

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 10 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 20 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 30 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di burosumab in 0,33 mL di soluzione.

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di burosumab in 0,67 mL di soluzione.

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

Burosumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1 per l'FGF23 ed è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture cellulari di mammifero derivate da ovaio di criceto cinese (CHO).

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 45,91 mg di sorbitolo.

Ogni siringa preriempita da 10 mg contiene 15,30 mg di sorbitolo.

Ogni siringa preriempita da 20 mg contiene 30,61 mg di sorbitolo.

Ogni siringa preriempita da 30 mg contiene 45,91 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a marroncino-giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRYSVITA è indicato per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni con evidenza radiografica di malattia ossea, e negli adulti.

CRYSVITA è indicato per il trattamento dell'ipofosfatemia FGF23-correlata nell'osteomalacia oncogenica associata a tumori mesenchimali fosfaturici non resecabili con intenti curativi o non localizzabili, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni e negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione dei pazienti con malattie metaboliche dell'osso.

Posologia

L'assunzione di fosfato e analoghi della vitamina D attiva (ad es. calcitriolo) per via orale deve essere interrotta 1 settimana prima dell'inizio del trattamento. Tuttavia, poiché burosumab aumenta la sintesi della vitamina D attiva (vedere paragrafo 5.1), si deve valutare la necessità di sostituzione o integrazione con vitamina D inattiva. La sostituzione o integrazione di vitamina D con forme inattive può essere iniziata o continuata secondo le linee guida locali, con monitoraggio dei livelli sierici di calcio e fosfato. All'inizio, il livello sierico di fosfato a digiuno deve essere al di sotto dell'intervallo di riferimento per l'età (vedere paragrafo 4.3).

La concentrazione sierica del calcio deve essere monitorata prima dell'inizio del trattamento e 1-2 settimane dopo l'inizio e dopo gli aggiustamenti della dose, oltre al regolare monitoraggio durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Ipofosfatemia X-linked (XLH)

Dosaggio nei bambini e negli adolescenti affetti da XLH di età compresa tra 1 e 17 anni

La dose iniziale raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni è 0,8 mg/kg di peso corporeo, somministrati ogni due settimane. Le dosi devono essere arrotondate ai 10 mg più vicini. La dose massima è 90 mg.

Il fosfato sierico a digiuno deve essere monitorato quando appropriato durante il trattamento con burosumab, anche dopo un eventuale aggiustamento della dose, per assicurare che rimanga entro l'intervallo di riferimento per l'età. I campioni di sangue per la misurazione del fosfato sierico devono essere prelevati sempre circa 2 settimane dopo la somministrazione della dose.

Dopo l'inizio del trattamento con burosumab, il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato ogni 2 settimane per il primo mese di trattamento, ogni 4 settimane per i 2 mesi seguenti e successivamente come appropriato. Se il fosfato sierico a digiuno rientra nell'intervallo di riferimento per l'età, deve essere mantenuta la stessa dose.

Se il fosfato sierico a digiuno non rientra nell'intervallo di riferimento, può essere necessario un aggiustamento della dose (aumento/riduzione della dose) (vedere di seguito). Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato di nuovo 4 settimane dopo un eventuale aggiustamento della dose. Se a

questo controllo il suo valore rientra nell'intervallo di riferimento, la nuova dose può essere mantenuta, in caso contrario deve essere preso in considerazione un ulteriore aggiustamento della dose.

Aumento della dose

Se il fosfato sierico a digiuno è al di sotto dell'intervallo di riferimento per l'età, la dose può essere aumentata gradualmente di 0,4 mg/kg fino a una dose massima di 2,0 mg/kg (dose massima di 90 mg). Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato 4 settimane dopo l'aggiustamento della dose. La dose di burosumab non deve essere aggiustata con una frequenza superiore a una volta ogni 4 settimane.

Riduzione della dose

Se il livello di fosfato sierico a digiuno è al di sopra dell'intervallo di riferimento per l'età, la dose successiva deve essere sospesa e tale livello deve essere nuovamente valutato entro 2 settimane. Il paziente deve avere un livello di fosfato sierico a digiuno inferiore all'intervallo di riferimento per l'età perché il trattamento con burosumab possa essere ripreso a metà della dose precedente, arrotondando la quantità come descritto in precedenza. Se il livello rimane al di sotto dell'intervallo di riferimento dopo la ripresa della somministrazione, la dose può essere aumentata come descritto in "Aumento della dose" (sopra).

Conversione della dose all'età di 18 anni

Bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni devono essere trattati secondo le istruzioni per il dosaggio di cui sopra. All'età di 18 anni, il paziente deve passare alla dose per adulti e al regime posologico riportati nel seguito.

Dosaggio negli adulti affetti da XLH

La dose iniziale raccomandata negli adulti è 1,0 mg/kg di peso corporeo, arrotondata ai 10 mg più vicini fino a una dose massima di 90 mg, somministrati ogni 4 settimane.

Dopo l'inizio del trattamento con burosumab, il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato ogni 2 settimane per il primo mese di trattamento, ogni 4 settimane per i 2 mesi seguenti e successivamente come appropriato. Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato 2 settimane dopo la precedente dose di burosumab. Se il fosfato sierico rientra nell'intervallo di normalità, si deve continuare con la stessa dose.

Riduzione della dose

Se il livello di fosfato sierico è al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità, la dose successiva deve essere sospesa e tale livello deve essere nuovamente valutato entro 2 settimane. Il paziente deve avere un livello di fosfato sierico inferiore all'intervallo di normalità prima di riprendere il trattamento con burosumab. Non appena il livello di fosfato sierico scende al di sotto dell'intervallo di normalità, il trattamento può essere ripreso a metà della dose iniziale fino a una dose massima di 40 mg ogni 4 settimane. Il livello di fosfato sierico deve essere nuovamente valutato 2 settimane dopo un cambio di dose.

Se il livello rimane al di sotto dell'intervallo di riferimento dopo la ripresa della somministrazione, la dose può essere aumentata, secondo il giudizio del medico, con incrementi fino a 1,0 mg/kg arrotondandola ai 10 mg più vicini (fino a una dose massima (totale) di 90 mg), somministrata ogni 4 settimane. I livelli di fosfato sierico devono essere nuovamente valutati ogni 2 settimane dopo l'aggiustamento della dose.

Osteomalacia oncogenica (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO)

La posologia nei bambini e negli adolescenti affetti da TIO di età compresa tra 1 e 17 anni è stata determinata sulla base di modellazioni e simulazioni farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2).

Dosaggio nei bambini affetti da TIO di età compresa tra 1 e 12 anni

La dose iniziale raccomandata nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni è 0,4 mg/kg di peso corporeo, somministrati ogni 2 settimane. Le dosi devono essere arrotondate ai 10 mg più vicini. La dose massima è 90 mg.

Aumento della dose

Se il fosfato sierico è al di sotto dell'intervallo di riferimento per l'età, la dose può essere aumentata gradualmente. Le dosi devono essere aumentate di un incremento iniziale di 0,6 mg/kg con successivi incrementi, in base alla risposta del paziente al trattamento, di 0,5 mg/kg (fino a una dose massima di 2,0 mg/kg), arrotondando la quantità come descritto in precedenza, fino a una dose massima di 90 mg somministrata ogni 2 settimane. Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato 4 settimane dopo l'aggiustamento della dose. La dose di burosumab non deve essere aggiustata con una frequenza superiore a una volta ogni 4 settimane.

Dosaggio negli adolescenti affetti da TIO di età compresa tra 13 e 17 anni

La dose iniziale raccomandata negli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni è 0,3 mg/kg di peso corporeo, somministrati ogni 2 settimane. Le dosi devono essere arrotondate ai 10 mg più vicini. La dose massima è 180 mg.

Aumento della dose

Se il fosfato sierico è al di sotto dell'intervallo di riferimento per l'età, la dose può essere aumentata gradualmente. Le dosi devono essere aumentate di un incremento iniziale di 0,3 mg/kg con successivi incrementi compresi tra 0,2 mg/kg e 0,5 mg/kg (incremento della dose in base alla risposta del fosfato sierico del paziente al trattamento), arrotondando la quantità come descritto in precedenza, fino a una dose massima di 2,0 mg/kg (dose massima 180 mg) somministrata ogni 2 settimane. Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato 4 settimane dopo l'aggiustamento della dose. La dose di burosumab non deve essere aggiustata con una frequenza superiore a una volta ogni 4 settimane.

Dosaggio nei bambini e negli adolescenti affetti da TIO di età compresa tra 1 e 17 anni

Il fosfato sierico a digiuno deve essere monitorato quando appropriato durante il trattamento con burosumab, anche dopo un eventuale aggiustamento della dose, per assicurare che rimanga entro l'intervallo di riferimento per l'età. I campioni di sangue per la misurazione del fosfato sierico devono essere prelevati sempre circa 2 settimane dopo la somministrazione della dose.

Dopo l'inizio del trattamento con burosumab, il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato ogni 2 settimane per il primo mese di trattamento, ogni 4 settimane per i 2 mesi seguenti e successivamente come appropriato. Se il fosfato sierico a digiuno rientra nell'intervallo di riferimento per l'età, deve essere mantenuta la stessa dose. Se il fosfato sierico a digiuno non rientra nell'intervallo di riferimento, può essere necessario un aggiustamento della dose (aumento/riduzione della dose) (vedere di seguito). Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato di nuovo 4 settimane dopo un eventuale aggiustamento della dose. Se a questo controllo il suo valore rientra nell'intervallo di riferimento, la nuova dose può essere mantenuta, in caso contrario deve essere preso in considerazione un ulteriore aggiustamento della dose.

Riduzione della dose

Se il livello di fosfato sierico è al di sopra dell'intervallo di riferimento per l'età, la dose successiva deve essere sospesa e il livello di fosfato sierico a digiuno deve essere nuovamente valutato dopo 2 settimane. Quando il livello di fosfato sierico scende al di sotto dell'intervallo di riferimento per l'età, il trattamento può essere ripreso a metà della dose precedente, arrotondando la quantità come descritto in precedenza. Il livello di fosfato sierico a digiuno deve essere misurato 4 settimane dopo l'aggiustamento della dose. Se il livello rimane al di sotto dell'intervallo di riferimento per l'età dopo la ripresa della somministrazione, la dose può essere ulteriormente aggiustata.

Conversione della dose all'età di 18 anni

All'età di 18 anni, il paziente deve passare alla dose per adulti e al regime posologico riportati di seguito.

Dosaggio negli adulti affetti da TIO

La dose iniziale raccomandata negli adulti è 0,3 mg/kg di peso corporeo, arrotondati ai 10 mg più vicini, somministrati ogni 4 settimane.

Dopo l'inizio del trattamento con burosumab, il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato ogni 4 settimane, 2 settimane dopo ciascuna dose per i primi 3 mesi di trattamento e successivamente come appropriato. Se il fosfato sierico rientra nell'intervallo di riferimento, deve essere mantenuta la stessa dose.

Aumento della dose

Se il fosfato sierico è al di sotto dell'intervallo di riferimento, la dose può essere aumentata gradualmente. Le dosi devono essere aumentate di un incremento iniziale di 0,3 mg/kg, con successivi incrementi compresi tra 0,2 mg/kg e 0,5 mg/kg (dose dipendente dalla risposta del paziente al trattamento), fino a una dose massima di 2,0 mg/kg (dose massima 180 mg) somministrata ogni 4 settimane. Il fosfato sierico a digiuno deve essere misurato 2 settimane dopo l'aggiustamento della dose.

Per i pazienti nei quali il livello di fosfato sierico continua a rimanere al di sotto dell'intervallo di riferimento, nonostante la somministrazione della dose massima ogni 4 settimane, la dose precedente può essere suddivisa e somministrata ogni 2 settimane, con aumenti incrementali se richiesto, come sopra descritto, fino a una dose massima di 2,0 mg/kg ogni 2 settimane (dose massima 180 mg).

