ograničeni.

## Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Burosumab se primjenjuje injekcijom u nadlakticu, abdomen, stražnjicu ili bedro.

Najveći volumen lijeka po mjestu injiciranja iznosi 1,5 mL. Ako je na dan određen za doziranje potrebna doza viša od 1,5 mL, ukupni se volumen lijeka mora podijeliti i primijeniti u dva ili više različitih mjesta za injekciju na tijelu. Mjesta primjene injekcije treba izmjenjivati i pažljivo pratiti zbog znakova mogućih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rukovanju burosumabom prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nekim bolesnicima može odgovarati da si injekciju primijene sami ili da je primijeni njegovatelj. Kada se više ne očekuje neposredna modifikacija doze, primjenu može provoditi osoba uvježbana u tehnici davanja injekcije. Prvu samoprimjenu doze nakon uvođenja lijeka ili promjene doze treba provesti pod nadzorom zdravstvenog radnika. Kliničko praćenje bolesnika, uključujući praćenje razina fosfata, mora se nastaviti kako je potrebno i navedeno u nastavku. Detaljne upute za bolesnika nalaze se na kraju upute o lijeku pod naslovom „Upute za primjenu“.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s peroralnim fosfatima, aktivnim analogima vitamina D (vidjeti dio 4.5).

Koncentracija fosfata u serumu natašte iznad normalnog raspona za dob, zbog rizika od hiperfosfatemije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u zdravstvenom kartonu bolesnika.

### Ektopična mineralizacija

Ektopična mineralizacija koja se očitovala kao nefrokalcinoza, opažena je u bolesnika s XLH-om koji su liječeni peroralnim fosfatom i aktivnim analogima vitamina D; primjenu tih lijekova treba prekinuti najmanje 1 tjedan prije započinjanja liječenja burosumabom (vidjeti dio 4.2).

Praćenje znakova i simptoma nefrokalcinoze, npr. ultrazvukom bubrega, preporučuje se na početku liječenja te svakih 6 mjeseci u prvih 12 mjeseci liječenja, a nakon toga jednom godišnje. Preporučuje se pratiti alkalnu fosfatazu, kalcij, paratireoidni hormon (PTH) i kreatinin u plazmi svakih 6 mjeseci (svaka 3 mjeseca u djece u dobi od 1 do 2 godine) ili kako je indicirano.

Predlaže se praćenje kalcija i fosfata u mokraći svaka 3 mjeseca.

### Hiperfosfatemija

Razine fosfata u serumu natašte potrebno je pratiti zbog rizika od hiperfosfatemije. Kako bi se smanjio rizik od ektopične mineralizacije, kao ciljnu vrijednost fosfata u serumu natašte preporučuje se uzeti vrijednosti u donjem dijelu referentnog raspona normalnog za dob. Može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2). Savjetuje se periodički mjeriti koncentraciju fosfata u serumu poslije jela.

Kako bi se spriječila hiperfosfatemija, liječenje burosumabom treba prekinuti u bolesnika s tumorom induciranom osteomalacijom koji se podvrgnu liječenju postojećeg tumora. Liječenje burosumabom smije se ponovno uvesti samo ako su u bolesnika vrijednosti koncentracije fosfata u serumu ostale ispod donje granice normalnog referentnog raspona (vidjeti dio 4.2).

### Paratireoidni hormon u serumu

U nekih bolesnika s XLH-om opažena su tijekom liječenja burosumabom povećanja paratireoidnog hormona u serumu. Savjetuje se periodički mjeriti paratireoidni hormon u serumu.

### Reakcije na mjestu primjene injekcije

Primjena burosumaba može za posljedicu imati lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije. U bolesnika u kojih se pojave teške reakcije (vidjeti dio 4.8), primjenu treba prekinuti i započeti odgovarajuću medicinsku terapiju.

### Preosjetljivost

Ako nastupe ozbiljne reakcije preosjetljivosti, primjenu burosumaba treba prekinuti i započeti odgovarajuće medicinsko liječenje.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 45,91 mg sorbitola u jednoj bočici, što odgovara 45,91 mg/mL.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kontraindicirana je istodobna primjena burosumaba i peroralnog fosfata te aktivnih analoga vitamina D, jer može dovesti do povećanog rizika od hiperfosfatemije i hiperkalcijemije (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez kada se burosumab kombinira s kalcimimeticima (tj. lijekovima koji oponašaju učinak kalcija na tkiva aktivacijom receptora za kalcij). Istodobna primjena tih lijekova nije ispitana u kliničkim ispitivanjima i mogla bi pogoršati hipokalcijemiju.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni burosumaba u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti burosumab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se burosumab/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja burosumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na reproduktivne organe u mužjaka (vidjeti dio 5.3). Nema dostupnih kliničkih podataka o učinku burosumaba na plodnost u čovjeka. Nisu provedena posebna ispitivanja učinka burosumaba na plodnost u životinja.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Burosumab može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene burosumaba može se pojaviti omaglica.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju završenih dugotrajnih ispitivanja s maksimalnom izloženošću burosumabu u trajanju od 214 tjedana (s varijabilnim razdobljem izloženosti u populaciji u kojoj se ispitala sigurnost), najčešće nuspojave lijeka (> 10%) prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s XLH-om bile su: kašalj (55%), reakcije na mjestu primjene injekcije (54%), pireksija (50%), glavobolja (48%), povraćanje (46%), bol u udovima (42%), apsces zuba (40%), snižena vrijednost vitamina D (28%), proljev (27%), mučnina (21%), osip (20%), konstipacija (12%) i zubni karijes (11%).

Na temelju završenih dugotrajnih ispitivanjima s maksimalnom izloženošću burosumabu u trajanju od 300 tjedana (s varijabilnim razdobljem izloženosti u populaciji u kojoj se ispitala sigurnost), najčešće nuspojave lijeka (> 10 %) prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika s XLH-om ili odraslih bolesnika s TIO-om bile su: bol u leđima (30 %), reakcija na mjestu primjene



injekcije (29 %), glavobolja (28 %), infekcija zuba (28 %), snižena vrijednost vitamina D (28 %), spazmi mišića (18 %), sindrom nemirnih nogu (16 %), omaglica (16%) i konstipacija (13 %) (vidjeti dio 4.4 i „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku).

#### Tablični popis nuspojava

Učestalosti nuspojava navedene su u tablici 1 (XLH, pedijatrijski bolesnici) i tablici 2 (odrasli bolesnici s XLH-om i TIO-om).

Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, definirano na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od veće prema manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave zabilježene u pedijatrijskih bolesnika s XLH-om u dobi od 1 do 17 godina, opažene u kliničkim ispitivanjima (N = 120) i nakon stavljanja lijeka u promet**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	apsces zuba <sup>1</sup>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	vrlo često	kašalj <sup>2</sup>
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	vrlo često	omaglica <sup>3</sup>
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povraćanje mučnina proljev konstipacija zubni karijes
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip <sup>4</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija
		bol u udovima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcija na mjestu primjene injekcije <sup>5</sup> pireksija
Pretrage	vrlo često	snižena vrijednost vitamina D <sup>6</sup>
	nepoznato	povišena razina fosfora u krvi <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Apsces zuba uključuje: *apsces zuba, infekciju zuba i zubobolju*

<sup>2</sup>Kašalj uključuje: *kašalj i produktivni kašalj*

<sup>3</sup>Omaglica uključuje: *omaglicu i omaglicu pri naporu*

<sup>4</sup>Osip uključuje: *osip, eritematozni osip, generalizirani osip, pruritični osip, makulopapularni osip i pustularni osip*

<sup>5</sup>Reakcija na mjestu primjene injekcije uključuje: *reakciju na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije, pruritus na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, osip na mjestu primjene injekcije, nastanak modrica na mjestu primjene injekcije, promjenu boje kože na mjestu primjene injekcije, nelagodu na mjestu primjene injekcije, hematoma na mjestu primjene injekcije, krvarenje na mjestu primjene injekcije, induraciju na mjestu primjene injekcije, makulu na mjestu primjene injekcije i urtikariju na mjestu primjene injekcije*

<sup>6</sup>Snižena vrijednost vitamina D uključuje: *nedostatak vitamina D, snižena razina 25-hidroksikolekalciferola u krvi i snižena vrijednost vitamina D*

<sup>7</sup>Povišena razina fosfora u krvi uključuje: *povišenu razinu fosfora u krvi i hiperfosfatemiju*

**Tablica 2: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika (N = 203) s XLH-om (N = 176) i TIO-om (N = 27)**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija zuba <sup>1</sup>
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja <sup>2</sup>
	vrlo često	omaglica
	vrlo često	sindrom nemirnih nogu
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip <sup>3</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bol u leđima
	vrlo često	mišićni spazmi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcija na mjestu primjene injekcije <sup>4</sup>
Pretrage	vrlo često	snižena vrijednost vitamina D <sup>5</sup>
	često	povišena razina fosfora u krvi <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Infekcija zuba uključuje: *apsces zuba, infekciju zuba i zubobolju*

<sup>2</sup>Glavobolja uključuje: *glavobolju i nelagodu u glavi*

<sup>3</sup>Osip uključuje: *osip, papularni osip i eritematozni osip*

<sup>4</sup>Reakcija na mjestu primjene injekcije uključuje: *reakciju na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije, pruritus na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, osip na mjestu primjene injekcije, nastanak modrica na mjestu primjene injekcije, promjenu boje kože na mjestu primjene injekcije, nelagodu na mjestu primjene injekcije, hematoma na mjestu primjene injekcije, krvarenje na mjestu primjene injekcije, induraciju na mjestu primjene injekcije, makulu na mjestu primjene injekcije, urtikariju na mjestu primjene injekcije, preosjetljivost na mjestu primjene injekcije i upalu na mjestu primjene injekcije*

<sup>5</sup>Snižena vrijednost vitamina D uključuje: *manjak vitamina D, sniženu razinu 25-hidroksikolekalciferola u krvi i sniženu vrijednost vitamina D*

<sup>6</sup>Povišena razina fosfora u krvi uključuje: *povišenu razinu fosfora u krvi i hiperfosfatemiju*

### Opis odabranih nuspojava

#### *Reakcije na mjestu primjene injekcije*

##### *Pedijatrijski bolesnici s XLH-om:*

Lokalne reakcije (npr. urtikarija, eritem, osip, oticanje, nastanak modrica, bol, pruritus i hematoma na mjestu primjene injekcije) pojavile su se na mjestu primjene injekcije. Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja provedenih u pedijatrijskoj populaciji, reakciju na mjestu primjene injekcije imalo je približno 54% bolesnika. Reakcije su bile uglavnom blage težine, pojavile su se unutar 1 dana od primjene lijeka, trajale su većinom između 1 i 3 dana, nije bilo potrebno liječenje i povukle su se u gotovo svim slučajevima.

##### *Odrasli bolesnici s XLH-om ili TIO-om:*

Reakcije na mjestu primjene injekcije bile su uglavnom blage težine, nije ih bilo potrebno liječiti i nestale su u gotovo svim slučajevima.

U bolesnika s XLH-om, u placebom kontroliranom razdoblju liječenja u ispitivanju UX023-CL303, učestalost reakcija na mjestu primjene injekcije bila je 12% i u skupini liječenoj burosumabom i u onoj koja je primala placebo (reakcija, eritem, osip, modrica, bol, pruritus i hematoma na mjestu primjene injekcije).

U bolesnika s TIO-om, učestalost reakcija na mjestu primjene injekcije na temelju podataka iz završenih dugotrajnih ispitivanja iznosila je 22 % (reakcija, bol i oticanje na mjestu primjene injekcije).

#### *Preosjetljivost*

##### *Pedijatrijski bolesnici s XLH-om:*

Na temelju podatka iz kliničkih ispitivanja, reakcije preosjetljivosti (npr.: reakcije na mjestu primjene injekcije, osip, urtikarija, oticanje lica, dermatitis itd.) zabilježene su u 39% pedijatrijskih bolesnika. Sve zabilježene reakcije bile su blage ili umjerene težine.

#### *Odrasli bolesnici s XLH-om ili TIO-om:*

Reakcije preosjetljivosti bile su blage ili umjerene težine.

U bolesnika s XLH-om, u placebom kontroliranom razdoblju liječenja u ispitivanju UX023-CL303, incidencija mogućih reakcija preosjetljivosti bila je slična (6%) i u bolesnika liječenih burosumabom i u onih koji su primali placebo.

U bolesnika s TIO-om, učestalost reakcija preosjetljivosti (osip, izbijanje kožnih promjena izazvano lijekom i preosjetljivost) na temelju podataka završenih dugotrajnih kliničkih ispitivanja iznosila je 30 %.

#### *Snižena vrijednost vitamina D*

##### *Pedijatrijski bolesnici s XLH-om:*

Snižena vrijednost 25-hidroksivitamina D u serumu opažena je nakon započinjanja liječenja burosumabom u približno 8% pedijatrijskih bolesnika, vjerojatno zbog povećane konverzije u aktivirani 1,25-dihidroksivitamin D. Nadomještanjem neaktivnim oblikom vitamina D razine u plazmi uspješno su vraćene na normalne vrijednosti.