Riduzione della dose

Se il livello di fosfato sierico è al di sopra dell'intervallo di riferimento, la dose successiva deve essere sospesa e il livello di fosfato sierico a digiuno deve essere nuovamente valutato dopo 2 settimane.

Il paziente deve avere un livello di fosfato sierico inferiore all'intervallo di riferimento prima di riprendere burosumab. Quando il livello di fosfato sierico scende al di sotto dell'intervallo di riferimento, il trattamento può essere ripreso a circa metà della dose precedente, somministrata ogni:

- 4 settimane (per i pazienti che prima dell'interruzione del trattamento ricevevano la dose ogni 4 settimane)
- 2 settimane (per i pazienti che prima dell'interruzione del trattamento ricevevano la dose ogni 2 settimane)

Il livello di fosfato sierico deve essere nuovamente valutato 2 settimane dopo qualsiasi modifica della dose.

Se il livello rimane al di sotto dell'intervallo di riferimento dopo la ripresa della somministrazione, la dose può essere ulteriormente aggiustata.

Sospensione della dose nei pazienti pediatrici e adulti affetti da TIO

Se un paziente è sottoposto a trattamento per il tumore sottostante (ad esempio, exeresi chirurgica o radioterapia), il trattamento con burosumab deve essere sospeso.

Una volta completato il trattamento del tumore sottostante, il livello di fosfato sierico deve essere nuovamente valutato prima di riprendere il trattamento con burosumab. Il trattamento con burosumab deve essere ripreso alla dose iniziale originaria del paziente se il livello di fosfato sierico rimane al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di riferimento normale. Seguire l'aggiustamento della dose raccomandata sopra descritto per mantenere il livello di fosfato sierico entro l'intervallo di riferimento normale.

Per tutti i pazienti affetti da TIO, il trattamento deve essere interrotto se il medico curante ritiene che non si osservi un miglioramento significativo dei marcatori di risposta biochimici o clinici, nonostante la somministrazione della dose massima.

Tutti i pazienti

Per ridurre il rischio di mineralizzazione ectopica, si raccomanda di perseguire un livello di fosfato sierico a digiuno entro l'estremità inferiore dell'intervallo di riferimento (vedere paragrafo 4.4).

Dose saltata

Se necessario per ragioni pratiche, i trattamenti possono essere somministrati 3 giorni prima o dopo rispetto alla data di trattamento programmata. Se il paziente salta una dose, il trattamento con burosumab deve essere ripreso non appena possibile alla dose prescritta.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono disponibili, se non in misura limitata, dati relativi a pazienti con compromissione renale. Burosumab non deve essere somministrato a pazienti con malattia renale di grado severo o in fase terminale (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Ipofosfatemia X-linked (XLH)

La sicurezza e l'efficacia di burosumab nei pazienti pediatrici affetti da XLH di età inferiore a un anno non sono state stabilite in studi clinici.

Osteomalacia oncogenica (TIO)

La sicurezza e l'efficacia di burosumab nei pazienti pediatrici affetti da TIO non sono state stabilite in studi clinici.

Anziani

I dati disponibili sui pazienti di età superiore a 65 anni sono limitati.

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Burosumab deve essere iniettato nella parte superiore del braccio, nell'addome, nei glutei o nella coscia.

Il volume massimo di medicinale per sede di iniezione è 1,5 mL. Se si richiede più di 1,5 mL in un dato giorno di somministrazione, il volume totale di medicinale deve essere diviso e somministrato in due o più diverse sedi di iniezione. Le sedi di iniezione devono essere alternate e attentamente monitorate per rilevare segni di potenziali reazioni (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla manipolazione di burosumab prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Per alcuni pazienti può essere idonea l'autosomministrazione o la somministrazione da parte della persona che li assiste con il flaconcino e/o la siringa preriempita. Quando non si prevedono immediate modifiche della dose, la somministrazione può essere eseguita da una persona che abbia ricevuto adeguate istruzioni sulle tecniche di iniezione. La prima dose autosomministrata dopo l'inizio del farmaco o una modifica della dose richiede la supervisione di un operatore sanitario. Il monitoraggio clinico del paziente, incluso il monitoraggio dei livelli di fosfato, deve proseguire come necessario e come indicato di seguito. Una sezione di "Istruzioni per l'Uso" dettagliate destinate al paziente è riportata alla fine del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con fosfato, analoghi della vitamina D attiva per via orale (vedere paragrafo 4.5).

Fosfato sierico a digiuno superiore all'intervallo di normalità per l'età, a causa del rischio di iperfosfatemia (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale severa o malattia renale in fase terminale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

Mineralizzazione ectopica

Mineralizzazione ectopica, che si manifesta con nefrocalcinosi, è stata osservata in pazienti con XLH trattati con fosfato e analoghi della vitamina D attiva per via orale; l'assunzione di questi medicinali deve essere interrotta almeno 1 settimana prima di iniziare il trattamento con burosumab (vedere paragrafo 4.2).

Si raccomanda il monitoraggio dei segni e sintomi di nefrocalcinosi, ad esempio mediante ecografia renale, all'inizio del trattamento e ogni 6 mesi per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente una volta all'anno. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di fosfatasi alcaline, calcio, ormone paratiroideo (PTH) e creatinina ogni 6 mesi (ogni 3 mesi per i bambini di 1-2 anni di età), o come indicato.

Viene suggerito il monitoraggio dei livelli urinari di calcio e fosfato ogni 3 mesi.

Iperfosfatemia

I livelli sierici di fosfato a digiuno devono essere monitorati a causa del rischio di iperfosfatemia. Per ridurre il rischio di mineralizzazione ectopica, si raccomanda di perseguire un livello-target di fosfato sierico a digiuno alla parte inferiore dell'intervallo di riferimento normale per l'età. Può essere necessario sospendere il trattamento e/o ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2). È consigliata la misurazione periodica dei livelli di fosfato sierico post-prandiali.

Per prevenire l'iperfosfatemia, il trattamento con burosumab deve essere sospeso nei pazienti con osteomalacia oncogenica che si sottopongono a trattamento del tumore sottostante. Il trattamento con burosumab deve essere ripreso solo se il livello di fosfato sierico del paziente rimane al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di riferimento normale (vedere paragrafo 4.2).

Ipercalcemia e iperparatiroidismo

Aumenti dei livelli sierici di calcio o di ormone paratiroideo sono stati osservati in pazienti trattati con burosumab. Fattori quali iperparatiroidismo, immobilizzazione prolungata, disidratazione, ipervitaminosi D o compromissione renale possono aumentare il rischio di ipercalcemia. In particolare, un'ipercalcemia grave è stata rilevata in soggetti con iperparatiroidismo terziario. I livelli sierici di calcio e di ormone paratiroideo devono essere monitorati prima e durante il trattamento con burosumab (vedere paragrafo 4.2). In pazienti con ipercalcemia da moderata a grave (>3 mmol/L), burosumab non deve essere somministrato fino a quando l'ipercalcemia sia stata adeguatamente trattata.

Reazioni in sede di iniezione

La somministrazione di burosumab può provocare reazioni locali in sede di iniezione. La somministrazione deve essere interrotta nel caso in cui il paziente manifesti reazioni in sede di iniezione severe (vedere paragrafo 4.8) e deve essere istituita una terapia medica appropriata.

Ipersensibilità

Le proteine terapeutiche, come burosumab, possono essere associate a reazioni di ipersensibilità. Negli studi clinici sono state osservate reazioni di ipersensibilità lievi o moderate (per es. eruzione cutanea, eruzione cutanea nel sito di iniezione) (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con burosumab deve essere interrotto se si verificano gravi reazioni da ipersensibilità e deve essere istituito un trattamento medico appropriato.

Eccipiente con effetti noti

CRYSVITA soluzione iniettabile in flaconcini

Questo medicinale contiene 45,91 mg di sorbitolo per flaconcino equivalente a 45,91 mg/mL. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ciascun flaconcino, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Questo medicinale contiene 15,30 mg di sorbitolo per siringa preriempita equivalente a 45,91 mg/mL. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,165 mg di polisorbato 80 per ciascuna siringa preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Questo medicinale contiene 30,61 mg di sorbitolo per siringa preriempita equivalente a 45,91 mg/mL. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,335 mg di polisorbato 80 per ciascuna siringa preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Questo medicinale contiene 45,91 mg di sorbitolo per siringa preriempita equivalente a 45,91 mg/mL. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ciascuna siringa preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di burosumab con fosfato e analoghi della vitamina D attiva per via orale è controindicata, perché può causare un aumento del rischio di iperfosfatemia e ipercalcemia (vedere paragrafo 4.3).

Si deve usare cautela nell'associare burosumab a medicinali calciomimetici (ossia agenti che simulano l'effetto del calcio sui tessuti attivando il recettore del calcio). La somministrazione concomitante di questi medicinali non è stata studiata nelle sperimentazioni cliniche, pertanto si raccomanda un rigoroso monitoraggio dei livelli sierici di calcio (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con burosumab e per almeno 14 settimane dopo la sua interruzione.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di burosumab in donne in gravidanza non esistono o sono limitati.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Burosumab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se burosumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, ma poi la loro concentrazione diminuisce. Di conseguenza, il rischio per i neonati allattati al seno non può essere escluso durante questo breve periodo. Successivamente deve essere preso in considerazione l'uso di burosumab durante l'allattamento solo se clinicamente necessario.

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi maschili (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici relativi agli effetti di burosumab sulla fertilità umana. Non sono stati condotti studi di fertilità specifici negli animali con burosumab.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Burosumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di burosumab può verificarsi capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate (> 10%) nei pazienti pediatrici affetti da XLH durante gli studi clinici, sulla base degli studi a lungo termine completati, fino a un'esposizione massima a burosumab di 214 settimane (con periodo di esposizione variabile nella popolazione valutabile per la sicurezza), sono state: tosse (55%), reazioni in sede di iniezione (54%), piressia (50%), cefalea (48%), vomito (46%), dolore a un arto (42%), ascesso del dente (40%), vitamina D diminuita (28%), diarrea (27%), nausea (21%), eruzione cutanea (20%), stipsi (12%) e carie dentaria (11%).

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate (> 10%) durante gli studi clinici nei pazienti adulti affetti da XLH o nei pazienti adulti affetti da TIO, sulla base degli studi a lungo termine completati, fino a un'esposizione massima a burosumab di 300 settimane (con periodo di esposizione variabile nella popolazione valutabile per la sicurezza), sono state: dolore dorsale (30%), reazione in sede di iniezione (29%), cefalea (28%), infezione dentaria (28%), vitamina D diminuita (28%), spasmi muscolari (18%), sindrome delle gambe senza riposo (16%), capogiro (16%) e stipsi (13%) (vedere paragrafo 4.4 e "Descrizione di reazioni avverse selezionate" di seguito).

Tabelle delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è riportata nella Tabella 1 (pazienti pediatriche affette da XLH) e nella Tabella 2 (pazienti adulti affetti da XLH e TIO).

Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e per categorie di frequenza, definite con la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate nei pazienti pediatriche da 1 a 17 anni di età affetti da XLH, osservate negli studi clinici (N = 120) e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Ascesso del dente ¹
Patologie endocrine	Non nota	Iperparatiroidismo ² (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Ipercalcemia ^{3,4} (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Ipercalciuria ⁵
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse ⁶
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Molto comune	Capogiro ⁷
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito Nausea Diarrea Stipsi Carie dentaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea ⁸
	Comune	Orticaria ⁴
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia
		Dolore a un arto
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazione in sede di iniezione ⁹ Piressia
Esami diagnostici	Molto comune	Vitamina D diminuita ¹⁰
	Comune	Ormone paratiroideo ematico aumentato (vedere paragrafo 4.4) ⁴
	Non nota	Fosforo ematico aumentato ¹¹

¹Ascesso del dente comprende: *ascesso del dente, infezione dentaria e mal di denti*

²Iperparatiroidismo comprende: *iperparatiroidismo, iperparatiroidismo secondario e iperparatiroidismo terziario*

³Ipercalcemia comprende: *ipercalcemia e calcio ematico aumentato*

⁴Osservato nelle sperimentazioni cliniche, confermato dall'esperienza post-marketing

⁵Ipercalciuria comprende: *ipercalciuria e calcio urinario aumentato*

⁶Tosse comprende: *tosse e tosse produttiva*

⁷Capogiro comprende: *capogiro e capogiro da sforzo*

⁸Eruzione cutanea comprende: *eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione maculo-papulare ed esantema pustoloso*

⁹Reazione in sede di iniezione comprende: *reazione in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, lividura in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, macula in sede di iniezione e orticaria in sede di iniezione*

¹⁰Vitamina D diminuita comprende: *carenza di vitamina D, 25-idrossicolecalciferolo ematico diminuito e vitamina D diminuita*

¹¹Fosforo ematico aumentato comprende: *fosforo ematico aumentato e iperfosfatemia*

Tabella 2: Reazioni avverse osservate negli studi clinici condotti sugli adulti (N = 203) affetti da XLH (N = 176) e TIO (N = 27) e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione dentaria ¹
Patologie endocrine	Comune	Iperparatiroidismo ^{2,3} (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipercalcemia ^{3,4} (vedere paragrafo 4.4) Ipercalciuria ^{5,6}
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea ⁷
	Molto comune	Capogiro
	Molto comune	Sindrome delle gambe senza riposo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea ⁸ Orticaria ⁵
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore dorsale
	Molto comune	Spasmi muscolari
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazione in sede di ⁹
Esami diagnostici	Molto comune	Vitamina D ¹⁰
	Comune	Fosforo ematico ¹¹ Ormone paratiroideo ematico aumentato (vedere paragrafo 4.4) ¹²

¹Infezione dentaria comprende: *ascesso del dente, infezione dentaria e mal di denti*

²Iperparatiroidismo comprende: *iperparatiroidismo, iperparatiroidismo secondario e iperparatiroidismo terziario*

³Ipercalcemia comprende: *ipercalcemia e calcio ematico aumentato*

⁴Osservato nelle sperimentazioni cliniche su TIO, confermato dall'esperienza post-marketing

⁵Osservato nelle sperimentazioni cliniche su XLH, confermato dall'esperienza post-marketing

⁶Ipercalciuria comprende: *ipercalciuria e calcio urinario aumentato*

⁷Cefalea comprende: *cefalea e fastidio al capo*

⁸Eruzione cutanea comprende: *eruzione cutanea, eruzione cutanea papulare ed esantema eritematoso*

⁹Reazione in sede di iniezione comprende: *reazione in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, lividura in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, macula in sede di iniezione, orticaria in sede di iniezione, ipersensibilità in sede di iniezione e infiammazione in sede di iniezione*

¹⁰Vitamina D diminuita comprende: *carenza di vitamina D, 25-idrossicolecalciferolo ematico diminuito e vitamina D diminuita*

¹¹Fosforo ematico aumentato comprende: *fosforo ematico aumentato e iperfosfemia*

¹²Osservato nelle sperimentazioni cliniche su XLH e TIO, confermato dall'esperienza post-marketing

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Pazienti pediatrici affetti da XLH:

Reazioni locali (ad es. orticaria in sede di iniezione, eritema, eruzione cutanea, tumefazione, ecchimosi, dolore, prurito ed ematoma) si sono verificate nella sede di iniezione. Negli studi pediatrici, circa il 54% dei pazienti ha avuto una reazione nella sede di iniezione, sulla base degli studi clinici. Le reazioni in sede di iniezione sono state in genere di severità lieve, si sono verificate entro 1 giorno dalla somministrazione del medicinale, hanno avuto una durata per lo più compresa tra 1 e 3 giorni, non hanno richiesto trattamento e si sono risolte in quasi tutti i casi.

Pazienti adulti affetti da XLH o TIO:

Le reazioni in sede di iniezione sono state in genere di severità lieve, non hanno richiesto trattamento e si sono risolte in quasi tutti i casi.

Nei pazienti affetti da XLH, nel periodo di trattamento controllato verso placebo dello Studio UX023-CL303, la frequenza delle reazioni in sede di iniezione è stata del 12% nel gruppo trattato con burosumab e anche in quello trattato con placebo (reazione in sede di iniezione, eritema, reazione cutanea, ecchimosi, dolore, prurito ed ematoma).

Nei pazienti affetti da TIO, la frequenza delle reazioni in sede di iniezione sulla base dei dati derivati dagli studi clinici a lungo termine completati è stata del 22% (reazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione e tumefazione in sede di iniezione).

Ipersensibilità

Pazienti pediatrici affetti da XLH:

Reazioni di ipersensibilità (ad esempio, reazioni in sede di iniezione, eruzione cutanea, orticaria, tumefazione del viso, dermatite, ecc.) sono state segnalate nel 39% dei pazienti pediatrici, sulla base degli studi clinici. Tutte le reazioni segnalate sono state di lieve o moderata severità.

Pazienti adulti affetti da XLH o TIO:

Le reazioni da ipersensibilità sono state di severità lieve o moderata.

Nei pazienti affetti da XLH, nel periodo di trattamento controllato verso placebo dello Studio UX023-CL303, l'incidenza delle reazioni da ipersensibilità potenziali è stata simile (6%) negli adulti trattati con burosumab e in quelli trattati con placebo.

Nei pazienti affetti da TIO, la frequenza delle reazioni da ipersensibilità (eruzione cutanea, eruzione da farmaci e ipersensibilità) sulla base dei dati derivati dagli studi clinici a lungo termine completati è stata del 30%.

Vitamina D diminuita

Pazienti pediatrici affetti da XLH:

Una riduzione dei livelli sierici di 25-idrossivitamina D è stata osservata dopo l'inizio del trattamento con burosumab in circa l'8% dei pazienti pediatrici, probabilmente a causa di un aumento della conversione in 1,25 diidrossivitamina D. L'integrazione con vitamina D inattiva è riuscita a riportare i livelli plasmatici nella norma.

Iperfosfatemia

Pazienti adulti affetti da XLH o TIO:

Nei pazienti affetti da XLH, nel periodo di trattamento controllato verso placebo dello Studio UX023-CL303, 9 soggetti (13,2%) nel gruppo trattato con burosumab hanno avuto elevati livelli di fosfato sierico almeno una volta: 5 di questi hanno richiesto una o più riduzioni della dose sulla base dei criteri specificati nel protocollo. Dopo aver iniziato ad assumere burosumab nel periodo di continuazione del trattamento in aperto, 8 soggetti (12,1%) nel gruppo placebo→burosumab hanno avuto elevati livelli di fosfato sierico. Quattro di questi 8 soggetti hanno richiesto una o più riduzioni della dose sulla base dei criteri specificati nel protocollo. La dose per tutti i pazienti che soddisfacevano i criteri specificati nel protocollo è stata ridotta del 50%. Un singolo paziente (1%) ha richiesto una seconda riduzione della dose per iperfosfatemia continua.

Nei pazienti affetti da TIO, sulla base dei dati derivati dagli studi clinici a lungo termine completati, l'11% ha manifestato eventi di iperfosfatemia, che sono stati gestiti con la riduzione della dose.

Sindrome delle gambe senza riposo

Pazienti adulti affetti da XLH o TIO:

Nei pazienti affetti da XLH, nel periodo di trattamento controllato verso placebo dello Studio UX023-CL303, circa il 12% del gruppo trattato con burosumab e l'8% del gruppo trattato con placebo hanno avuto un peggioramento della sindrome delle gambe senza riposo al basale o l'esordio di tale sindrome con severità da lieve a moderata.

Nei pazienti affetti da TIO, sulla base dei dati derivati dagli studi clinici a lungo termine completati, l'11% ha manifestato eventi di sindrome delle gambe senza riposo con severità da lieve a moderata.

Immunogenicità

Pazienti pediatrici affetti da XLH:

Nel complesso, l'incidenza degli anticorpi anti-farmaco (ADA) su burosumab nei pazienti pediatrici trattati con burosumab, sulla base degli studi clinici, è stata del 10%. L'incidenza degli ADA neutralizzanti nei pazienti pediatrici è stata del 3%. A questi risultati non sono stati associati eventi avversi, perdita di efficacia o variazioni del profilo farmacocinetico di burosumab.

Pazienti adulti affetti da XLH e TIO:

Sulla base dei dati derivati dagli studi clinici a lungo termine completati, l'incidenza di pazienti risultati positivi ai test per gli ADA a burosumab negli studi clinici condotti in adulti affetti da XLH o TIO è stata del 15%. Nessuno di questi pazienti ha sviluppato ADA neutralizzanti. A questi risultati non sono stati associati eventi avversi, perdita di efficacia o variazioni del profilo farmacocinetico di burosumab.

Reazioni avverse nei pazienti pediatrici affetti da TIO

Non sono disponibili dati in pazienti pediatrici affetti da TIO (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio con burosumab. Burosumab è stato somministrato in sperimentazioni cliniche pediatriche sull'XLH senza tossicità limitante il dosaggio, utilizzando dosi fino a 2,0 mg/kg di peso corporeo, con una dose massima di 90 mg ogni due settimane. Nelle sperimentazioni cliniche condotte negli adulti affetti da XLH non è stata osservata tossicità limitante il dosaggio, utilizzando dosi fino a 1,0 mg/kg o una dose massima totale di 128 mg ogni 4 settimane. Nelle sperimentazioni cliniche condotte negli adulti affetti da TIO non è stata osservata tossicità limitante il dosaggio, utilizzando dosi fino a 2,0 mg/kg o una dose massima totale di 184 mg ogni 4 settimane.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di interrompere il trattamento con burosumab e di monitorare la risposta biochimica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione, codice ATC: M05BX05.

Meccanismo d'azione

Burosumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1) che si lega al fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23), inibendone l'attività. Attraverso l'inibizione dell'FGF23, burosumab aumenta il riassorbimento tubulare di fosfato da parte del rene e aumenta la concentrazione sierica di 1,25 diidrossivitamina D.

Efficacia clinica nei pazienti pediatrici affetti da XLH

Studio UX023-CL301

Nello studio pediatrico UX023-CL301, 61 pazienti di età compresa tra 1 e 12 anni (56% femmine; 44% maschi, età alla prima dose, media (DS): 6,3 (3,31) anni) sono stati randomizzati al trattamento con burosumab (n = 29) o controllo attivo (n = 32; fosfato e vitamina D attiva per via orale).

All'ingresso nello studio, tutti i pazienti dovevano avere ricevuto almeno 6 mesi di trattamento con fosfato e vitamina D attiva per via orale. Tutti i pazienti presentavano evidenza radiografica di malattia ossea dovuta a XLH (punteggio di severità del rachitismo ≥ 2). Il trattamento con burosumab è stato iniziato a una dose di 0,8 mg/kg ogni 2 settimane, aumentata a 1,2 mg/kg in caso di risposta inadeguata, misurata dai livelli sierici di fosfato a digiuno. I pazienti randomizzati al gruppo trattato con controllo attivo hanno ricevuto dosi giornaliere ripetute di fosfato e vitamina D attiva per via orale.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione della severità del rachitismo alla Settimana 40, valutata mediante il punteggio RGI-C (Radiographic Global Impression of Change), confrontata tra il gruppo trattato con burosumab e il gruppo trattato con controllo attivo.

L'RGI-C è una scala di valutazione relativa che confronta il rachitismo di un paziente, prima e dopo il trattamento, utilizzando una scala ordinale a 7 punti per determinare la variazione nelle stesse anomalie classificate nell'RSS (come descritto di seguito). I punteggi variano da - 3 (indicante un severo peggioramento del rachitismo) a + 3 (indicante la completa guarigione del rachitismo).