#### *Hiperfosfatemija*

##### *Odrasli bolesnici s XLH-om ili TIO-om:*

U bolesnika s XLH-om, u placebom kontroliranom razdoblju liječenja u ispitivanju UX023-CL303, 9 ispitanika (13,2%) iz skupine liječene burosumabom imalo je visoku razinu fosfata u serumu izmjerenu najmanje jedanput; u 5 od tih 9 ispitanika bilo je potrebno sniziti dozu sukladno planu ispitivanja. Nakon uvođenja burosumaba u razdoblju otvorenog nastavka ispitivanja, 8 ispitanika (12,1%) u placebo→burosumab skupini imalo je visoke razine fosfata u serumu. U 4 od tih 8 ispitanika bilo je potrebno sniziti dozu sukladno planu ispitivanja. Doza je u svih bolesnika koji su ispunjavali kriterije plana ispitivanja bila snižena 50%. Samo jednom bolesniku (1%) dozu je trebalo sniziti i drugi put zbog nastavljene hiperfosfatemije.

U bolesnika s TIO-om, na temelju podataka završenih dugotrajnih kliničkih ispitivanja, 11 % bolesnika imalo je događaje hiperfosfatemije koji su liječeni snižavanjem doze.

#### *Sindrom nemirnih nogu*

##### *Odrasli bolesnici s XLH-om ili TIO-om:*

U bolesnika s XLH-om, u placebom kontroliranom razdoblju liječenja u ispitivanju UX023-CL303, približno 12% bolesnika iz skupine liječene burosumabom i 8% iz one koja je primala placebo imalo je pogoršanje sindroma nemirnih nogu u odnosu na početno stanje ili pojavu toga sindroma blage do umjerene težine.

U bolesnika s TIO-om, na temelju podataka završenih dugotrajnih ispitivanja, 11 % bolesnika imalo je događaje sindroma nemirnih nogu blage do umjerene težine.

#### *Imunogeničnost:*

##### *Pedijatrijski bolesnici s XLH-om:*

Na temelju podatka iz kliničkih ispitivanja, incidencija protutijela na burosumab u pedijatrijskih bolesnika kojima je primijenjen burosumab iznosila je 10%. Incidencija neutralizirajućih protutijela u pedijatrijskih bolesnika iznosila je 3%. S takvim nalazima nisu povezani štetni događaji, gubitak djelotvornosti ili promjene farmakokinetičkog profila burosumaba.

##### *Odrasli bolesnici s XLH-om i TIO-om:*

Na temelju podataka završenih dugotrajnih ispitivanja, u kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih bolesnika s XLH-om ili TIO-om incidencija slučajeva bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na burosumab iznosila je 15 %. Nijedan od tih bolesnika nije razvio neutralizirajuća protutijela. S takvim nalazima nisu povezani štetni događaji, gubitak djelotvornosti ili promjene farmakokinetičkog profila burosumaba.

#### Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s TIO-om

Nema podataka o pedijatrijskim bolesnicima s TIO-om (vidjeti dio 5.1).

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nema iskustva s predoziranje burosumabom. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima XLH-a, burosumab je primjenjivan bez toksičnosti koja ograničava dozu pri dozama do 2,0 mg/kg tjelesne težine, uz maksimalnu dozu od 90 mg svaka 2 tjedna. U kliničkim ispitivanjima XLH-a u odraslih, toksičnost koja ograničava dozu nije bila opažena uz primjenu doza do 1,0 mg/kg ili najviše ukupne doze od 128 mg svaka 4 tjedna. U kliničkim ispitivanjima TIO-a u odraslih, toksičnost koja ograničava dozu nije bila opažena uz primjenu doza do 2,0 mg/kg ili najviše ukupne doze od 184 mg svaka 4 tjedna.

## Liječenje

U slučaju predoziranja preporučuje se prekinuti primjenu burosumaba i pratiti biokemijski odgovor.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kostiju, drugi lijekovi koji utječu na građu i mineralizaciju kostiju, ATK oznaka: M05BX05.

## Mehanizam djelovanja

Burosumab je rekombinantno ljudsko monoklonsko protutijelo (IgG1) koje se veže na čimbenik rasta fibroblasta 23 (FGF23) i inhibira njegovu aktivnost. Inhibirajući FGF23, burosumab povećava reapsorpciju fosfata iz bubrežnih kanalića i povećava koncentraciju 1,25-dihidroksivitamina D u serumu.

## Klinička djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika s XLH-om

### Ispitivanje UX023-CL301

Pedijatrijsko ispitivanje UX023-CL301 provedeno je u 61 bolesnika u dobi od 1 do 12 godina (56% djevojčica; 44% dječaka, dob pri prvoj dozi, srednja vrijednost (SD): 6,3 (3,31) godine) koji su bili randomizirani na burosumab (n = 29) ili aktivni komparator (n = 32; peroralni fosfat i aktivni vitamin D). Pri uključivanju u ispitivanje svi su bolesnici morali biti najmanje 6 mjeseci liječeni peroralnim fosfatom i aktivnim oblikom vitamina D. Svi su bolesnici imali radiografski dokazanu bolest kostiju zbog XLH-a (rezultat za težinu rahitisa  $\geq 2$ ). Burosumab se počeo primjenjivati u dozi od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna, a ako odgovor na temelju mjerenja fosfata u serumu natašte nije bio odgovarajući, dozu se povećalo na 1,2 mg/kg. Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu aktivnim komparatorom primali su višestruke dnevne doze peroralnog fosfata i aktivnog vitamina D.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena u težini rahitisa u 40. tjednu, procijenjena na temelju rezultata radiografskog općeg dojma promjene (engl. *Radiographic Global Impression of Change*, RGI-C) i uspoređena između skupine koja je primala burosumab i one koja je primala aktivni komparator.

RGI-C je relativna ocjenska ljestvica kojom se pomoću ordinalne ljestvice od 7 stupnjeva uspoređuje rahitis u bolesnika prije i poslije liječenja radi procjene promjena u onim istim abnormalnostima koje su ocijenjene radiografskom metodom bodovanja težine rahitisa (engl. *Rickets Severity Score*, RSS)

(kako je opisano u nastavku). Rezultati obuhvaćaju raspon od -3 (pokazuje teško pogoršanje rahitisa) do +3 (pokazuje potpuno izlječenje rahitisa).

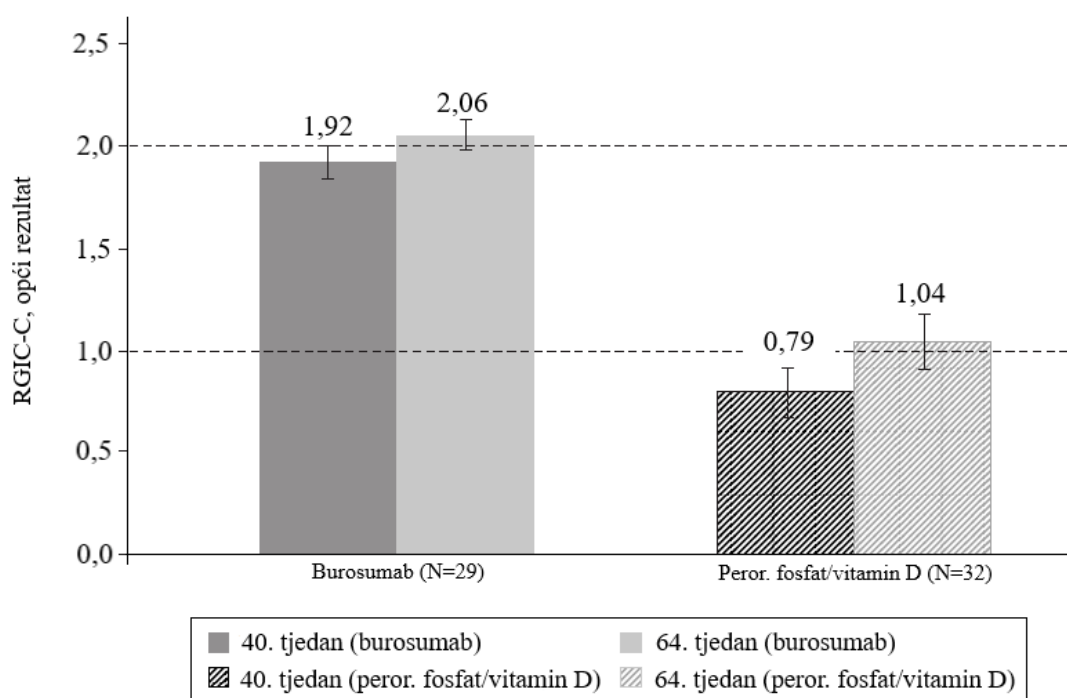
Težina rahitisa u pedijatrijskih bolesnika izmjerena je RSS-om, radiografskom metodom bodovanja na temelju stupnja trošenja metafize, njezine konkavnosti i udjela zahvaćene ploče rasta. U ispitivanju UX023-CL301, bodovanje težine rahitisa temeljilo se na unaprijed definiranoj ljestvici usmjerenoj na specifične abnormalnosti zapešća i koljena.

Svi bolesnici (n = 61) završili su razdoblje randomiziranog liječenja u trajanju od 64 tjedna. Ni u jednog bolesnika nije smanjena doza, a u 8 (28%) bolesnika koji su primali burosumab doza je povećana na 1,2 mg/kg. U razdoblje nastavka liječenja uključen je ukupno 51 bolesnik, od toga je 26 bolesnika bilo u skupini aktivni komparator→burosumab, a 25 bolesnika u skupini burosumab→burosumab. Burosumabom su liječeni do 124 tjedna.

#### Rezultati primarne djelotvornosti

U 40. tjednu veći stupanj izlječenja rahitisa opažen je uz liječenje burosumabom nego uz aktivni komparator i taj se učinak održao i u 64. tjednu, kao što je prikazano na slici 1. Navedeni rezultati održali su se do 88. tjedna (n = 21).

**Slika 1: RGI-C opći rezultat (srednja vrijednost ± SE) – primarna mjera ishoda za djelotvornost u 40. i 64. tjednu (potpuni skup podataka za analizu)**



#### 40. tjedan (primarna analiza)

Razlika srednje vrijednosti, metoda najmanjih kvadrata: 1,14 (95% CI: 0,83; 1,45), p<0,0001, ANCOVA model

#### 64. tjedan

Razlika srednje vrijednosti, metoda najmanjih kvadrata: +1,02 (95% CI: +0,72, +1,33), p<0,0001, model generalizirane jednadžbe

### Rezultati sekundarne djelotvornosti

Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u 40. i 64. tjednu prikazane su u tablici 3. Navedeni rezultati održali su se do 88. tjedna (n = 21).

**Tablica 3: Rezultati sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost**

Mjera ishoda	Tjedan	Aktivni komparator Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	Burosumab Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	Razlika (burosumab – aktivni komparator)
Deformacije nogu; procjena RGI-C (model generalizirane jednadžbe)	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
Visina; z-vrijednost	Početna vrijednost	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 <sup>a</sup>	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95% CI: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 <sup>b</sup>	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95% CI: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Težina rahitisa, RSS ukupni rezultat	Početna vrijednost	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 <sup>a</sup>	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95% CI: -1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 <sup>b</sup>	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95% CI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Alkalna fosfataza u serumu (U/L)	Početna vrijednost	523 (154)	511 (125)	
	40 <sup>a</sup>	489 (189)	381 (99)	-97 [95% CI: -138; -56] p < 0,0001
	64 <sup>b</sup>	495 (182)	337 (86)	-147 [95% CI: -192; -102] p < 0,0001
Šestominutni test hoda (m)	Početna vrijednost	450 (106)	385 (86)	
	40 <sup>a</sup>	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95% CI: -0,3; 87] p = 0,0514
	64 <sup>b</sup>	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95% CI: 2; 89] p = 0,0399

a: promjena vrijednosti od početne do vrijednosti u 40. tjednu prema modelu ANCOVA

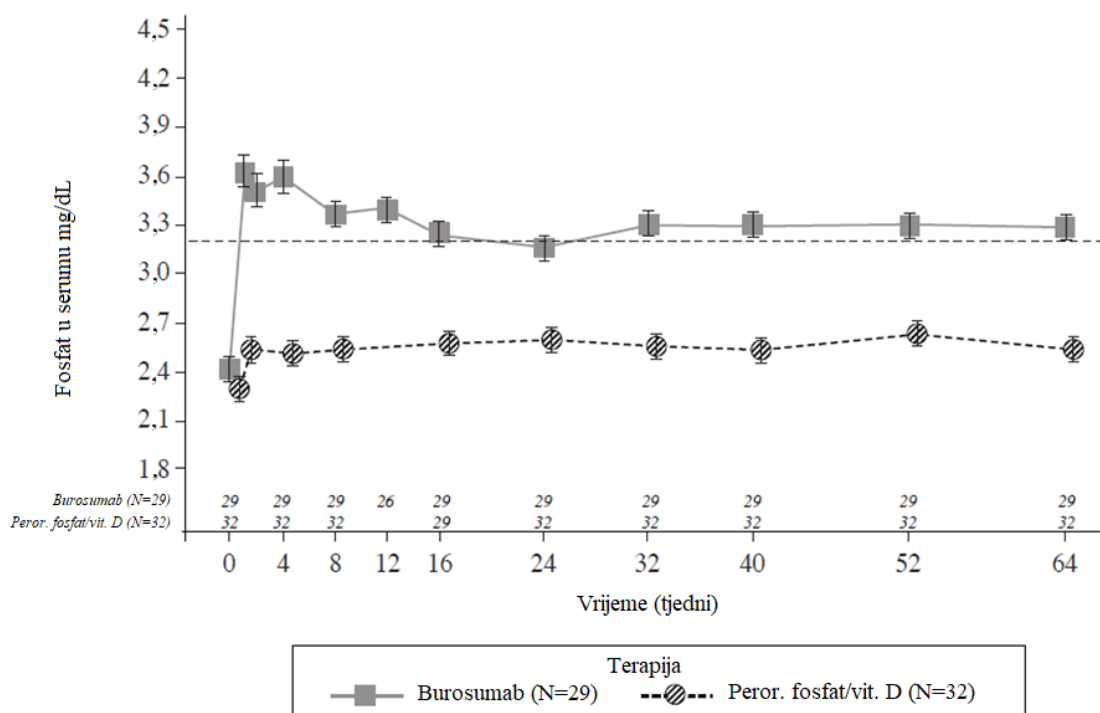
b: promjena vrijednosti od početne do vrijednosti u 64. tjednu prema modelu generalizirane jednadžbe

### Fosfati u serumu

Na svakom pregledu u sklopu ispitivanja na kojem se koncentracija fosfata u serumu procjenjivala u obje skupine, promjene fosfata u serumu bile su veće u skupini koja je primala burosumab nego u skupini koja je primala aktivni komparator ( $p < 0,0001$ ; model generalizirane jednačbe) (slika 2).