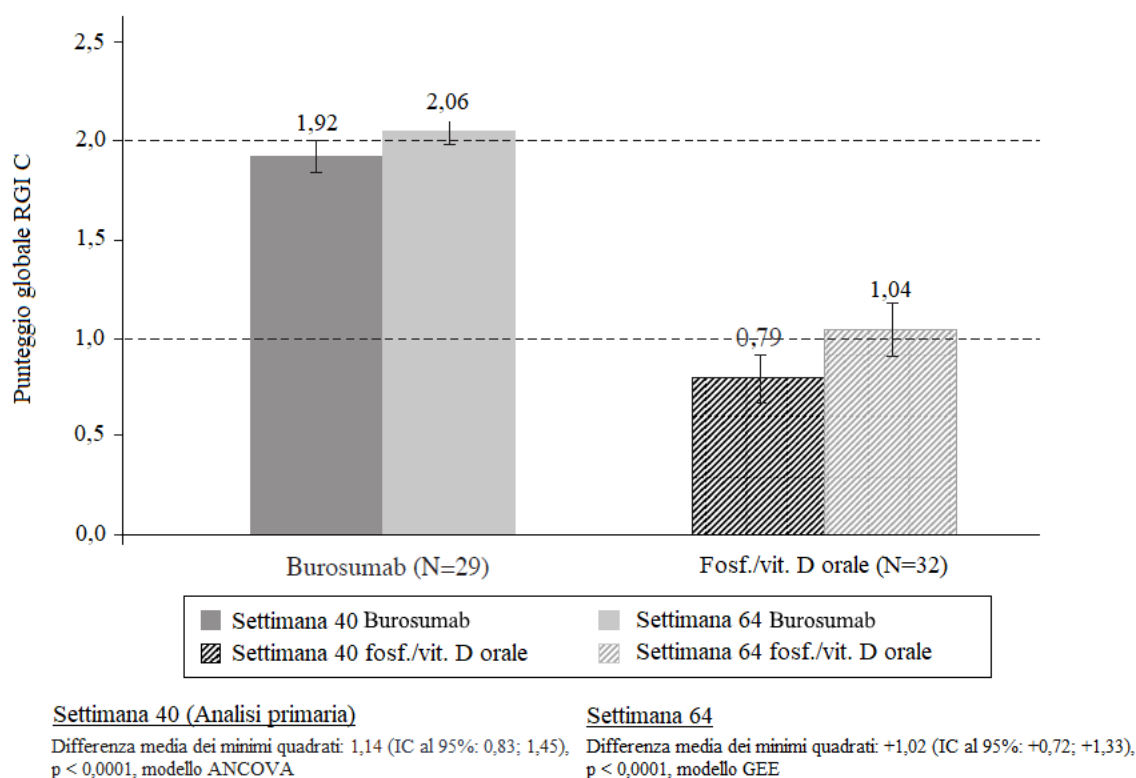
La severità del rachitismo pediatrico è stata misurata utilizzando l'RSS, un metodo di punteggio radiografico basato su grado di sfilacciamento metafisario, concavità e percentuale di cartilagine di accrescimento interessata. Nello Studio UX023-CL301, il punteggio all'RSS è stato determinato utilizzando una scala predefinita che analizza anomalie aspecifiche nei polsi e nelle ginocchia.

Tutti i pazienti (n = 61) hanno completato il periodo di trattamento randomizzato di 64 settimane. In nessun paziente è stata ridotta la dose e in 8 (28%) pazienti trattati con burosumab la dose è stata aumentata a 1,2 mg/kg. In totale, 51 pazienti sono entrati nel Periodo di estensione del trattamento, 26 pazienti nel gruppo controllo attivo→burosumab e 25 pazienti nel gruppo burosumab→burosumab, e sono stati trattati con burosumab per un periodo fino a 124 settimane.

Risultati primari di efficacia

Una maggiore guarigione del rachitismo alla Settimana 40 è stata osservata con il trattamento con burosumab rispetto al controllo attivo, e questo effetto risultava mantenuto alla settimana 64, come evidenziato nella Figura 1. Questi risultati sono stati mantenuti fino alla Settimana 88 (n = 21).

Figura 1: Punteggio globale RGI-C (media \pm SE) – Endpoint primario di efficacia alla Settimana 40 e 64 (Full Analysis Set)



Risultati secondari di efficacia

I risultati degli endpoint secondari di efficacia chiave sono riportati nella Tabella 3 per le Settimane 40 e 64. Questi risultati sono stati mantenuti fino alla Settimana 88 (n = 21).

Tabella 3: Risultati degli endpoint secondari di efficacia

Endpoint	Settimana	Controllo attivo Media dei minimi quadrati (SE)	Burosumab Media dei minimi quadrati (SE)	Differenza (burosumab – controllo attivo)
Deformità degli arti inferiori; valutata mediante RGI-C (Modello GEE)	40	+ 0,22 (0,080)	+ 0,62 (0,153)	+ 0,40 [IC al 95%: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+ 0,29 (0,119)	+ 1,25 (0,170)	+ 0,97 [IC al 95%: + 0,57; + 1,37] p < 0,0001
Altezza; z-score	Basale	- 2,05 (0,87)	- 2,32 (1,17)	
	40 ^a	+ 0,03 (0,031)	+ 0,16 (0,052)	+ 0,12 [IC al 95%: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+ 0,02 (0,035)	+ 0,17 (0,066)	+ 0,14 [IC al 95%: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Severità del rachitismo, punteggio totale RSS	Basale	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	- 0,72 (0,162)	- 2,08 (0,104)	- 1,34 [IC al 95%: - 1,74; - 0,94] p < 0,0001
	64 ^b	- 1,01 (0,151)	- 2,23 (0,117)	- 1,21 [IC al 95%: - 1,59; - 0,83] p < 0,0001

Endpoint	Settimana	Controllo attivo Media dei minimi quadrati (SE)	Burosumab Media dei minimi quadrati (SE)	Differenza (burosumab – controllo attivo)
ALP sierica (U/L)	Basale	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	- 97 [IC al 95%: - 138; - 56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	- 147 [IC al 95%: - 192; - 102] p < 0,0001
Test del cammino dei sei minuti (m)	Basale	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+ 4 (14)	+ 47 (16)	+ 43 [IC al 95%: - 0,3; 87] p = 0,0514
	64 ^b	+ 29 (17)	+ 75 (13)	+ 46 [IC al 95%: 2; 89] p = 0,0399

a: variazione dal basale alla Settimana 40 derivata dal modello ANCOVA.

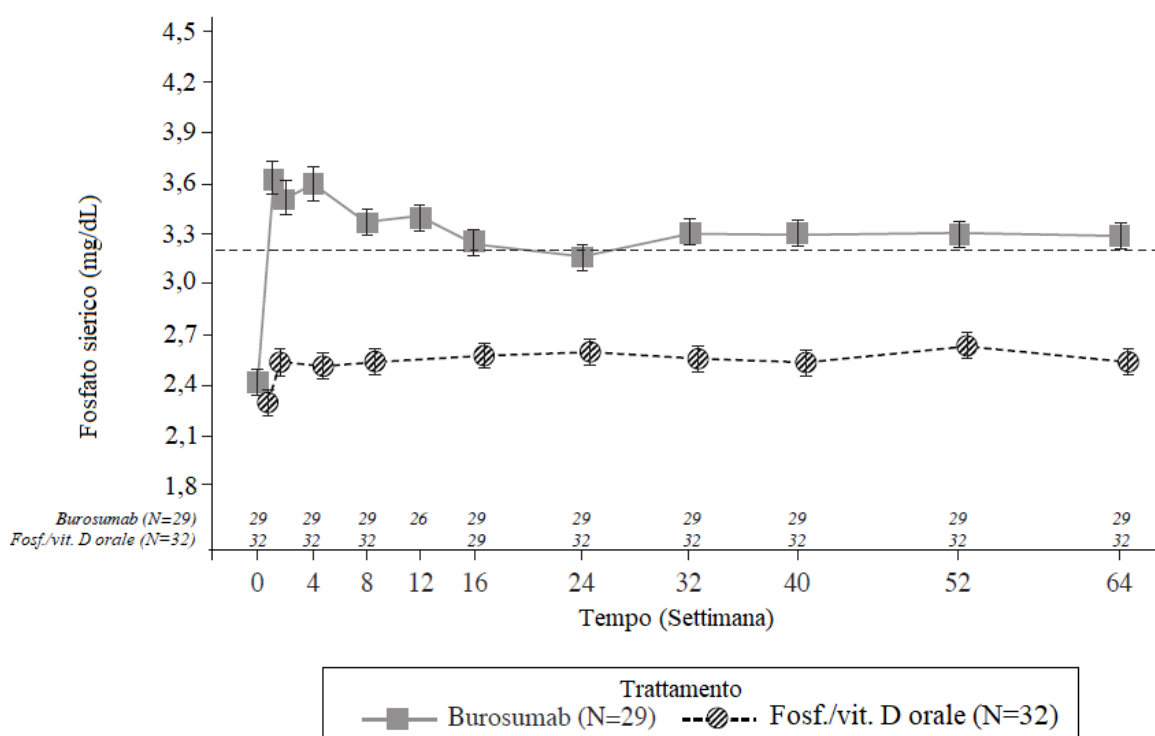
b: variazione dal basale alla Settimana 64 derivata dal modello GEE.

Fosfato sierico

In ogni visita dello studio in cui è stato valutato il livello sierico di fosfato in entrambi i gruppi, le variazioni del fosfato sierico rispetto al basale sono risultate maggiori nel gruppo trattato con burosumab rispetto al gruppo trattato con controllo attivo ($p < 0,0001$; modello GEE) (Figura 2).

Figura 2: Concentrazione sierica di fosfato e variazione rispetto al basale (mg/dL) (media \pm SE) per gruppo di trattamento (serie per l'analisi farmacodinamica)

Nota: la linea tratteggiata nella figura indica il limite inferiore dell'intervallo di riferimento del fosfato sierico normale, 3,2 mg/dL (1,03 mmol/L)



Durante il Periodo di estensione del trattamento (dalla Settimana 66 alla Settimana 140), con prolungamento del trattamento con burosumab in entrambi i gruppi (burosumab→burosumab (n = 25) e controllo attivo→burosumab (n = 26), i risultati sono stati mantenuti).

Studio UX023-CL201

Nello Studio pediatrico UX023-CL201, 52 pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e 12 anni (media 8,5 anni; DS 1,87) affetti da XLH sono stati trattati per un periodo iniziale di 64 settimane e hanno ricevuto la dose ogni due settimane oppure ogni quattro settimane. A ciò hanno fatto seguito due periodi di estensione con somministrazione della dose ogni due settimane per tutti i pazienti: il primo periodo fino a 96 settimane (totale 160 settimane) e un ulteriore periodo fino a 56 settimane per l'analisi della sicurezza.

Quasi tutti i pazienti avevano evidenza radiografica di rachitismo al basale e avevano ricevuto in precedenza fosfato e analoghi della vitamina D per via orale, per una durata media (DS) di 7 (2,4) anni. Questa terapia convenzionale è stata interrotta 2-4 settimane prima dell'inizio del trattamento con burosumab. La dose di burosumab è stata aggiustata al fine di raggiungere una concentrazione sierica di fosfato a digiuno compresa tra 3,50 e 5,02 mg/dL (tra 1,13 e 1,62 mmol/L). Nelle prime 64 settimane, 26 dei 52 pazienti hanno ricevuto burosumab ogni 4 settimane. Ventisei dei 52 pazienti hanno ricevuto burosumab ogni due settimane a una dose media (min, max) di 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) e 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg rispettivamente alle settimane 16, 40 e 64 e fino a una dose massima di 2,0 mg/kg.

Burosumab ha aumentato la concentrazione sierica di fosfato e il rapporto tra riassorbimento tubulare massimo di fosfato e velocità di filtrazione glomerulare (TmP/GFR). Nel gruppo trattato ogni 2 settimane, la concentrazione sierica di fosfato media (DS) è aumentata da 2,38 (0,405) mg/dL (0,77 (0,131) mmol/L) al basale a 3,3 (0,396) mg/dL (1,07 (0,128) mmol/L) alla Settimana 40 ed è stata mantenuta fino alla Settimana 64 a 3,35 (0,445) mg/dL (1,08 (0,144) mmol/L). L'aumento dei livelli sierici di fosfato è stato mantenuto fino alla Settimana 160 (n = 52).

Attività della fosfatasi alcalina

L'attività della fosfatasi alcalina (ALP) sierica totale media (DS) era pari a 459 (105) U/L al Basale e si è ridotta a 369 (76) U/L alla Settimana 64 (- 19,6%, $p < 0,0001$); le riduzioni erano simili nei due gruppi di dose. Nel complesso, i ridotti livelli sierici di ALP sono stati mantenuti fino alla Settimana 160.

Il contenuto di fosfatasi alcalina sierica di derivazione ossea (BALP) era pari a 165 (52) µg/L [media (DS)] al basale e a 115 (31) µg/L alla Settimana 64 (variazione media: - 28,5%). Le riduzioni erano simili nei due gruppi di dose. Nel complesso, i ridotti livelli sierici di BALP sono stati mantenuti fino alla Settimana 160.

Nello Studio UX023-CL201, la severità del rachitismo pediatrico è stata misurata utilizzando l'RSS, come descritto in precedenza, il cui punteggio è stato determinato utilizzando una scala predefinita che analizza anomalie specifiche nei polsi e nelle ginocchia. A completamento della valutazione all'RSS, è stata utilizzata la scala di valutazione RGI-C. I risultati sono riepilogati nella Tabella 4.

Tabella 4: Risposta del rachitismo nei bambini di 5-12 anni di età trattati con burosumab nello Studio UX023-CL201

Endpoint	Durata di burosumab (settimane)	Dimensione dell'effetto	
		Ogni 2 settimane (n = 26)	Ogni 4 settimane (n = 26)
Punteggio totale RSS Media al basale (DS) Variazione media secondo il metodo dei minimi quadrati (errore standard, SE) rispetto al basale nel punteggio totale ^a (un punteggio RSS ridotto indica un miglioramento nella severità del rachitismo)	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) ($p < 0,0001$)

Endpoint	Durata di burosumab (settimane)	Dimensione dell'effetto	
		Ogni 2 settimane (n = 26)	Ogni 4 settimane (n = 26)
Punteggio globale RGI-C Punteggio medio secondo il metodo dei minimi quadrati (SE) ^a (positivo indica guarigione)	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) Le stime delle medie secondo il metodo dei minimi quadrati e dei valori p derivano dal modello di equazioni di stima generalizzate, tenendo conto di RSS al basale, visite e regime e relativa interazione.

Studio UX023 CL205

Nello Studio pediatrico UX023-CL205, burosumab è stato valutato in 13 pazienti con XLH di età compresa tra 1 e 4 anni (media 2,9 anni; DS 1,1) per un Periodo di trattamento di 64 settimane. Dodici pazienti hanno continuato a ricevere burosumab per ulteriori 96 settimane durante il Periodo di estensione del trattamento, per una durata massima di 160 settimane. Tutti i pazienti avevano evidenza radiografica di rachitismo al basale e 12 pazienti avevano ricevuto fosfato e analoghi della vitamina D per via orale, per una durata media (DS) di 16,7 (14,4) mesi. Questa terapia convenzionale è stata interrotta 2-6 settimane prima dell'inizio del trattamento con burosumab. I pazienti hanno ricevuto burosumab a una dose di 0,8 mg/kg ogni due settimane.

La concentrazione sierica di fosfato media a digiuno (DS) è aumentata da 2,51 (0,284) mg/dL (0,81 (0,092) mmol/L) al basale a 3,47 (0,485) mg/dL (1,12 (0,158) mmol/L) alla Settimana 40 e l'aumento dei livelli è stato mantenuto fino alla Settimana 160.

Attività della fosfatasi alcalina sierica

L'attività della fosfatasi alcalina sierica totale media (DS) era pari a 549 (193,8) U/L al basale e si è ridotta a 335 (87,6) U/L alla Settimana 40 (variazione media: - 36,3%). La riduzione dell'attività della fosfatasi alcalina sierica totale è stata mantenuta fino alla Settimana 160.

Punteggio di severità del rachitismo (RSS)

L'RSS totale medio è migliorato da 2,92 (1,367) al basale a 1,19 (0,522) alla Settimana 40, corrispondente a una modifica rispetto al basale nella variazione media secondo il metodo dei minimi quadrati (SE) di - 1,73 (0,132) (p < 0,0001). L'RSS è stato mantenuto fino alle Settimane 64, 112 e 160.

Impressione globale radiografica del cambiamento (RGI-C)

Dopo 40 settimane di trattamento con burosumab, il punteggio globale RGI-C medio secondo il metodo dei minimi quadrati (SE) era + 2,21 (0,071) in tutti i 13 pazienti (p < 0,0001), dimostrando la guarigione del rachitismo. Tutti i 13 pazienti sono stati considerati responder all'RGI-C, come definito da un punteggio globale RGI-C $\geq + 2,0$. Il punteggio globale RGI-C è stato mantenuto fino alle Settimane 64, 112 e 160.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con burosumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipofosfemia X-linked (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Efficacia clinica negli adulti affetti da XLH

Studio UX023-CL303

Lo studio UX023-CL303 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 134 pazienti adulti affetti da XLH. Comprende una fase di trattamento controllato con placebo di 24 settimane seguita da un periodo in aperto di 24 settimane in cui tutti i pazienti ricevevano burosumab. Durante lo studio, l'assunzione di fosfato e analoghi della vitamina D attiva per via orale non era consentita. Burosumab era somministrato a una dose di 1 mg/kg ogni 4 settimane. L'endpoint primario dello studio era la normalizzazione dei livelli di fosfato sierico nel periodo di 24 settimane in doppio cieco. I principali endpoint secondari comprendevano il peggior dolore misurato dalla scala

BPI (*Brief Pain Inventory*) e la rigidità e la funzione fisica misurate in base all'Indice WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*). Gli endpoint esplorativi comprendevano guarigione delle fratture e pseudofratture, entesopatia, i punteggi relativi a test del cammino in 6 minuti, interferenza del dolore in base al BPI, astenia globale e astenia peggiore in base al BFI (*Brief Fatigue Inventory*).

All'ingresso nello studio, l'età media dei pazienti era di 40 anni (in un range 19-66) e il 35% era di sesso maschile. Sono stati randomizzati 66 pazienti al trattamento con placebo e 68 al trattamento con burosumab; al basale, nel gruppo trattato con placebo e in quello trattato con burosumab il fosfato sierico medio (DS) era rispettivamente di 0,62 (0,10) mmol/L [1,92 (0,32) mg/dL] e 0,66 (0,1 mmol/L) [2,03 (0,30) mg/dL].

Per l'endpoint primario di efficacia, una percentuale maggiore di pazienti trattati con burosumab ha raggiunto un livello medio di fosfato sierico al di sopra del limite inferiore di normalità (LLN) rispetto al gruppo trattato con placebo fino alla Settimana 24 (Tabella 5 e Figura 3).

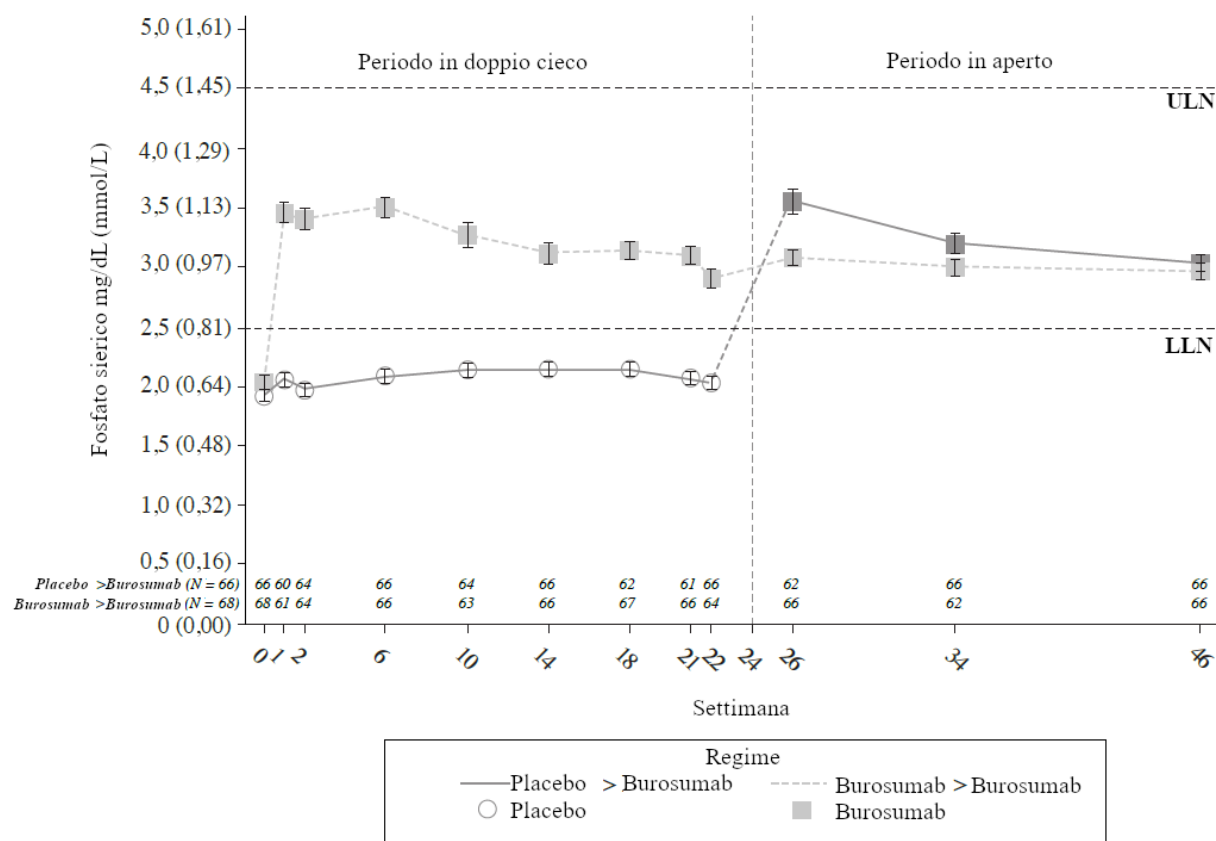
Tabella 5: Percentuale di pazienti adulti che raggiungono livelli medi di fosfato sierico al di sopra del LLN alla metà dell'intervallo di dose nello Studio UX023-CL303 (periodo in doppio cieco)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Livello medio di fosfato sierico raggiunto > LLN alle metà degli intervalli di dose fino alla Settimana 24 - n (%)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
IC al 95% valore p ^a	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7) < 0,0001

Gli IC al 95% sono calcolati secondo il metodo del punteggio di Wilson.

^a Il valore p deriva dal test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) per l'associazione tra il raggiungimento dell'endpoint primario e il gruppo di trattamento, adeguandosi alle stratificazioni di randomizzazione.

Figura 3: Picchi medi (\pm SE) di concentrazione sierica di fosfato (mg/dL [mmol/L])



LLN, limite inferiore della norma ULN, limite superiore della norma del range di riferimento del fosfato sierico

Dolore, funzione fisica e rigidità segnalati dal paziente

La variazione dal basale alla Settimana 24 mostrava una differenza maggiore per burowsumab rispetto al placebo nel dolore (BPI), nella funzione fisica (Indice WOMAC) e nella rigidità (Indice WOMAC) segnalati dal paziente. La differenza media (SE) tra i gruppi di trattamento (burosumab-placebo) raggiunge significatività statistica per la rigidità WOMAC alla Settimana 24. I dettagli sono forniti nella Tabella 6.