### Slika 2: Koncentracija fosfata u serumu i promjena od početnih vrijednosti (mg/dL) (srednja vrijednost $\pm$ SE) po liječenim skupinama (pedijatrijski skup podataka za analizu)

Napomena: Crtkana linija na slici označava donju granicu normalnog raspona koncentracije fosfata u serumu, 3,2 mg/dL (1,03 mmol/L).



Tijekom razdoblja nastavka liječenja (od 66. tjedna do 140. tjedna), rezultati produženog liječenja burosumabom održali su se u obje skupine (burosumab→burosumab ( $n = 25$ ) i aktivni komparator→burosumab ( $n = 26$ )).

### Ispitivanje UX023-CL201

U pedijatrijskom ispitivanju UX023-CL201, 52 pedijatrijska bolesnika s XLH-om u dobi od 5 do 12 godina (srednja vrijednost 8,5 godina; SD 1,87) liječena su tijekom početnog razdoblja od 64 tjedna i primala su dozu svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna. Nakon toga slijedila su 2 razdoblja nastavka primjene u kojima se doza primjenjivala svaka 2 tjedna svim bolesnicima; prvo razdoblje trajalo je do 96 tjedana (ukupno 160 tjedana), a sljedeće razdoblje u trajanju do 56 tjedana služilo je za analizu sigurnosti.

Gotovo svi bolesnici imali su na početku ispitivanja radiološki dokazan rahitis, a prije su primali peroralni fosfat i analoge vitamina D u trajanju kojem je srednja vrijednost (SD) bila 7 (2,4) godina. Ta konvencionalna terapija prekinuta je 2 – 4 tjedna prije početka primjene burosumaba. Doza burosumaba bila je prilagođena na ciljnu vrijednost koncentracije fosfata u serumu natašte od 3,50 do 5,02 mg/dL (od 1,13 do 1,62 mmol/L). U prva 64 tjedna, 26 od 52 bolesnika primalo je burosumab svaka 4 tjedna. Drugih 26 od 52 bolesnika primalo je burosumab svaka 2 tjedna u prosječnoj dozi (minimum, maksimum) od 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) i 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg u 16. odnosno 40. i 64. tjednu, te do najviše doze od 2,0 mg/kg.

Burosumab je povisio koncentraciju fosfata u serumu i povećao omjer maksimalne tubularne reapsorpcije fosfata i brzine glomerularne filtracije (TmP/GFR). U skupini koja je primala burosumab

svaka 2 tjedna, srednja vrijednost (SD) koncentracije fosfata u serumu povećala se od 2,38 (0,405) mg/dL (0,77 (0,131) mmol/L) na početku do 3,3 (0,396) mg/dL (1,07 (0,128) mmol/L) u 40. tjednu i održala se do 64. tjedna na vrijednosti od 3,35 (0,445) mg/dL (1,08 (0,144) mmol/L). Povišene razine fosfata u serumu održale su se do 160. tjedna (n = 52).

#### *Aktivnost alkalne fosfataze*

Srednja vrijednost (SD) aktivnosti ukupne alkalne fosfataze u serumu iznosila je na početku 459 (105) U/L i smanjila se na 369 (76) U/L u 64. tjednu (-19,6%, p < 0,0001); smanjenja su u obje dozne skupine bila slična. Ukupno gledano, smanjene razine alkalne fosfataze održale su se do 160. tjedna.

Sadržaj alkalne fosfataze iz kosti u serumu bio je na početku 165 (52) µg/L [srednja vrijednost (SD)], a 115 (31) µg/L u 64. tjednu (srednja vrijednost promjene: -28,5%); smanjenja su u obje dozne skupine bila slična. Ukupno gledano, smanjene razine alkalne fosfataze iz kosti u serumu održale su se do 160. tjedna.

U ispitivanju UX023-CL201, težina rahitisa u pedijatrijskih bolesnika mjerena je na temelju rezultata procjene težine rahitisa (RSS), kako je opisano u prethodnom tekstu, pri čemu se bodovanje temeljilo na unaprijed definiranoj ljestvici usmjerenoj na specifične abnormalnosti zapešća i koljena. Kao dodatak u procjeni RSS-a koristila se ocjenska ljestvica RGI-C. Rezultati su sažeto prikazani u tablici 4.

**Tablica 4: Odgovor rahitisa u djece u dobi od 5 do 12 godina koja su primala burosumab u ispitivanju UX023-CL201**

Mjera ishoda	Trajanje primjene burosumaba (tjedan)	Veličina učinka	
		Svaka 2 tjedna (N = 26)	Svaka 4 tjedna (N = 26)
<b>Ukupni rezultat RSS-a</b> Početna srednja vrijednost (SD) Promjena srednje vrijednosti (SE) dobivene metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početnu, u ukupnom rezultatu <sup>a</sup> (smanjeni RSS rezultat pokazuje poboljšanje težine rahitisa)	40	1,92 (1,2) -1,06 (0,100) (p < 0,0001)	1,67 (1,0) -0,73 (0,100) (p < 0,0001)
	64	-1,00 (0,1) (p < 0,0001)	-0,84 (0,1) (p < 0,0001)
<b>Opći rezultat RGI-C-a</b> Srednja vrijednost rezultata dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) <sup>a</sup> (pozitivna vrijednost pokazuje stupanj izlječenja)	40	+1,66 (0,1) (p < 0,0001)	+1,47 (0,1) (p < 0,0001)
	64	+1,56 (0,1) (p < 0,0001)	+1,58 (0,1) (p < 0,0001)

a) Procjene srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata i p-vrijednosti uzete su iz modela generalizirane jednadžbe za procjenu koja uključuje početni RSS, preglede i režim te interakciju.  
SE = standardna pogreška

#### Ispitivanje UX023-CL205

U pedijatrijskom ispitivanju UX023-CL205, burosumab je procjenjivan u 13 bolesnika s XLH-om u dobi od 1 do 4 godine (srednja vrijednost 2,9 godina; SD 1,1) tijekom razdoblja liječenja od 64 tjedna. Dvanaest bolesnika nastavilo je primati burosumab dodatnih 96 tjedana tijekom razdoblja nastavka



primjene, u maksimalnom trajanju od 160 tjedana. Za sve bolesnike postojao je radiografski dokaz rahitisa na početku, a 12 bolesnika primalo je peroralni fosfat i analoge vitamina D u trajanju srednje vrijednosti (SD) od 16,7 (14,4) mjeseci. Ta konvencionalna terapija prekinuta je 2 – 6 tjedana prije početka primjene burosumaba. Bolesnici su primali burosumab u dozi od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna.

Srednja vrijednost (SD) koncentracije fosfata u serumu natašte povećala se od 2,51 (0,284) mg/dL (0,81 (0,092) mmol/L) na početku do 3,47 (0,485) mg/dL (1,12 (0,158) mmol/L) u 40. tjednu. Povećane razine održale su se do 160. tjedna.

#### *Aktivnost alkalne fosfataze u serumu*

Srednja vrijednost (SD) aktivnosti ukupne alkalne fosfataze u serumu iznosila je na početku 549 (193,8) U/L i smanjila se na 335 (87,6) U/L u 40. tjednu (srednja vrijednost promjene: -36,3%). Smanjena aktivnost ukupne alkalne fosfataze u serumu održala se uz dogotrajno liječenje do 160. tjedna.

#### *Rezultat procjene težine rahitisa (RSS)*

Srednja vrijednost ukupnog RSS-a poboljšala se od 2,92 (1,367) na početku do 1,19 (0,522) u 40. tjednu, što u odnosu na početnu vrijednost odgovara srednjoj vrijednosti promjene dobivenoj metodom najmanjih kvadrata (standardna pogreška, SE) od -1,73 (0,132) ( $p < 0,0001$ ). Vrijednost RSS-a održala se do 64., 112. i 160. tjedna.

#### *Radiografski opći dojam promjene (RGI-C)*

Nakon 40 tjedana liječenja burosumabom, srednja vrijednost (standardna pogreška, SE) dobivena metodom najmanjih kvadrata za opći rezultat RGI-C bila je +2,21 (0,071) u svih 13 bolesnika ( $p < 0,0001$ ) što je dokazalo poboljšanje liječenja rahitisa. Na temelju općeg rezultata za RGI-C  $\geq +2,0$ , smatralo se da je u svih 13 bolesnika u RGI-C-u postignut odgovor. Opći rezultat RGI-C održao se do 64., 112. i 160. tjedna.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja burosumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju X-vezane hipofosfatemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Klinička djelotvornost u odraslih s XLH-om

#### *Ispitivanje UX023-CL303*

Ispitivanje UX023-CL303 randomizirano je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno u 134 odrasla bolesnika s XLH-om. Ispitivanje je obuhvaćalo 24-tjednu fazu liječenja kontroliranu placebo nakon koje je slijedilo 24-tjedno razdoblje otvorenog liječenja u kojemu su svi bolesnici primali burosumab. Primjena peroralnog fosfata i aktivnih analoga vitamina D tijekom ispitivanja nije bila dopuštena. Burosumab se primjenjivao u dozi od 1 mg/kg svaka 4 tjedna. Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bila je normalizacija fosfata u serumu tijekom 24 tjedna dvostruko slijepog razdoblja. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su najgori bol zabilježen na ljestvici Kratkog upitnika za procjenu bola (engl. *Brief Pain Inventory*, BPI) te ukočenost i fizičko funkcioniranje na temelju indeksa za osteoartritis WOMAC sveučilišta Western Ontario i McMaster (engl. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*, WOMAC). Eksploratorna mjera ishoda uključivala je zacjeljivanje frakture i pseudofrakture, entezopatiju, šestominutni test hoda, interferenciju bola prema Kratkom upitniku za procjenu bola, najjači umor i ukupni rezultat za umor prema Kratkom upitniku za procjenu umora (engl. *Brief Fatigue Inventory*, BFI).

Pri uključivanju u ispitivanje srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 40 godina (raspon od 19 do 66 godina), a bilo je 35% muškaraca. Na placebo je bilo randomizirano 66 bolesnika, na liječenje burosumabom 68 bolesnika; srednja vrijednost (SD) fosfata u serumu iznosila je na početku 0,62 (0,10) mmol/L [1,92 (0,32) mg/dL] u skupini koja je primala placebo i 0,66 (0,1 mmol/L) [2,03 (0,30) mg/dL] u skupini liječenoj burosumabom.

U pogledu primarne mjere ishoda djelotvornosti, veći udio bolesnika liječenih burosumabom postigao je srednju vrijednost razine fosfata u serumu iznad donje granice normale (DGN) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo do kraja 24. tjedna (tablica 5 i slika 3).