Tabella 6: Variazioni del punteggio relativo a dolore, funzione fisica e rigidità segnalati dal paziente dal basale alla Settimana 24 e analisi della differenza alla Settimana 24

	Placebo	Burosumab
	N = 66	N = 68
Peggior dolore BPI^a		
Variazione media dei minimi quadrati (SE) dal basale	- 0,32 (0,2)	- 0,79 (0,2)
[IC al 95%]	[- 0,76, 0,11]	[- 1,20, - 0,37]
Differenza media dei minimi quadrati (SE) (Burosumab-Placebo)	- 0,5 (0,28)	
Valore p	0,0919 ^c	
Funzione fisica Indice WOMAC^b		
Variazione media dei minimi quadrati (SE) dal basale	+ 1,79 (2,7)	- 3,11 (2,6)
[IC al 95%]	[- 3,54, 7,13]	[- 8,12, 1,89]
Differenza media dei minimi quadrati (SE)	- 4,9 (2,5)	
Valore p	0,0478 ^c	
Rigidità Indice WOMAC^b		
Variazione media dei minimi quadrati (SE) dal basale	+ 0,25 (3,1)	- 7,87 (3,0)
[IC al 95%]	[5,89, 6,39]	[- 13,82, - 1,91]
Differenza media dei minimi quadrati (SE) (Burosumab-Placebo)	- 8,12 (3,2)	
Valore p	0,0122	

^a Il punteggio del peggior dolore in base al BPI va da 0 (nessun dolore) a 10 (il peggior dolore immaginabile)

^b I domini di rigidità e funzione fisica calcolati dall'Indice WOMAC vanno da 0 (stato di salute migliore) a 10 (stato di salute peggiore)

^c Non significativo dopo l'aggiustamento secondo il metodo Hochberg

Test del cammino dei 6 minuti

Questo test fisico è stato condotto in tutti i pazienti al Basale, alla Settimana 12, 24, 36 e 48 (differenza media dei minimi quadrati nella variazione dal basale, burosumab → placebo; Tabella 7). I miglioramenti sono continuati fino alla Settimana 48, in cui la distanza percorsa a piedi aumentava da 357 m al basale a 393 m alla Settimana 48. I pazienti passati dal placebo a burosumab hanno raggiunto miglioramenti simili dopo 24 settimane di trattamento.

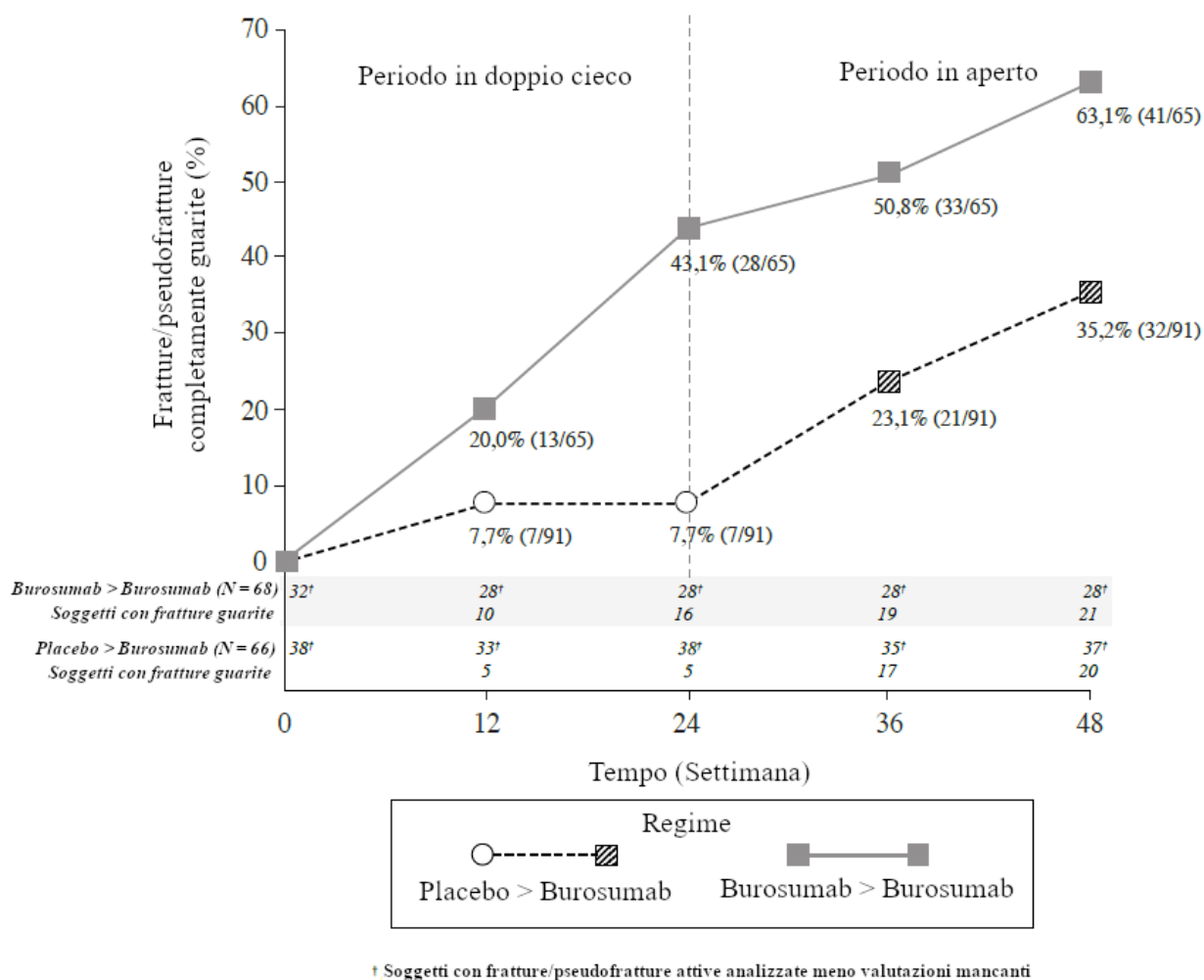
Tabella 7: Distanza (DS) del cammino dei 6 minuti al Basale e alla Settimana 24; Differenza media dei quadrati minimi (SE)

Test del cammino dei 6 minuti, m(DS)	Placebo	Burosumab
Basale	367 (103)	357 (109)
Settimana 24	369 (103)	382 (108)
Differenza media dei quadrati minimi burosumab-placebo (SE)	20 (7,7)	

Valutazione radiografica di fratture e pseudofratture

Nello Studio UX023-CL303, è stata condotta un'indagine scheletrica al basale per individuare fratture e pseudofratture correlate all'osteomalacia. È emerso che il 52% (70/134) dei pazienti aveva fratture attive (12%, 16/134) o pseudofratture attive (47%, 63/134) al basale. In seguito al trattamento con burosumab più pazienti hanno mostrato una guarigione delle fratture e pseudofratture rispetto al gruppo trattato con placebo (Figura 4). Nel periodo di trattamento controllato con placebo fino alla settimana 24, sono comparse in tutto 6 nuove fratture o pseudofratture in 68 pazienti che ricevevano burosumab rispetto alle 8 nuove anomalie in 66 pazienti trattati con placebo. Del numero di nuove fratture sviluppate prima della settimana 48, la maggior parte (10/18) era guarita, in toto o in parte, alla fine dello studio.

Figura 4: Percentuale di fratture e pseudofratture attive guarite nello Studio UX023-CL303



Al Basale, il carico totale medio (DS) dell'entesopatia calcaneare (la somma della spina calcaneare superiore e di quella inferiore) era pari a 5,64 (3,12) cm nel gruppo trattato con burosumab e a 5,54 (3,1) cm nel gruppo trattato con placebo. Alla Settimana 24, tale valore era di 5,90 (3,56) cm nel gruppo burosumab→burosumab e di 4,07 (2,38) cm nel gruppo placebo→burosumab.

Per gli endpoint esplorativi relativi al punteggio dell'interferenza del dolore in base al BPI, dell'astenia globale e dell'astenia peggiore in base al BFI, non sono state osservate differenze significative tra i bracci del trattamento.

Istomorfometria ossea negli adulti

Studio UX023-CL304

Lo Studio UX023-CL304 è uno studio di 48 settimane, in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti adulti affetti da XLH per valutare gli effetti di burosumab sul miglioramento dell'osteomalacia come determinato dalla valutazione istologica e istomorfometrica delle biopsie ossee della cresta iliaca. I pazienti hanno ricevuto 1,0 mg/kg di burosumab ogni 4 settimane. Durante lo studio, non è stata consentita l'assunzione di fosfato e analoghi della vitamina D attiva per via orale.

Sono stati arruolati 14 pazienti, la cui età media all'ingresso nello studio era di 40 anni (intervallo da 25 a 52), ed il 43% dei quali era di sesso maschile. Dopo 48 settimane di trattamento nello Studio UX023-CL304, erano disponibili le biopsie appaiate di 11 pazienti; è stata osservata una guarigione della osteomalacia in tutti e dieci i pazienti valutabili come dimostrato dalla diminuzione del volume osteoide/volume osseo (OV/BV), il cui punteggio medio (DS) è passato dal 26,1% (12,4)

al basale all'11,9% (6,6). Lo spessore osteoide (O.Th) è diminuito in 11 pazienti valutabili da una media (DS) di 17,2 (4,1) micrometri a 11,6 (3,1) micrometri.

Efficacia clinica nei pazienti adulti affetti da osteomalacia oncogenica

Burosumab è stato valutato in due studi in aperto, a braccio singolo, che hanno arruolato in totale 27 pazienti adulti affetti da TIO. L'assunzione orale di fosfato e analoghi della vitamina D attiva è stata interrotta tra 2 e 10 settimane prima dell'inizio del trattamento con burosumab. I pazienti hanno ricevuto burosumab ogni 4 settimane a una dose iniziale basata sul peso di 0,3 mg/kg, al fine di raggiungere un livello di fosfato sierico a digiuno compreso tra 2,5 e 4,0 mg/dL [da 0,81 a 1,29 mmol/L].

Lo Studio UX023T-CL201 ha arruolato 14 pazienti adulti con diagnosi confermata di ipofosfatemica FGF23-correlata indotta da un tumore sottostante non trattabile con exeresi chirurgica o non localizzabile. Otto pazienti erano di sesso maschile e l'intervallo di età per tutti i pazienti era compreso tra 33 anni e 68 anni (mediana 59,5 anni). La dose media (DS) di burosumab era di 0,83 (0,41) mg/kg alla Settimana 20, di 0,87 (0,49) mg/kg alla Settimana 48, di 0,77 (0,52) mg/kg alla Settimana 96 e di 0,67 (0,54) mg/kg alla Settimana 144.