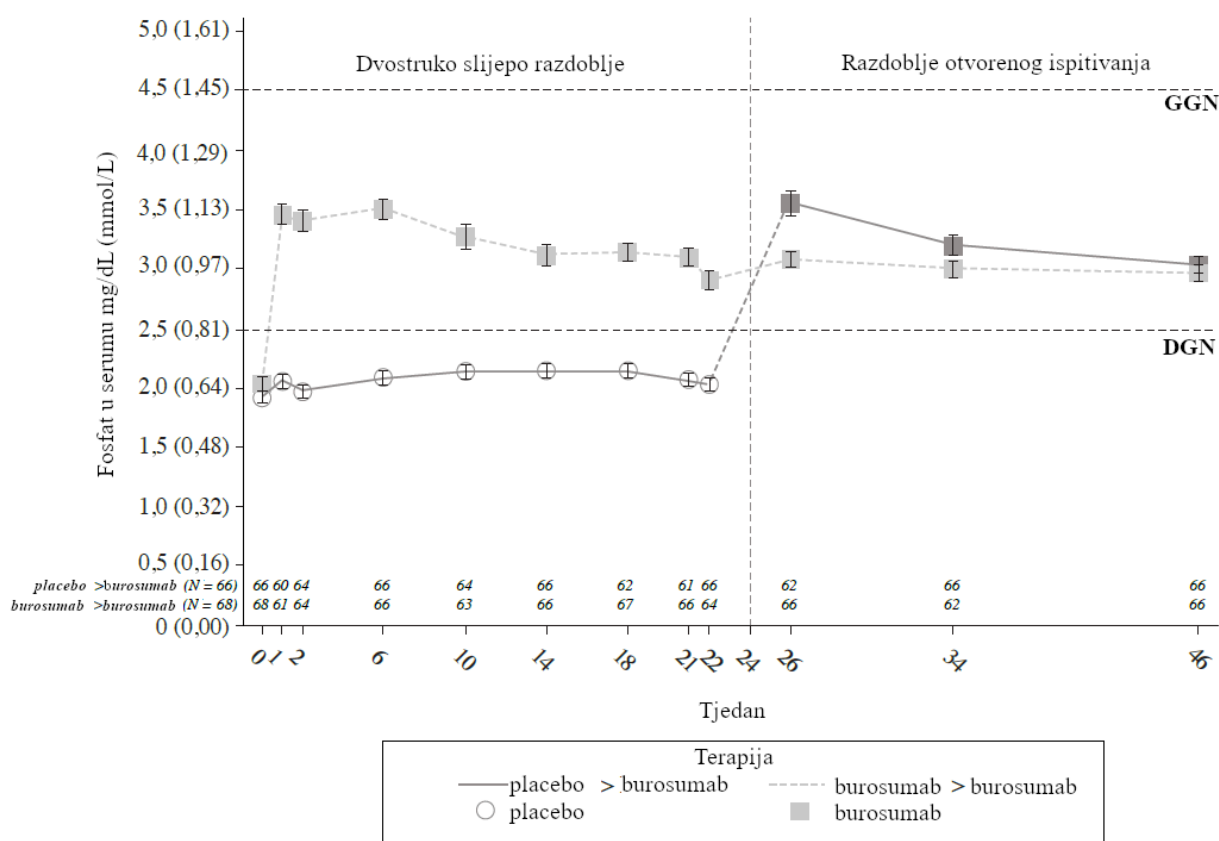
**Tablica 5: Udio odraslih bolesnika koji su postigli srednju vrijednost razina fosfata u serumu iznad DGN-a u sredini intervala doziranja u ispitivanju UX023-CL303 (razdoblje dvostruko slijepog liječenja)**

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Postignuta srednja vrijednost fosfata u serumu > DGN sredinom intervala doziranja do kraja 24. tjedna – n (%)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
95% CI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-vrijednost <sup>a</sup>		< 0,0001

Vrijednosti 95% CI izračunane su prema Wilsonovoj metodi bodovanja.

<sup>a</sup> P-vrijednost dobivena je na temelju Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testiranja povezanosti između postizanja primarne mjere ishoda i liječene skupine, prilagođeno za stratifikaciju randomizacije.

**Slika 3: Srednja vrijednost (± SE) vršnih koncentracija fosfata u serumu (mg/dL [mmol/L])**



DGN, donja granica normale; GGN, gornja granica normale referentnog raspona za fosfat u serumu

#### Bolesnikova samoprocjena bola, fizičke funkcije i ukočenosti

Promjena u 24. tjednu u odnosu na početak pokazala je veću razliku za burosumab naspram placebo u samoprocjeni bola (Kratki upitnik za procjenu bola), fizičkoj funkciji (WOMAC indeks) i ukočenosti (WOMAC indeks). Srednja vrijednost (SE) razlike između terapijskih skupina (burosumab-placebo) dosegla je statističku značajnost za ukočenost na WOMAC indeksu u 24. tjednu. Pojediniosti su prikazane u tablici 6.

**Tablica 6: Promjene rezultata za bolesnikovu samoprocjenu bola, fizičku funkciju i ukočenost u 24. tjednu u odnosu na početak i analiza razlike u 24. tjednu**

	<b>Placebo</b>	<b>Burosumab</b>
	N = 66	N = 68
<b>Kratki upitnik za procjenu bola - najgori bol<sup>a</sup></b>		
Srednja vrijednost (SE) razlike u odnosu na početnu dobivena metodom najmanjih kvadrata	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95% CI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Srednja vrijednost (SE) razlike (burosumab-placebo) dobivena metodom najmanjih kvadrata	-0,5 (0,28)	
p-vrijednost	0,0919 <sup>c</sup>	
<b>Indeks WOMAC za fizičku funkciju<sup>b</sup></b>		
Srednja vrijednost (SE) razlike u odnosu na početnu dobivena metodom najmanjih kvadrata	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95% CI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
Srednja vrijednost (SE) razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata	-4,9 (2,5)	
p-vrijednost	0,0478 <sup>c</sup>	
<b>Indeks WOMAC za ukočenost<sup>b</sup></b>		
Srednja vrijednost (SE) razlike u odnosu na početnu dobivena metodom najmanjih kvadrata	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95% CI]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
Srednja vrijednost (SE) razlike (burosumab-placebo) dobivena metodom najmanjih kvadrata	-8,12 (3,2)	
p-vrijednost	0,0122	
<sup>a</sup> Rezultat za najgori bol prema Kratkom upitniku za procjenu bola u rasponu od 0 (bez bola) do 10 (najgori zamislivi bol) <sup>b</sup> Indeks WOMAC za domene fizička funkcija i ukočenost kreće se u rasponu od 0 (najbolje zdravlje) do 100 (najgore zdravlje) <sup>c</sup> Nije značajno nakon Hochbergovog podešavanja		

#### *Šestominutni test hoda*

Ovaj test fizičke aktivnosti proveden je u svih bolesnika na početku, u 12., 24., 36. i 48. tjednu (srednja vrijednost razlike u promjeni u odnosu na početak dobivena metodom najmanjih kvadrata, burosumab→placebo, tablica 7). Poboľšanja su se nastavila do kraja 48. tjedna te se udaljenost prijeđena hodanjem povećala s početnih 357 m na 393 m u 48. tjednu. Bolesnici koji su prešli s placeba na burosumab postigli su slična poboľšanja nakon 24 tjedna lijećenja.

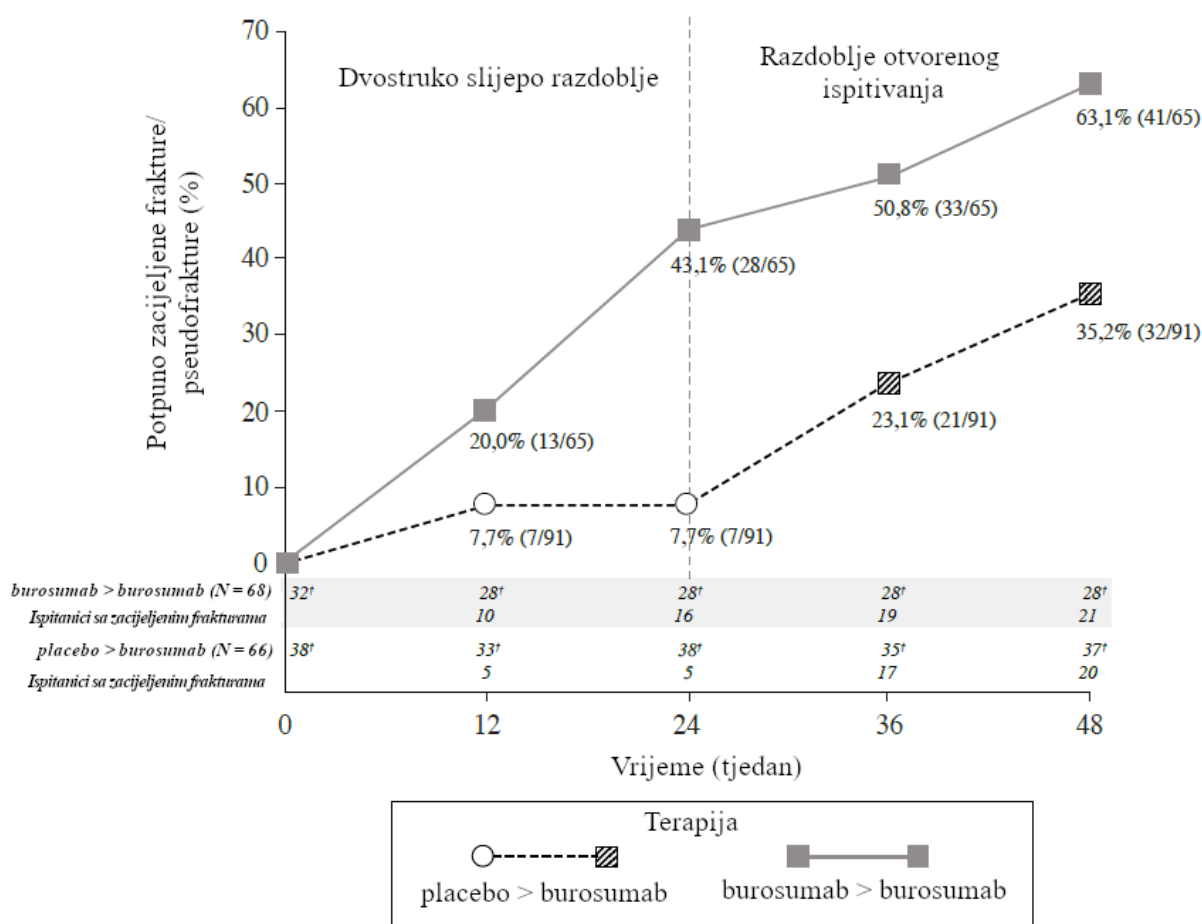
**Tablica 7: Udaljenost (SD) prijeđena na početku i u 24. tjednu izmjerena šestominutnim testom hoda; srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)**

<b>Šestominutni test hoda, m (SD)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Burosumab</b>
Na početku	367 (103)	357 (109)
U 24. tjednu	369 (103)	382 (108)
Srednja vrijednost razlike burosumab-placebo dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	20 (7,7)	

### Radiografska procjena fraktura i pseudofraktura

U ispitivanju UX023-CL303, na početku je provedeno ispitivanje skeleta kako bi se ustanovile frakture i pseudofrakturе povezane s osteomalacijom. Na početku, 52% (70/134) bolesnika imalo je ili aktivne frakture (12%, 16/134) ili aktivne pseudofrakturе (47%, 63/134). Nakon liječenja burosumabom zacjeljenje fraktura i pseudofraktura pokazalo se kod većeg broja bolesnika nego što je to bilo u skupini koja je primala placebo (slika 4). Tijekom razdoblja liječenja kontroliranog placebom u trajanju do 24 tjedna, ukupno 6 novih fraktura ili pseudofraktura pojavilo se u 68 bolesnika koji su primali burosumab u usporedbi s 8 novih poremećaja u 66 bolesnika koji su primali placebo. Među novim frakturama koje su se razvile prije 48. tjedna, većina (10/18) fraktura zacijelila je ili djelomično zacijelila na kraju ispitivanja.

**Slika 4: Postotak zacijeljenih aktivnih fraktura i pseudofraktura u ispitivanju UX023-CL303**



† Ispitanici s analiziranim aktivnim frakturama/pseudofrakturama minus procjene koje nedostaju.

Na početku, srednja vrijednost (SD) ukupnog opterećenja kalkanealnom entezopatijom (zbroj gornjih i donjih kalkanealnih entezofita) bila je 5,64 (3,12) cm u skupini liječenoj burosumabom i 5,54 (3,1) cm u skupini koja je primala placebo. U 24. tjednu srednja vrijednost (SD) ukupnog opterećenja kalkanealnom entezopatijom bila je 5,90 (3,56) cm u skupini burosumab→burosumab i 4,07 (2,38) cm u skupini placebo→burosumab.

Između terapijskih skupina nisu opažene značajne razlike u eksploratornim mjerama ishoda interferencija bola prema Kratkom upitniku za procjenu bola, najjači umor te ukupni rezultat za umor prema Kratkom upitniku za procjenu umora.

## Histomorfometrija kosti u odraslih

### Ispitivanje UX023-CL304

Ispitivanje UX023-CL304 bilo je 48-tjedno, otvoreno ispitivanje provedeno na jednoj skupini odraslih bolesnika s XLH-om kako bi se procijenili učinci burosumaba na poboljšanje osteomalacije utvrđeni histološkom i histomorfometrijskom procjenom biopsija bočnog grebena. Bolesnici su primali burosumab u dozi od 1,0 mg/kg svaka 4 tjedna. Peroralni fosfat i aktivni analozi vitamina D nisu bili dopušteni tijekom ispitivanja.

U ispitivanje je bilo uključeno 14 bolesnika, srednja vrijednost dobi pri uključivanju iznosila je 40 godina (raspon od 25 do 52 godine), a 43% bili su muškarci. Nakon 48 tjedana liječenja u ispitivanju UX023-CL304 bile su dostupne uparene biopsije za 11 bolesnika; zacjeljivanje osteomalacije opaženo je u svih deset procjenjivih bolesnika, a pokazalo se kao smanjenje omjera volumena osteoidnog/košanog tkiva (OV/BV) od srednje vrijednosti (SD) rezultata od 26,1% (12,4) na početku do 11,9% (6,6). Debljina osteoidnog tkiva smanjila se u 11 procjenjivih bolesnika od srednje vrijednosti (SD) od 17,2 (4,1) mikrometra do 11,6 (3,1) mikrometra.

### Klinička djelotvornost u odraslih bolesnika s tumorom induciranom osteomalacijom

Burosumab je procijenjen u dva otvorena ispitivanja s jednom skupinom od ukupno 27 odraslih bolesnika s TIO-om. Primjena peroralnog fosfata i aktivnih analoga vitamina D prekinuta je između 2 i 10 tjedana prije početka liječenja burosumabom. Bolesnici su primali burosumab svaka 4 tjedna u početnoj dozi od 0,3 mg/kg određenoj na temelju tjelesne težine, kako bi dosegli koncentraciju fosfata u serumu natašte od 2,5 do 4,0 mg/dL [od 0,81 do 1,29 mmol/L].

U ispitivanje UX023T-CL201 uključeno je 14 odraslih bolesnika s potvrđenom dijagnozom hipofosfatemije povezane s FGF23 izazvane postojećim tumorom koji se nije mogao kirurški odstraniti ili ga se nije moglo locirati. Osam bolesnika bili su muškarci, a raspon dobi svih bolesnika iznosio je od 33 do 68 godina (medijan 59,5 godina). Srednja vrijednost (SD) doze burosumaba iznosila je 0,83 (0,41) mg/kg u 20. tjednu, 0,87 (0,49) mg/kg u 48. tjednu, 0,77 (0,52) mg/kg u 96. tjednu i 0,67 (0,54) mg/kg u 144. tjednu.

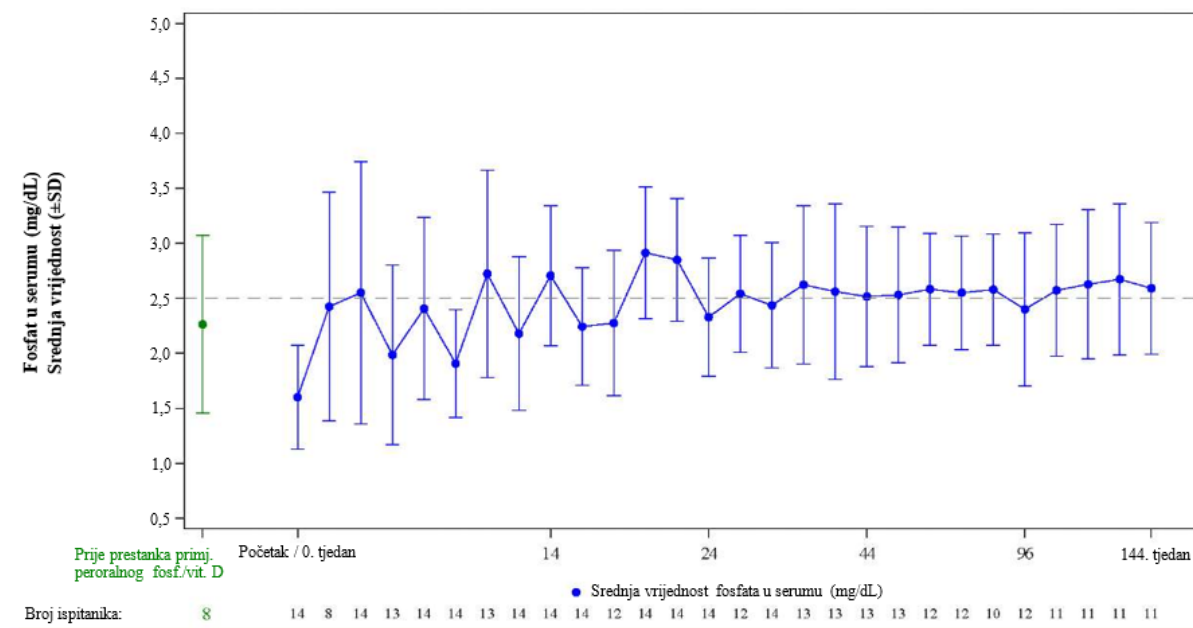
U ispitivanje KRN23-002 bilo je uključeno 13 odraslih bolesnika iz Japana i Južne Koreje s potvrđenom dijagnozom TIO-a. Šest bolesnika bili su muškarci, a raspon dobi svih bolesnika iznosio je od 41 do 73 godine (medijan 58,0 godina). Srednja vrijednost (SD) doze burosumaba bila je 0,91 (0,59) mg/kg u 48. tjednu i 0,96 (0,70) mg/kg u 88. tjednu.

### Fosfat u serumu

Burosumab je u oba ispitivanja povećao srednju vrijednost razine fosfata u serumu i ona je ostala stabilna tijekom cijelog razdoblja ispitivanja, kao što je prikazano na slikama 5 odnosno 6.

### Slika 5: Koncentracija fosfata u serumu (mg/dL) (srednja vrijednost ± SD) u ispitivanju UX023T-CL201

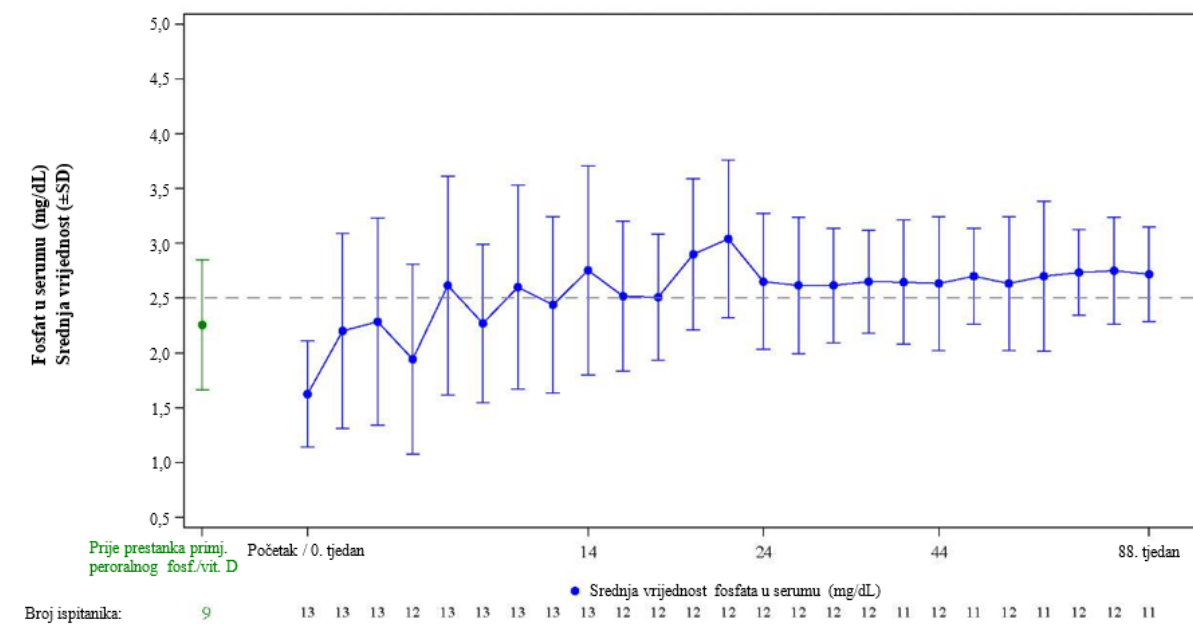
Napomena: Crtkana linija na slici označava donju granicu referentnog raspona koncentracije fosfata u serumu, 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L)



\*Prije prestanka primjene peroralnog fosfata / vitamina D; te su vrijednosti dobivene prije uključivanja u ispitivanje.

### Slika 6: Koncentracija fosfata u serumu (mg/dL) (srednja vrijednost ± SD) u ispitivanju KRN23-002

Napomena: Crtkana linija na slici označava donju granicu referentnog raspona koncentracije fosfata u serumu, 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L).



\*Prije prestanka primjene peroralnog fosfata / vitamina D; te su vrijednosti izmjerene prije uključivanja u ispitivanje.

U ispitivanju UX023T-CL201, omjer TmP/GFR povećao se u tih bolesnika sa srednje vrijednosti (SD) od 1,12 (0,54) mg/dL [0,36 (0,17) mmol/L] na početku na 2,12 (0,64) mg/dL [0,68 (0,21) mmol/L] u 48. tjednu i ostao je stabilan do 144. tjedna. U ispitivanju KRN23-002, omjer TmP/GFR, povećao se sa srednje vrijednosti (SD) od 1,15 (0,43) mg/dL [0,46 (0,17) mmol/L] na početku na 2,30 mg/dL (0,48) mg/dL [0,92 (0,19) mmol/L] u 48. tjednu.

### Histomorfometrija kosti

U ispitivanju UX023T-CL201 provedene su uparene biopsije u 11 bolesnika, a promjene su procijenjene nakon 48 tjedana liječenja. Histomorfološki parametri prikazani su u tablici 8 u nastavku, prvo kao srednje vrijednosti grupnih rezultata mjerenja na početku i u 48. tjednu, a zatim kao srednja vrijednost relativnih promjena pojedinačnih mjerenja.

**Tablica 8: Promjene histomorfoloških parametara u ispitivanju UX023T-CL201**

Parametar	Srednja vrijednost (SD) grupnog rezultata		Postotna promjena grupne srednje vrijednosti
	početak	48. tjedan	
Volumen osteoidnog/koštanog tkiva (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
Površina osteoidnog/koštanog tkiva (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
Debljina osteoidnog tkiva ( $\mu\text{m}$ )	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

### Radiografska procjena

Scintigrafija skeleta s pomoću tehnecija-99m i radiografske snimke skeleta učinjene su na početku i nakon liječenja do 144. tjedna kako bi se procijenio broj fraktura i pseudofraktura. Smanjenje broja fraktura i pseudofraktura opaženo je i na scintigrafskim i na radiografskim snimkama skeleta.

### Pedijatrijski bolesnici s TIO-om

Nisu provedena klinička ispitivanja s burosumabom u pedijatrijskih bolesnika bilo koje dobi s TIO-om. Doziranje burosumaba u pedijatrijskih bolesnika s TIO-om određeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s burosumabom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju tumorom inducirane osteomalacije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Burosumab se s mjesta primjene supkutane injekcije gotovo potpuno apsorbira u krvotok. Nakon supkutane primjene medijan vremena potrebnog da burosumab dosegne maksimalne koncentracije u serumu ( $T_{\text{max}}$ ) iznosi približno 7 – 13 dana. Vršna koncentracija u serumu ( $C_{\text{max}}$ ) i područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) za burosumab u serumu proporcionalni su dozi u rasponu doza od 0,1 do 2,0 mg/kg.

### Distribucija

U bolesnika s XLH-om, opaženi volumen distribucije burosumaba približava se volumenu plazme što ukazuje na ograničenu ekstravaskularnu distribuciju.

### Biotransformacija

Kao nativni imunoglobulin, burosumab je sastavljen samo od aminokiselina i ugljikohidrata i nije vjerojatno da će se eliminirati putem hepatičkih metaboličkih mehanizama. Očekuje se da će metabolizam i eliminacija slijediti puteve klirensa imunoglobulina, što rezultira razgradnjom na male peptide i pojedinačne aminokiseline.

## Eliminacija

Zbog veličine molekule burosumaba, ne očekuje se njegovo izravno izlučivanje. Klirens burosumaba ovisi o tjelesnoj težini i procjenjuje se da u tipičnog odraslog bolesnika (70 kg) iznosi 0,290 L na dan, a u pedijatrijskog bolesnika (30 kg) s XLH-om 0,136 L na dan, što odgovara poluvijeku raspoloživosti ( $t_{1/2}$ ) u serumu u rasponu od približno 16 do 19 dana. Prema procjenama vrijednosti za  $t_{1/2}$ , procijenjeno vrijeme za postizanje platoa izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 67 dana. Nakon primjene višestrukih doza pedijatrijskim ispitanicima, opažene najniže koncentracije u serumu dosegle su plato 8 tjedana nakon početka liječenja.

## Linearnost/nelinearnost

Burosumab pokazuje vremenski nepromjenjivu farmakokinetiku koja je linearna s dozom u rasponu supkutano primijenjene doze od 0,1 do 2,0 mg/kg.

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Kod supkutanog puta primjene u ispitanika sa XLH-om i TIO-om, opaža se izravni farmakokinetičko-farmakodinamički odnos između koncentracija serumskog burosumaba i povećanja koncentracija serumskog fosfata i dobro ga opisuje model  $E_{max}/EC_{50}$ . Serumске koncentracije burosumaba i fosfata, kao i TmP/GFR, paralelno su se povećavale i smanjivale, a maksimalne razine dosegnute su u približno istoj vremenskoj točki nakon svake doze, što potkrepljuje izravni farmakokinetičko-farmakodinamički odnos. AUC promjene serumskog fosfata u odnosu na početnu vrijednost te vrijednosti TmP/GFR i  $1,25(OH)_2D$  povećavale su se linearno s povećanjem AUC-a burosumaba.