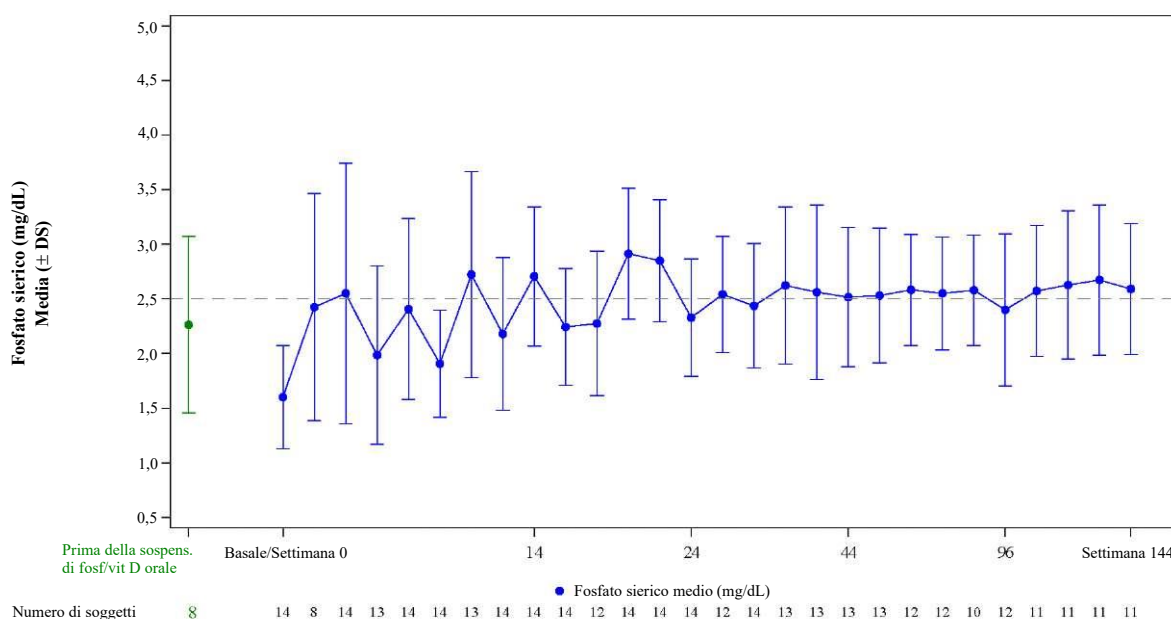
Lo Studio KRN23-002 ha arruolato 13 pazienti adulti da Giappone e Corea del Sud con diagnosi confermata di TIO. Sei pazienti erano di sesso maschile e l'intervallo di età per tutti i pazienti era compreso tra 41 anni e 73 anni (mediana 58,0 anni). La dose media (DS) di burosumab era di 0,91 (0,59) mg/kg alla Settimana 48 e di 0,96 (0,70) mg/kg alla Settimana 88.

Fosfato sierico

In entrambi gli studi, burosumab ha aumentato i livelli sierici medi di fosfato, che sono rimasti stabili per tutto il periodo dello studio, come evidenziato rispettivamente nella Figura 5 e nella Figura 6.

Figura 5: Concentrazione sierica di fosfato (mg/dL) (media \pm DS) nello Studio UX023T-CL201

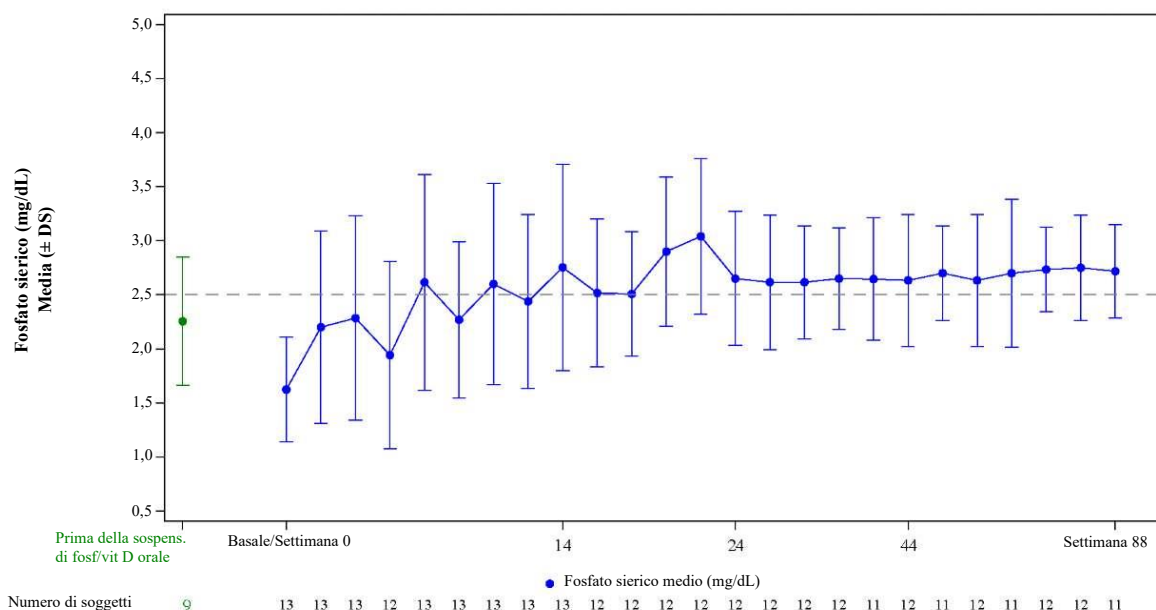
Nota: la linea tratteggiata nella figura indica il limite inferiore dell'intervallo di riferimento del fosfato sierico, 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L)



*Prima della sospensione del fosfato/della vitamina D per via orale; questi valori sono stati rilevati prima dell'arruolamento nello studio

Figura 6: Concentrazione sierica di fosfato (mg/dL) (media \pm DS) nello Studio KRN23-002

Nota: la linea tratteggiata nella figura indica il limite inferiore dell'intervallo di riferimento del fosfato sierico, 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L)



*Prima della sospensione del fosfato/della vitamina D per via orale; questi valori sono stati rilevati prima dell'arruolamento nello studio

Nello Studio UX023T-CL201, il rapporto TmP/GFR è aumentato in questi pazienti da una media (DS) di 1,12 (0,54) mg/dL [0,36 (0,17) mmol/L] al basale a 2,12 (0,64) mg/dL [0,68 (0,21) mmol/L] alla Settimana 48 ed è rimasto stabile fino alla Settimana 144. Nello Studio KRN23-002, il rapporto TmP/GFR è aumentato da una media (DS) di 1,15 (0,43) mg/dL [0,46 (0,17) mmol/L] al basale a 2,30 (0,48) mg/dL [0,92 (0,19) mmol/L] alla Settimana 48.

Istomorfometria ossea

Nello Studio UX023T-CL201, 11 pazienti disponevano di biopsie ossee appaiate; le variazioni sono state valutate dopo 48 settimane di trattamento. I parametri istomorfologici sono presentati di seguito nella Tabella 8 come misurazioni medie di gruppo al basale e alla Settimana 48, seguite dalla media delle variazioni relative delle misurazioni individualizzate.

Tabella 8: Variazioni dei parametri istomorfologici nello Studio UX023T-CL201

Parametro	Punteggio medio (DS) di gruppo		Variazione percentuale dei valori medi di gruppo
	Basale	Settimana 48	
OV/BV (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	- 31,3
OS/BS (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	- 0,004
O.Th (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	- 31,5

Valutazione radiografica

Scintigrafie ossee *total body* con ^{99m}Tc e indagini radiografiche dello scheletro sono state eseguite al basale e dopo il trattamento fino alla Settimana 144, per valutare il numero di fratture e pseudofratture. Una riduzione delle fratture e pseudofratture è stata osservata sia alle scintigrafie ossee sia alle radiografie.

Pazienti pediatrici affetti da TIO

Non sono state condotte sperimentazioni cliniche con burosumab in pazienti pediatrici di qualsiasi età affetti da TIO. La posologia di burosumab nei pazienti pediatrici affetti da TIO è stata determinata sulla base di modellazioni e simulazioni farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2).

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con burosumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'osteomalacia oncogenica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di burosumab dalle sedi di iniezione sottocutanea alla circolazione sanguigna è quasi completo. Dopo la somministrazione sottocutanea, il tempo mediano al raggiungimento delle concentrazioni sieriche massime (T_{max}) di burosumab è circa 7-13 giorni. Il picco di concentrazione sierica (C_{max}) e l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) di burosumab sierico sono proporzionali alla dose nel range di dosaggio da 0,1 a 2,0 mg/kg.

Distribuzione

Nei pazienti con XLH, il volume di distribuzione di burosumab osservato si avvicina al volume del plasma, indicando una limitata distribuzione extravascolare.

Biotrasformazione

Burosumab è costituito esclusivamente da aminoacidi e carboidrati come immunoglobulina nativa ed è improbabile una sua eliminazione attraverso i meccanismi del metabolismo epatico. Il metabolismo e l'eliminazione seguono prevedibilmente le vie di clearance delle immunoglobuline, che comportano la degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

A causa delle dimensioni molecolari, non si prevede un'escrezione diretta di burosumab. La clearance di burosumab dipende dal peso corporeo ed è stimata in 0,290 L/die e 0,136 L/die rispettivamente in un tipico paziente affetto da XLH adulto (70 kg) e pediatrico (30 kg), con corrispondente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) nel siero variabile tra circa 16 e 19 giorni. Considerate le stime relative alla $t_{1/2}$, il tempo stimato per raggiungere il plateau delle esposizioni è di circa 67 giorni. Dopo la somministrazione di dosi ripetute a soggetti pediatrici, le concentrazioni sieriche minime osservate raggiungono un plateau entro 8 settimane dall'inizio del trattamento.

Linearità/Non linearità

Burosumab presenta una farmacocinetica invariante nel tempo, dose-lineare, nell'intervallo di dosi sottocutanei da 0,1 a 2,0 mg/kg.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Con la via di somministrazione sottocutanea, nei soggetti affetti da XLH e TIO, si osserva una relazione farmacocinetica/farmacodinamica diretta tra concentrazioni sieriche di burosumab e aumenti della concentrazione sierica di fosfato, ben descritta da un modello E_{max}/EC_{50} . Le concentrazioni sieriche di burosumab e fosfato, così come il TmP/GFR, sono aumentati e diminuiti in parallelo e hanno raggiunto i livelli massimi circa allo stesso punto temporale dopo ogni dose, corroborando una relazione farmacocinetica/farmacodinamica diretta. L'AUC per la variazione rispetto al basale di fosfato sierico, TmP/GFR e $1,25(OH)_2D$ è aumentata in modo lineare con l'aumento dell'AUC di burosumab.

Farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) pediatrica

Non sono state osservate differenze significative nella farmacocinetica o nella farmacodinamica dei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione adulta. La clearance e il volume di distribuzione di burosumab dipendono dal peso corporeo.

Pazienti pediatrici affetti da TIO

La dose iniziale di burosumab per i pazienti pediatrici affetti da TIO si basa su modellazioni e simulazioni di PK/PD di popolazione, indicanti che una dose iniziale di 0,4 mg/kg ogni 2 settimane per i bambini di età compresa tra 1 e 12 anni e di 0,3 mg/kg ogni 2 settimane per gli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni determina prevedibilmente il raggiungimento di livelli di fosfato sierico normali in una percentuale di pazienti pediatrici affetti da TIO. Tali dosi possono essere titolate fino a un massimo di 2,0 mg/kg ogni 2 settimane (la dose più alta simulata).

Popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione sui dati derivati dai soggetti pediatrici e adulti affetti da XLH e dai soggetti adulti affetti da TIO hanno indicato che età, sesso, razza, etnia, albumina sierica basale, fosfato alcalino sierico basale, alanina aminotransferasi sierica basale e clearance di creatinina basale $\geq 49,9$ mL/min, non erano fattori predittivi significativi della farmacocinetica di burosumab. Sulla base dell'analisi di PK di popolazione, le caratteristiche farmacocinetiche di burosumab sono risultate simili tra pazienti affetti da XLH e pazienti affetti da TIO.

Effetto post-prandiale sul fosfato e sul calcio sierico

L'effetto di burosumab sui livelli di fosfato e calcio sierico dopo il pasto è stato indagato in due sottostudi (UX023-CL301 e UX023-CL303), svolti su 13 pazienti pediatrici (di età > 3 anni) e 26 pazienti adulti (di età compresa tra 24 e 65 anni). Il fosfato e il calcio sierico sono stati misurati al termine dell'intervallo di trattamento nei pazienti pediatrici e a metà intervallo negli adulti. Sono stati prelevati campioni di sangue dopo un periodo di digiuno, e nuovamente 1-2 ore dopo un pasto standardizzato.

Il trattamento con burosumab non ha causato escursioni post-prandiali al di sopra dei limiti superiori di normalità aggiustati per l'età nei livelli di fosfato sierico o calcio sierico di nessun soggetto pediatrico o adulto coinvolto nei sottostudi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse negli studi preclinici con animali normali sono state osservate a esposizioni che hanno prodotto una concentrazione sierica di fosfato superiore ai limiti della norma. Tali effetti erano coerenti con una risposta accentuata all'inibizione dei livelli di FGF23 normali, con conseguente aumento sovrafisiologico del fosfato sierico oltre il limite superiore di normalità.