## Pedijatrijska farmakokinetika/farmakodinamika

U pedijatrijskih bolesnika nije opažena značajna razlika u farmakokinetici ili farmakodinamici bolesnika u usporedbi s onom u odrasle populacije. Klirens burosumaba i volumen distribucije ovisni su o tjelesnoj težini.

### *Pedijatrijski bolesnici s TIO-om*

Početna doza burosumaba za pedijatrijske bolesnike s TIO-om temelji se na populacijskom farmakokinetičkom/farmakodinamičkom modeliranju i simulacijama koje pokazuju da se za primjenu početne doze od 0,4 mg/kg svaka 2 tjedna za djecu u dobi 1 – 12 godina i 0,3 mg/kg svaka 2 tjedna za adolescente u dobi 13 – 17 godina predviđa da će određeni udio pedijatrijskih bolesnika s TIO-om postići normalne razine koncentracije fosfata u serumu. One se mogu titrirati do maksimalne vrijednosti od 2,0 mg/kg svaka 2 tjedna (najviša simulirana doza).

## Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike provedena na podacima pedijatrijskih i odraslih bolesnika s XLH-om i odraslim bolesnicima s TIO-om pokazala je da dob, spol, rasa, etnička pripadnost, albumin u serumu na početku, alkalna fosfataza u serumu na početku, alanin aminotransferaza u serumu na početku i klirens kreatinina  $\geq 49,9$  mL/min na početku nisu bili značajni prediktori farmakokinetike burosumaba. Prema analizi populacijske farmakokinetike, burosumab je pokazao slične farmakokinetičke karakteristike u bolesnika s XLH-om i TIO-om.

## Postprandijalni učinak na fosfat i kalcij u serumu

Učinak burosumaba na razine fosfata i kalcija u serumu nakon uzimanja hrane ispitan je u dvama podispitivanjima (ispitivanje UX023-CL301 i UX023-CL303) s 13 pedijatrijskih bolesnika (u dobi  $> 3$  godine) i 26 odraslih bolesnika (u dobi 24 – 65 godina). Fosfat i kalcij u serumu izmjereni su na kraju intervala liječenja u pedijatrijskih bolesnika i u sredini intervala u odraslih bolesnika. Uzorci krvi uzeti su nakon razdoblja natašte, a zatim ponovno 1 – 2 sata nakon standardiziranog obroka.



U ovim podispitivanjima, liječenje burosumabom nije prouzročilo postprandijalna odstupanja u vrijednostima fosfata ili kalcija u serumu iznad gornjih granica normale prilagođenih za dob ni u pedijatrijskih ni u odraslih ispitanika.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim ispitivanjima na normalnim životinjama nuspojave su opažene pri izloženostima koje su rezultirale koncentracijom fosfata u serumu iznad normalnih granica. Ti su se učinci podudarali s pretjeranim odgovorom na inhibiciju normalnih razina FGF23 koje su za posljedicu imale suprafiziološki porast fosfata u serumu iznad gornje granice normale.

Ispitivanja provedena na kunićima te odraslim i mladim makaki majmunima pokazala su povišenja serumskog fosfata i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ovisna o dozi, što potvrđuje farmakološko djelovanje burosumaba u tih vrsta. Ektopična mineralizacija više tkiva i organa (npr. bubrega, srca, pluća i aorte) te u nekim slučajevima povezane sekundarne posljedice (npr. nefrokalcinoza) zbog hiperfosfatemije, opažene su u normalnih životinja pri dozama burosumaba koje su rezultirale koncentracijama fosfata u serumu životinja većim od približno 8 mg/dL (2,6 mmol/L). Na mišjem modelu XLH-a, značajno smanjenje incidencije ektopične mineralizacije opaženo je pri jednakim razinama serumskog fosfata, što upućuje na zaključak da je rizik od mineralizacije manji u prisutnosti viška FGF23.

Učinci na kosti nađeni u odraslih i mladih majmuna uključivali su promjene biljega koštanog metabolizma, povećanja debljine i gustoće kortikalne kosti, veću ukupnu koštanu gustoću i zadebljanje duge kosti. Te promjene bile su posljedica razina serumskog fosfata viših od normalnih, što je ubrzalo pregradnju kosti, a također dovelo do periostalne hiperostoze te smanjenja čvrstoće kosti u odraslih, ali ne i mladih životinja pri testiranim dozama. Burosumab nije potaknuo abnormalni razvoj kostiju jer u mladunčadi nisu uočene promjene u duljini femoralne kosti ili čvrstoći kostiju. Promjene kostiju bile su u skladu s farmakologijom burosumaba i ulogom fosfata u mineralizaciji kostiju, njihovu metabolizmu i pregradnji.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 40 tjedana provedenim u makaki majmuna, u mužjaka je opažena mineralizacija rete testisa / sjemenskih kanalića; međutim, u analizi sjemena nisu opažene promjene. U tim ispitivanjima nisu ustanovljene nuspojave na reproduktivnim organima ženki.

U ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksikologije provedenim na skotnim makaki majmunicama, u skotnih životinja koje su primile 30 mg/kg burosumaba opažena je umjerena mineralizacija posteljice, a razvila se u životinja s vršnom koncentracijom fosfata u serumu većom od približno 8 mg/dL (2,6 mmol/L). Skraćeno razdoblje gestacije i s tim povezana veća incidencija prijevremenih okota opaženi su u skotnih majmunica pri dozama  $\geq 0,3$  mg/kg, što odgovara izloženostima burosumabu koje su  $\geq 0,875$  do 1,39 puta veće od očekivanih kliničkih razina. Burosumab je otkriven u serumu fetusa, što pokazuje da je burosumab prolazio kroz posteljicu u fetus. Nisu nađeni dokazi teratogenih učinaka. Ektopična mineralizacija nije bila opažena u fetusima ili mladunčadi i burosumab nije utjecao na prenatalni i postnatalni rast uključujući sposobnost preživljenja mladunčadi.

U nekliničkim ispitivanjima ektopična mineralizacija opažena je u normalnih životinja, najčešće u bubregu, pri dozama burosumaba koje su rezultirale koncentracijama fosfata u serumu većim od 8 mg/dL (2,6 mmol/L). U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s XLH-om koji su liječeni burosumabom kako bi se postigle normalne razine fosfata u serumu, nisu opažena nova ili klinički značajna pogoršanja nefrokalcinoze ili ektopične mineralizacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin

D-sorbitol E420

polisorbat 80  
L-metionin  
kloridna kiselina, 10%-tna (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od prozirnog stakla s čepom od butilne gume i aluminijskim zatvaračem.

Pakiranje od jedne bočice.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu upotrebu.

Nemojte tresti bočicu prije upotrebe.

Burosumab treba primijeniti aseptičkom tehnikom pomoću sterilnih jednokratnih štrcaljki i injekcijskih igli.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Nizozemska  
+31 (0) 237200822  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. veljače 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**10 mg KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

CRYSVITA 10 mg otopina za injekciju  
burosumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 10 mg burosumaba u 1 mL otopine.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, D-sorbitol E420, polisorbat 80, L-metionin, kloridna kiselina, 10%-tna, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za supkutanu primjenu.  
Samo za jednokratnu upotrebu.  
Nemojte tresti prije upotrebe.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1262/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CRYSVITA 10 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**10 mg BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

CRYSVITA 10 mg injekcija  
burosumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 mL

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**20 mg KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

CRYSVITA 20 mg otopina za injekciju  
burosumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 20 mg burosumaba u 1 mL otopine.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, D-sorbitol E420, polisorbat 80, L-metionin, kloridna kiselina, 10%-tna, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za supkutanu primjenu.  
Samo za jednokratnu upotrebu.  
Nemojte tresti prije upotrebe.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1262/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CRYSVITA 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**20 mg BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

CRYSVITA 20 mg injekcija  
burosumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 mL

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**30 mg KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

CRYSVITA 30 mg otopina za injekciju  
burosumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 30 mg burosumaba u 1 mL otopine.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, D-sorbitol E420, polisorbat 80, L-metionin, kloridna kiselina, 10%-tna, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za supkutanu primjenu.  
Samo za jednokratnu upotrebu.  
Nemojte tresti prije upotrebe.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1262/003

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CRYSVITA 30 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**30 mg BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

CRYSVITA 30 mg injekcija  
burosumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 mL

**6. DRUGO**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**CRYSVITA 10 mg otopina za injekciju**  
**CRYSVITA 20 mg otopina za injekciju**  
**CRYSVITA 30 mg otopina za injekciju**

burosumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je CRYSVITA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek CRYSVITA
3. Kako primjenjivati lijek CRYSVITA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek CRYSVITA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je CRYSVITA i za što se koristi**

#### **Što je CRYSVITA**

CRYSVITA sadrži djelatnu tvar burosumab. To je vrsta lijeka koji se naziva ljudsko monoklonsko protutijelo.

#### **Za što se CRYSVITA koristi**

CRYSVITA se primjenjuje za liječenje X-vezane hipofosfatemije. Primjenjuje se u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina te u odraslih.

CRYSVITA se primjenjuje u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina te u odraslih za liječenje osteomalacije izazvane tumorom kada tumor koji uzrokuje tu bolest ne može biti uspješno uklonjen ili pronađen.

#### **Što je X-vezana hipofosfatemija**

X-vezana hipofosfatemija genetska je bolest.

- Osobe s ovom bolešću imaju više razine hormona pod nazivom čimbenik rasta fibroblasta 23 (FGF23).
- FGF23 snižava količinu fosfata u krvi.
- Niska razina fosfata može:
  - dovesti do toga da kosti ne postaju čvrste koliko je potrebno, a u djece i adolescenata da ne mogu pravilno rasti
  - za posljedicu imati bol i ukočenost u kostima i zglobovima.

#### **Što je osteomalacija izazvana tumorom**

- Osobe s osteomalacijom izazvanom tumorom imaju povišene razine hormona koji se naziva FGF23, a proizvode ga određene vrste tumora.
- FGF23 snižava količinu fosfata u krvi.

- Niska razina fosfata može dovesti do omekšavanja kostiju, mišićne slabosti, umora, bola u kostima i lomova.

### **Kako CRYSVITA djeluje**

CRYSVITA se veže na FGF23 u krvi što zaustavlja djelovanje FGF23 i povećava razine fosfata u krvi tako da se mogu postići normalne razine fosfata.

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek CRYSVITA**

### **Nemojte primjenjivati lijek CRYSVITA:**

- ako ste alergični na burosumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate nadomjeske fosfata ili određene nadomjeske vitamina D (koji sadrže tzv. aktivni oblik vitamina D, primjerice kalcitriol)
- ako već imate visoke razine fosfata u krvi („hiperfosfatemija“)
- ako imate tešku bolest bubrega ili zatajenje bubrega.

### Alergijske reakcije

Prestanite s primjenom lijeka CRYSVITA i odmah se obratite liječniku ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava jer one mogu biti znakovi alergijske reakcije:

- osip i svrbež po cijelom tijelu
- teško oticanje vjeđa, usta ili usana (angioedem)
- nedostatak zraka
- brzi otkucaji srca
- znojenje.

Nemojte primijeniti lijek CRYSVITA ako se bilo što od prethodno navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego što primijenite lijek CRYSVITA.

### **Upozorenja i mjere opreza**

#### Kožne reakcije

Na mjestu primjene injekcije mogu Vam se pojaviti kožne reakcije, pogledajte dodatne informacije u dijelu 4. Ako su te reakcije teške, obratite se liječniku.

#### **Testovi i provjere**

Kako bi se smanjio rizik od hiperfosfatemije (previše fosfata u krvi) i ektopične mineralizacije (nakupljanje kalcija u tkivima kao što su bubrezi), liječnik će Vam tijekom liječenja provjeravati razine fosfata i kalcija u krvi i mokraći, a možda će Vam napraviti i pregled bubrega ultrazvukom. S vremena na vrijeme provjeravat će se i razina hormona doštitnih žlijezda u serumu.

#### **Djeca mlađa od 1 godine**

Lijek CRYSVITA ne smiju primiti djeca mlađa od 1 godine jer sigurnost i učinci lijeka nisu ispitivani u toj dobnoj skupini.

#### **Drugi lijekovi i CRYSVITA**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primiti lijek CRYSVITA i kažite liječniku ako uzimate:

- nadomjeske fosfata
- određene nadomjeske vitamina D (koji sadrže tzv. aktivni oblik vitamina D, primjerice kalcitriol). Postoje neki nadomjesci vitamina D koje možete nastaviti uzimati ili ih možete početi uzimati, a liječnik će Vam reći koji su to.

Obratite se liječniku prije nego što primite lijek CRYSVITA:

- ako uzimate lijekove koji djeluju na jednaki način kao kalcij u tijelu („kalcimimeti“). Primijenjeni zajedno, oni mogu sniziti kalcij u krvi.
- ako ste bolesnik s osteomalacijom izazvanom tumorom i podvrgnut ćete se liječenju postojećeg tumora (tj. terapiji zračenjem ili kirurškom uklanjanju tumora). U tom će slučaju liječenje lijekom CRYSVITA započeti tek kad završite liječenje postojećeg tumora i ako razine fosfata u serumu budu niske.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. To je zbog toga što nije poznato hoće li CRYSVITA utjecati na dijete.

CRYSVITA se ne preporučuje u trudnoći.

Ako biste mogli zatrudnjeti, dok primete lijek CRYSVITA morate upotrebljavati učinkovitu metodu kontracepcije (zaštita od trudnoće). O tome se morate posavjetovati s liječnikom.

Nije poznato prelazi li CRYSVITA u majčino mlijeko i ne može se isključiti rizik za novorođenčad ili dojenčad. O tome morate porazgovarati s liječnikom.

### **Upravljanje vozilima, vožnja bicikla i rad sa strojevima**

Lijek CRYSVITA mogao bi prouzročiti omaglicu i utjecati na Vašu sposobnost vožnje bicikla, upotrebe alata ili strojeva ili upravljanja vozilima. Ako mislite da lijek utječe na Vas, nemojte voziti bicikl, ne rukujte alatima ili strojevima i ne vozite, a o tome obavijestite liječnika.

### **CRYSVITA sadrži sorbitol**

Ovaj lijek sadrži 45,91 mg sorbitola u jednoj bočici, što odgovara 45,91 mg/mL.

## **3. Kako primjenjivati lijek CRYSVITA**

Lijek CRYSVITA daje se injekcijom pod kožu (potkožna primjena) nadlaktice, trbuha, stražnjice ili bedra. Ovaj lijek davat će Vama ili Vašem djetetu zdravstveni radnik. Kao drugu mogućnost, liječnik Vam može predložiti da injekciju sebi ili svom djetetu dajete Vi sami. Zdravstveni radnik će Vam pokazati kako to treba učiniti. Nakon početka liječenja ili nakon svake promjene doze, prvu injekciju dat ćete pod njegovim nadzorom. Detaljne upute za primjenu nalaze se na kraju ove upute o lijeku. Uvijek kad sebi ili svom djetetu dajete injekciju lijeka CRYSVITA, pažljivo slijedite te upute.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

### **Koliko ćete lijeka CRYSVITA trebati**

Doza se temelji na tjelesnoj težini. Liječnik će odrediti koja je doza odgovarajuća za Vas.

*Doza za liječenje X-vezane hipofosfatemije i osteomalacije izazvane tumorom*

Svoju dozu lijeka CRYSVITA primat ćete u injekciji:

- svaka dva tjedna ako ste dijete ili adolescent u dobi od 1 do 17 godina
- svaka četiri tjedna ako ste odrasla osoba.

Liječnik će Vam provesti testove kako bi provjerio primete li odgovarajuću dozu, a možda će i promijeniti dozu ili učestalost primjene ako je potrebno.

*Najviša doza za bolesnike s X-vezanom hipofosfatemijom*

Najviša doza koju ćete primiti za liječenje X-vezane hipofosfatemije iznosi 90 mg.

*Najviša doza za bolesnike s osteomalacijom izazvanom tumorom*

Najviša doza koju ćete primiti za liječenje osteomalacije izazvane tumorom:

- 90 mg za djecu u dobi od 1 do 12 godina
- 180 mg za adolescente u dobi od 13 do 17 godina i odrasle.

#### *Bolesnici s osteomalacijom izazvanom tumorom*

Ako ste bolesnik s osteomalacijom izazvanom tumorom u kojega će se provesti liječenje postojećeg tumora (tj. terapija zračenjem ili kirurško uklanjanje tumora), liječnik će Vam prekinuti liječenje lijekom CRYSVITA. Kada završite liječenje postojećeg tumora, liječnik će Vam provjeriti razine fosfata i ako razine fosfata u serumu budu niske, nastavit ćete liječenje lijekom CRYSVITA.

#### **Ako ste primili više lijeka CRYSVITA nego što ste trebali**

Mislite li da ste primili previše lijeka CRYSVITA, odmah kažite liječniku.

#### **Ako ste propustili primiti dozu lijeka CRYSVITA**

Ako ste propustili dozu, odmah se obratite liječniku. Propuštenu dozu morate primiti što prije, a liječnik će Vam prema tome rasporediti sljedeće doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

## **4.      Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Nuspojave u djece i adolescenata s X-vezanom hipofosfatemijom**

*Vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 djece i adolescenata)*

- apsces zuba (infekcija)
- kašalj
- glavobolja
- omaglica
- povraćanje
- mučnina
- proljev
- zatvor
- kvarenje zuba ili karijes
- osip
- bol u mišićima (mialgija) te rukama i nogama
- reakcije na mjestu primjene injekcije koje mogu uključivati:
  - crvenilo ili osip
  - bol ili svrbež
  - oticanje
  - krvarenje ili nastanak modrica

Te reakcije na mjestu primjene injekcije obično su blage, pojave se unutar jednog dana poslije injekcije i najčešće se poboljšaju nakon otprilike 1 do 3 dana.

- vrućica
- niska razina vitamina D u krvi

#### *Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)*

- povišena razina fosfata u krvi

#### **Nuspojave u djece i adolescenata s osteomalacijom izazvanom tumorom**

Nuspojave u djece i adolescenata nisu poznate jer nisu provedena klinička ispitivanja.

#### **Nuspojave u odraslih s X-vezanom hipofosfatemijom i osteomalacijom izazvanom tumorom**

*Vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 odraslih)*

- apsces (infekcija) zuba

- glavobolja
- omaglica
- sindrom nemirnih nogu (nesavladiva potreba za pomicanjem nogu kako bi prestali neugodni, bolni ili neobični osjeti u nogama, osobito prije spavanja ili noću)
- zatvor
- bol u leđima
- mišićni spazmi
- reakcije na mjestu primjene injekcije koje mogu uključivati bol i oticanje
- niska razina vitamina D u krvi.

**Česte (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 odraslih)**

- osip
- povišena razina fosfata u krvi.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati lijek CRYSVITA**

Lijek CRYSVITA čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek CRYSVITA ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici.

Čuvati u hladnjaku (od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Lijek CRYSVITA ne smije se upotrijebiti ako sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Ako sebi ili djetetu injekciju dajete Vi sami, upute o zbrinjavanju neupotrijebljenih lijekova i pribora pogledajte u 5. koraku Uputa za primjenu na kraju upute o lijeku.

Imate li pitanja kako baciti lijekove koje više ne koristite, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što CRYSVITA sadrži**

Djelatna tvar je burosumab. Jedna bočica sadrži 10, 20 ili 30 mg burosumaba.

Drugi sastojci su: L-histidin, D-sorbitol (E420), polisorbitat 80, L-metionin, 10%-tna kloridna kiselina i voda za injekcije. (Dodatne informacije pogledajte u dijelu 2 „CRYSVITA sadrži sorbitol“.)

**Kako CRYSVITA izgleda i sadržaj pakiranja**

CRYSVITA se isporučuje kao bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta/smeđa otopina za injekciju u staklenoj bočici. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nizozemska

[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

**Proizvođač**

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12  
37081 Göttingen  
Njemačka

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

## UPUTE ZA PRIMJENU

Prije primjene lijeka CRYSVITA pažljivo pročitajte ove upute:

- Injekciju ćete dati sebi ili svojem djetetu samo ako Vam je tako rekao liječnik.
- Injekciju smijete primijeniti samo nakon što su Vas uvježbali u tehnici davanja injekcije. Prvu injekciju nakon početka liječenja ili nakon svake promjene doze morate sebi dati pred zdravstvenim radnikom.
- Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra (zdravstveni radnik). Provjerite sa zdravstvenim radnikom ako niste sigurni.
- Vašu točnu dozu propisat će Vam liječnik. Doza je izražena u miligramima (mg). Lijek CRYSVITA dostupan je u bočicama u tri različite jačine: od 10 mg, 20 mg i 30 mg. Jedna bočica samo je za jednokratnu upotrebu. Za svaku injekciju uvijek uzmite novu bočicu lijeka CRYSVITA. O tome kako zbrinuti upotrijebljene bočice i drugi pribor pogledajte u tekstu za 5. korak.
- Liječnik će Vam reći koliko ćete lijeka CRYSVITA dati sebi ili djetetu. Možda će za Vašu točnu dozu ili dozu Vašega djeteta trebati više od jedne bočice.
- Ako Vam liječnik kaže da je za dozu potrebno više od jedne injekcije, morate ponoviti postupke iz 2. do 5. koraka za svaku injekciju. Upotrijebite novi pribor i odaberite drugo mjesto na tijelu za primjenu svake injekcije.
- Upotrijebite samo one štrcaljke i igle koje Vam je propisao ili dao Vaš liječnik.
  - Za izvlačenje tekućine uvijek upotrijebite veliku iglu i nemojte zaboraviti da za primjenu injekcije tu iglu trebate zamijeniti malom iglom.
  - Upotreba pogrešne štrcaljke ili igle može dovesti do greške u dozi ili učiniti primjenu injekcije bolnijom.
- Kada lijek CRYSVITA dajete malom djetetu, prisutnost još neke osobe mogla bi Vam olakšati tu primjenu.
- Nemojte primijeniti lijek CRYSVITA ako ste alergični na neki od sastojaka toga lijeka. Prestanite primjenjivati lijek CRYSVITA ako ste imali ikakvu alergijsku reakciju tijekom ili poslije primjene injekcije i odmah se obratite svom liječniku. Pogledajte dio 2 uputa o lijeku za više informacija.

### 1. korak: Prikupite i pregledajte pribor

Izvadite iz hladnjaka bočice lijeka CRYSVITA koje će Vam trebati.

Na naljepnici svake bočice provjerite jačinu.

Provjerite imate li onaj broj bočica koji odgovara dozi u mg koju Vam je odredio liječnik.

Ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom.

Pustite da se bočice zagriju na sobnu temperaturu 30 minuta. Nemojte bočice zagrijavati na neki drugi način, primjerice vrućom vodom ili stavljanjem u mikrovalnu pećnicu. Ne stavlajte bočice na izravno sunčevo svjetlo.

Provjerite rok valjanosti (nalazi se iza oznake „Rok valjanosti“) na naljepnici bočice.

Pogledajte tekućinu u bočici. Nemojte tresti bočicu.

Nemojte upotrijebiti bočicu ako je:

- istekao rok valjanosti
- tekućina promijenila boju, zamućena je ili sadrži vidljive čestice. Lijek CRYSVITA mora biti bistra do blago opalescentna tekućina, bezbojna do blijedo smeđe žuta.





Sav pribor koji ćete trebati stavite na čistu, ravnu površinu. Za svaku injekciju trebat će:

- A. bočicu lijeka CRYSVITA za injekciju
- B. jednu štrcaljku s klipom
- C. jednu veliku iglu za štrcaljku kojom ćete izvući lijek CRYSVITA
- D. jednu malu iglu za štrcaljku kojom ćete ubrizgati lijek CRYSVITA
- E. alkoholne maramice
- F. spremnik za oštre predmete
- G. flaster (ako je potrebno)
- H. jastučić gaze ili vate

Ako nemate sav taj pribor obratite se svom liječniku.

Liječnik će Vam objasniti upotrebu različitih igala.

**Veliku iglu** upotrijebit ćete za izvlačenje lijeka CRYSVITA iz bočice.

**Malu iglu** upotrijebit ćete za ubrizgavanje lijeka CRYSVITA.

Ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom prije upotrebe.

Nemojte upotrijebiti pribor kojemu nedostaje dio ili je na neki drugi način oštećen.

Nemojte skidati kapice s igala sve dok ih niste spremni upotrijebiti.

Prije nego što započnete 2. korak, temeljito operite ruke vodom i sapunom.

## 2. korak: Izvlačenje lijeka CRYSVITA i priprema injekcije

Skinite s bočice zatvarač tako da vidite gumeni čep.

Očistite gumeni čep alkoholnom maramicom i pustite da se osuši. Nemojte dodirivati gumeni čep nakon što ste ga očistili.



Uzmite pakiranje s **velikom** iglom i izvadite iglu iz sterilnog omota, ali nemojte skidati kapicu koja pokriva iglu.

Da biste spojili iglu na štrcaljku, uhvatite **veliku** iglu za zaštitnu kapicu jednom rukom, a tijelo štrcaljke drugom rukom.

Ovisno o priboru koji ste dobili:

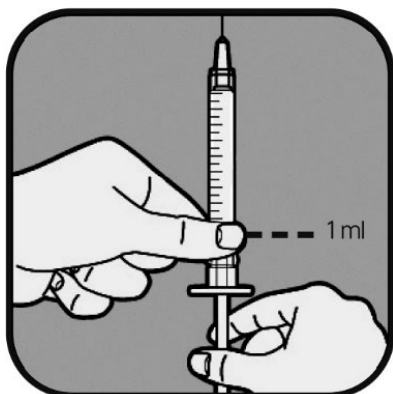
- morat ćete iglu gurnuti prema dolje na štrcaljku i okrenuti u smjeru kazaljke na satu dok se ne učvrsti
- **ili** gurati iglu prema dolje dok ne bude čvrsto spojena.

Nemojte dodirivati samu iglu ili kraj štrcaljke na koji se pričvršćuje igla.

Kada je igla čvrsto pričvršćena, uhvatite tijelo štrcaljke tako da je igla usmjerena prema gore. Ravno povucite kapicu i uklonite je s igle.

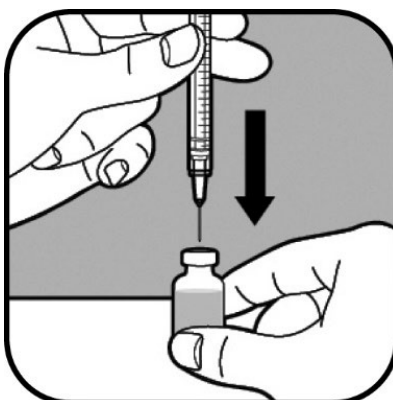
Nemojte baciti kapicu.

Kada je kapica uklonjena ne dodirujte iglu i nemojte dopustiti da igla dotakne bilo koju površinu. Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako Vam je pala nakon što ste uklonili kapicu ili ako igla izgleda oštećeno.



Liječnik će Vam reći koliko tekućine morate ubrizgati. To je obično 1 ml za svaku injekciju. Liječnik će Vam pokazati i to koja oznaka vrijedi za Vas ako morate ubrizgati manje od 1 ml. Uvijek se pridržavajte oznake koja odgovara Vašoj dozi. Ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom prije upotrebe.

Povlačite klip štrcaljke prema natrag sve dok se vrh klipa ne poravna s oznakom koja odgovara Vašoj dozi. Tako se štrcaljka puni zrakom.

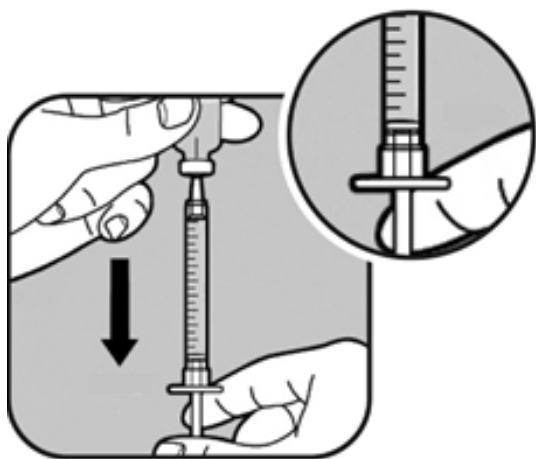


Bočicu stavite na ravnu površinu. Kroz gumeni čep polako umetnite veliku iglu u bočicu. Pazite da vrh igle ne dodirne tekućinu u bočici. Ako se to dogodi, polako izvucite iglu toliko da više ne dodiruje tekućinu.

Polako gurajte klip u štrcaljku. Time izbacujete zrak iz štrcaljke u bočicu.



Držeći iglu u bočici, okrenite bočicu naopako. Pazite da vrh igle bude pri dnu tekućine.



Polako povlačite klip, čime punite štrcaljku, sve dok se vrh klipa ne poravna s oznakom koja odgovara Vašoj dozi.

Cijelo vrijeme držite vrh igle u tekućini.



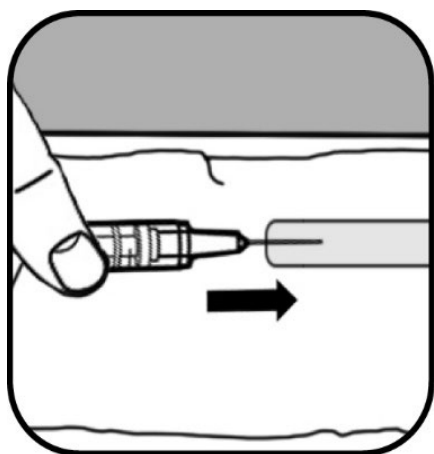
Provjerite ima li u tekućini u štrcaljki mjehurića zraka.

Ako vidite mjehuriće,

- držeći štrcaljku uspravno prema gore, s iglom još uvijek u bočici,
- lagano kuckajte prstom po tijelu štrcaljke kako biste pomaknuli mjehuriće zraka,
- kada su se mjehurići zraka podigli na vrh, laganim potiskivanjem klipa izbacite mjehuriće zraka natrag u bočicu.

Provjerite svoju dozu prema oznakama na štrcaljki. Ako je potrebno, izvucite još malo tekućine kako biste došli do oznake koja odgovara Vašoj dozi. Još jednom provjerite ima li mjehurića zraka i, ako je potrebno, ponovite postupak.

Kada više nema mjehurića zraka u štrcaljki, povucite štrcaljku i iglu ravno prema dolje i izvucite ih iz bočice.



Sada skinite veliku iglu sa štrcaljke.

- Da biste to učinili, uzmite kapicu velike igle i stavite je na ravnu površinu.
- Jednom rukom umetnite veliku iglu u kapicu i zahvatite je tako da je podignete prema gore, pri čemu će kapica pokriti iglu, a da pritom niste upotrijebili drugu ruku kako biste izbjegli ozljedu. Zatim drugom rukom učvrstite kapicu i pritegnite je na mjesto.
- Ovisno o priboru koji imate, morat ćete:
  - okrenuti veliku iglu s kapicom suprotno od smjera kazaljki na satu da biste iglu skinuli sa štrcaljke, ili
  - povući veliku iglu s kapicom sa štrcaljke i staviti je u spremnik za oštre predmete.

Uzmite **malu** iglu i izvadite je iz sterilnog pakiranja, ali nemojte skidati kapicu koja pokriva iglu.

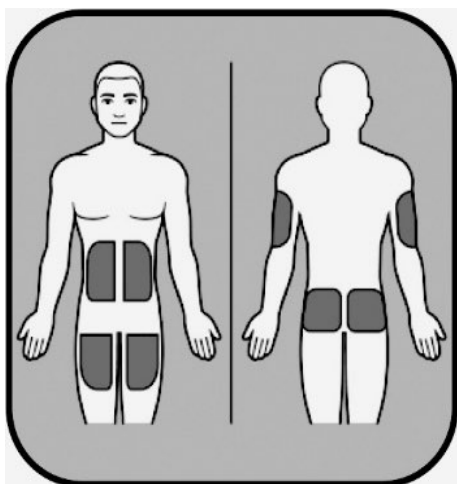
Da biste iglu pričvrstili na štrcaljku, jednom rukom uzmete **malu** iglu za zaštitnu kapicu, a drugom rukom primite tijelo štrcaljke.

Ovisno o priboru koji imate:

- morat ćete iglu gurnuti prema dolje na štrcaljku i okrenuti u smjeru kazaljki na satu dok se ne učvrsti
- **ili** gurati iglu prema dolje dok ne bude čvrsto spojena.

Nemojte dodirivati samu iglu ili kraj štrcaljke na koji se pričvršćuje igla.

### 3. korak: Priprema mjesta za primjenu injekcije



Injekcija se daje u masni sloj odmah ispod kože. Morate odabrati mjesto za primjenu injekcije. Ako injekciju dajete sami sebi, pogodna područja su:

- područje trbuha, gornji dio bedara.

Ako injekciju dajete nekom drugom, pogodna područja su:

- područje trbuha, gornji dio bedara, vanjska strana nadlaktice, stražnjica.

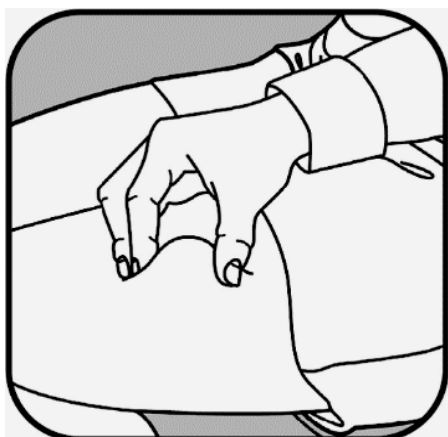
Nemojte injekciju primijeniti:

- u područje koje boli, crveno je, ima modricu ili gdje je oštećena koža
- u područje sa strijama ili ožiljcima (uključujući opekline)
- izravno u madež ili u područje oko madeža.

Ako dajete više od jedne injekcije, za svaku injekciju odaberite drugo mjesto. Svako mjesto primjene injekcije očistite novom alkoholnom maramicom i ostavite da se koža osuši.

Lijek CRYSVITA treba ubrizgati u čistu suhu kožu.

### 4. korak: Ubrizgavanje lijeka CRYSVITA

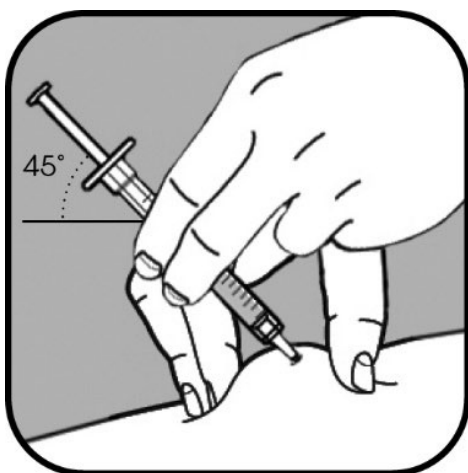


Ravno povucite kapicu s male igle i uklonite je.

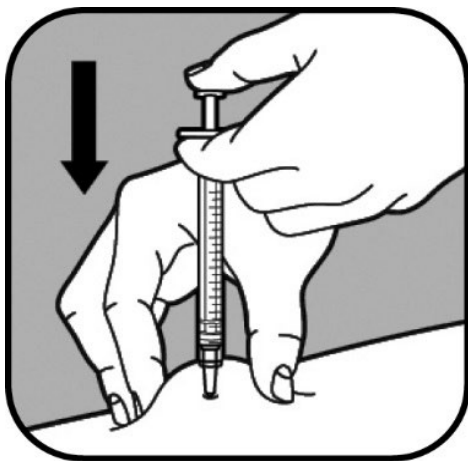
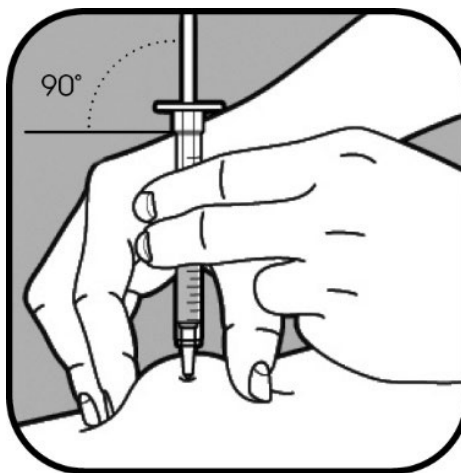
Palcem i kažiprstom čvrsto uhvatite nabor kože na odabranom mjestu, tako da obuhvatite površinu široku otprilike 5 cm.

Primite štrcaljku palcem i kažiprstom ruke koja Vam je dominantna.

Iglu treba umetnuti u kožu pod kutom od 45° ili 90°. Liječnik će Vam pokazati pod kojim kutom ćete trebati umetnuti iglu.

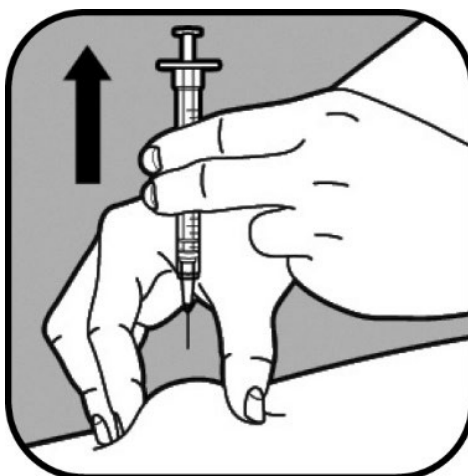


Brzim pokretom umetnite iglu u kožu koju držite u naboru.  
Dok uvodite iglu nemojte potiskivati klip.



Kada ste umetnuli iglu, nemojte je pomicati.

Nastavite držati kožu u naboru.  
Polako potiskujte klip u štrcaljku do 30 sekundi, dok ne ispraznite štrcaljku.



Kada ste ubrizgali punu dozu, pažljivim povlačenjem štrcaljke iz kože ravnim pokretom izvucite injekciju.

Otpustite odignutu kožu.  
Pritisnite mjesto primjene injekcije jastučićem vate ili gaze nekoliko sekundi da zaustavite krvarenje.  
Ako je potrebno, stavite flaster.

Nemojte trljati mjesto primjene injekcije.

Da biste izbjegli bilo kakvu moguću ozljedu, ne vraćajte kapice na malu iglu. Odložite iglu bez kapice u spremnik za oštre predmete.

## 5. korak: Nakon svake injekcije

Upotrijebljene igle, kapice i štrcaljke stavite u spremnik za oštre predmete. Bočice treba zbrinuti prema lokalnim smjernicama.

Nemojte bacati igle ili štrcaljke u kućni otpad.

Bočice s ostatkom lijeka nemojte spremati za buduću upotrebu ili davati drugima.

Kada je spremnik za oštre predmete gotovo pun, morate zatražiti novi spremnik i postojeći spremnik pravilno zbrinuti, pridržavajući se lokalnih smjernica.

**Podsjetnik:** Ako dajete više od jedne injekcije, ponovite postupke prema uputama od 2. do 5. koraka za svaku injekciju.

Za svaku injekciju upotrijebite novi pribor.

Zabilježite datum primjene injekcije i sva mjesta primjene, tako da za sljedeće injekcije odaberete druga mjesta.

Video koji prikazuje kako se priprema i daje injekcija dostupan je na sljedećoj poveznici:

[www.myinject.eu](http://www.myinject.eu)