Gli studi nel coniglio e nella scimmia cynomolgus adulta e giovane hanno dimostrato aumenti dose-dipendenti dei livelli sierici di fosfato e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, a conferma delle azioni farmacologiche di burosumab in queste specie. Mineralizzazione ectopica di diversi tessuti e organi (ad es. rene, cuore, polmone e aorta) e conseguenze secondarie associate (ad es. nefrocalcinosi) in alcuni casi, dovute a iperfosfatemia, sono state osservate in animali normali a dosi di burosumab che hanno prodotto concentrazioni sieriche di fosfato negli animali superiori a circa 8 mg/dL (2,6 mmol/L). In un modello murino di XLH, una riduzione significativa dell'incidenza di mineralizzazione ectopica è stata osservata a livelli equivalenti di fosfato sierico, indicando un rischio di mineralizzazione minore in presenza di un eccesso di FGF23.

Gli effetti ossei osservati in scimmie adulte e giovani hanno incluso variazioni dei marcatori del metabolismo osseo, aumenti dello spessore e della densità dell'osso corticale, aumento della densità delle ossa totali e ispessimento delle ossa lunghe. Queste variazioni sono state una conseguenza dei livelli sierici di fosfato superiori alla norma, che hanno accelerato il turnover osseo e hanno determinato inoltre iperostosi periostale e riduzione della forza dell'osso negli animali adulti, ma non negli animali giovani alle dosi testate. Burosumab non ha favorito uno sviluppo osseo anomalo, poiché non sono state osservate alterazioni nella lunghezza del femore o nella forza dell'osso negli animali giovani. Le alterazioni ossee erano coerenti con la farmacologia di burosumab e il ruolo del fosfato nella mineralizzazione, nel metabolismo e nel turnover ossei.

In studi di tossicità a dosi ripetute di durata fino a 40 settimane in scimmie cynomolgus, mineralizzazione della rete testicolare/dei tubuli seminiferi è stata osservata nelle scimmie maschio; tuttavia, non sono state osservate variazioni nell'analisi dello sperma. In questi studi non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi femminili.

Nello studio di tossicità della riproduzione e dello sviluppo condotto in scimmie cynomolgus gravide, una moderata mineralizzazione della placenta è stata osservata nelle scimmie gravide trattate con 30 mg/kg di burosumab e si è verificata negli animali con picco di concentrazione sierica di fosfato superiore a circa 8 mg/dL (2,6 mmol/L). Una riduzione del periodo di gestazione e un associato aumento dell'incidenza di parti prematuri sono stati osservati in scimmie gravide a dosi di $\geq 0,3$ mg/kg, che corrispondevano a esposizioni di burosumab da $\geq 0,875$ a 1,39 volte i livelli clinici previsti. Burosumab è stato rilevato nel siero del feto, indicando il trasporto di tale principio attraverso la placenta al feto. Non è stata riscontrata evidenza di effetti teratogeni. Mineralizzazione ectopica non è stata osservata nei feti o nella prole e burosumab non ha influito sulla crescita prenatale e post-natale, inclusa la sopravvivenza della prole.

Negli studi preclinici, la mineralizzazione ectopica è stata osservata in animali normali, più frequentemente nel rene, trattati con burosumab a dosi che hanno prodotto concentrazioni sieriche di fosfato superiori a 8 mg/dL (2,6 mmol/L). Non sono stati osservati nuova insorgenza o peggioramento clinicamente significativo di nefrocalcinosi né mineralizzazione ectopica negli studi clinici condotti in pazienti affetti da XLH, trattati con burosumab per il raggiungimento di livelli sierici di fosfato normali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
D-sorbitolo (E 420)
Polisorbato 80 (E 433)
L-metionina
Acido cloridrico, 10% (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

CRYSVITA soluzione iniettabile in siringa preriempita

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 48 ore a una temperatura di 25°C, se il medicinale è protetto dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CRYSVITA soluzione iniettabile in flaconcini

Flaconcino di vetro trasparente, con tappo in gomma butilica e sigillo in alluminio.

Confezione da un flaconcino.

CRYSVITA soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa di vetro di tipo I trasparente, con ago presaldato in acciaio inox. La siringa è chiusa da un copriago in polipropilene ed elastomero rigido e da un tappo dello stantuffo in gomma bromobutilica con rivestimento in fluoropolimero.

I diversi dosaggi del medicinale possono essere identificati dai diversi colori del corpo dello stantuffo: 10 mg (blu), 20 mg (rosso) e 30 mg (verde).

Confezione da una siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

CRYSVITA soluzione iniettabile in flaconcini

Ogni flaconcino è solo monouso.

Non agitare il flaconcino prima dell'uso.

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere esaminata visivamente. Il liquido deve essere da limpido a leggermente opalescente, da incolore a marroncino-giallastro. Non usare la soluzione se è torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle.

Una volta estratto il flaconcino dal frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente per 30 minuti prima di iniettare burosumab.

Burosumab deve essere somministrato utilizzando una tecnica asettica, con siringhe e aghi per iniezione monouso sterili.

CRYSVITA soluzione iniettabile in siringa preriempita

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere esaminata visivamente. Il liquido deve essere da limpido a leggermente opalescente, da incolore a marroncino-giallastro. Non usare la soluzione se è torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle.

Una volta estratta la siringa preriempita dal frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente per 45 minuti prima di iniettare burosumab.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sottocutanea di burosumab in siringa preriempita sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1262/001
EU/1/17/1262/002
EU/1/17/1262/003
EU/1/17/1262/004
EU/1/17/1262/005
EU/1/17/1262/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 febbraio 2018
Data del rinnovo più recente: 21 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE da 10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile
burosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 10 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, D-sorbitolo (E 420), polisorbato 80 (E 433), L-metionina, acido cloridrico 10%, e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Non agitare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1262/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CRYSVITA 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO da 10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CRYSVITA 10 mg preparazione iniettabile
burosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE da 20 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile
burosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 20 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, D-sorbitolo (E 420), polisorbato 80 (E 433), L-metionina, acido cloridrico 10%, e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Non agitare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1262/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CRYSVITA 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO da 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CRYSVITA 20 mg preparazione iniettabile
burosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE da 30 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile
burosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 30 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, D-sorbitolo (E 420), polisorbato 80 (E 433), L-metionina, acido cloridrico 10%, e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Non agitare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1262/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CRYSVITA 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO da 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CRYSVITA 30 mg preparazione iniettabile
burosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE PER SIRINGA PRERIEMPITA da 10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
burosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di burosumab in 0,33 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, D-sorbitolo (E 420), polisorbato 80 (E 433), L-metionina, acido cloridrico 10%, e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Non agitare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1262/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CRYSVITA 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA da 10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CRYSVITA 10 mg preparazione iniettabile
burosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,33 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE PER SIRINGA PRERIEMPITA da 20 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
burosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di burosumab in 0,67 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, D-sorbitolo (E 420), polisorbato 80 (E 433), L-metionina, acido cloridrico 10%, e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Non agitare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1262/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CRYSVITA 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA da 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CRYSVITA 20 mg preparazione iniettabile
burosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,67 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE PER SIRINGA PRERIEMPITA da 30 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
burosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, D-sorbitolo (E 420), polisorbato 80 (E 433), L-metionina, acido cloridrico 10%, e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Non agitare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1262/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CRYSVITA 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA da 30 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CRYSVITA 30 mg preparazione iniettabile
burosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile
CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile
CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile

burosumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è CRYSVITA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare CRYSVITA
3. Come usare CRYSVITA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CRYSVITA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è CRYSVITA e a cosa serve

Cos'è CRYSVITA

CRYSVITA contiene il principio attivo burosumab, un tipo di medicinale noto come anticorpo monoclonale umano.

A cosa serve CRYSVITA

CRYSVITA è usato per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH). È impiegato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni, e negli adulti.

CRYSVITA è usato per il trattamento dell'osteomalacia oncogenica, ossia indotta da tumore (TIO), nei casi in cui non è possibile asportare con successo o individuare il tumore che causa questa condizione, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni e negli adulti.

Cos'è l'ipofosfatemia X-linked (XLH)

L'ipofosfatemia X-linked (XLH) è una malattia genetica.

- Le persone affette da XLH hanno livelli più elevati di un ormone chiamato fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23).
- L'FGF23 riduce la quantità di fosfato nel sangue.
- Il basso livello di fosfato può provocare:
 - un indurimento delle ossa non adeguato e, in bambini e adolescenti, una crescita delle ossa non adeguata
 - dolore e rigidità nelle ossa e nelle articolazioni

Cos'è l'osteomalacia oncogenica (TIO)

- Le persone affette da TIO hanno livelli più elevati di un ormone chiamato FGF23, prodotto da alcuni tipi di tumore.
- L'FGF23 riduce la quantità di fosfato nel sangue.
- Il basso livello di fosfato può provocare rammollimento delle ossa, debolezza muscolare, stanchezza, dolore alle ossa e fratture.

Come agisce CRYSVITA

CRYSVITA si lega all'FGF23 nel sangue, impedendo l'azione di questo ormone, e aumenta la quantità di fosfato nel sangue, in modo da consentire il raggiungimento di livelli normali.

2. Cosa deve sapere prima di usare CRYSVITA

Non usi CRYSVITA

- se è allergico a burosumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta assumendo integratori di fosfato o alcuni integratori di vitamina D (che contengono la cosiddetta vitamina D attiva, ad es. calcitriolo)
- se ha già un alto livello di fosfato nel sangue ("iperfosfatemia")
- se ha una malattia renale grave o insufficienza renale.

Reazioni allergiche

Smetta di prendere CRYSVITA e contatti il medico immediatamente se compare uno dei seguenti effetti indesiderati, perché potrebbe essere segno di una reazione allergica:

- eruzione cutanea e prurito in tutto il corpo
- gonfiore intenso di palpebre, bocca o labbra (angioedema)
- fiato corto
- battito cardiaco rapido
- sudorazione.

Se rientra in uno dei casi sopra elencati, non prenda CRYSVITA. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare CRYSVITA.

Avvertenze e precauzioni

Reazioni cutanee

Possono comparire reazioni cutanee nel sito in cui viene praticata l'iniezione; vedere paragrafo 4 per ulteriori informazioni. Se queste reazioni sono intense, informi il medico.

Analisi e controlli

Il medico controllerà i livelli di fosfato e di calcio nel sangue e nelle urine e potrà eseguire inoltre un'ecografia renale prima e durante il trattamento, al fine di ridurre il rischio di iperfosfatemia (eccesso di fosfato nel sangue), ipercalcemia (eccesso di calcio nel sangue) e mineralizzazione ectopica (accumulo di calcio in tessuti come i reni). Anche il livello sierico di ormone paratiroideo sarà controllato prima e durante il trattamento, al fine di ridurre il rischio di iperparatiroidismo (eccesso di ormone paratiroideo nel sangue).

Bambini di età inferiore a 1 anno

CRYSVITA non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 1 anno, perché la sicurezza e gli effetti del medicinale non sono stati studiati in questa fascia d'età.

Appunti riguardanti il trattamento

Se si autosomministra il farmaco o lo somministra a suo figlio, deve prendere nota dei seguenti dati: data di somministrazione, nome del farmaco e numero di lotto (che è indicato sulla confezione dopo Lotto). Conservi questi appunti in un posto sicuro. In caso di dubbi, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Altri medicinali e CRYSVITA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda CRYSVITA e informi il medico se sta assumendo:

- integratori di fosfato
- determinati integratori di vitamina D (che contengono la cosiddetta vitamina D attiva, ad es. calcitriolo). Esistono alcuni integratori di vitamina D che lei può continuare o iniziare a usare; il medico le indicherà quali sono.

Consulti il medico prima di prendere CRYSVITA:

- se sta assumendo medicinali che agiscono allo stesso modo del calcio nell'organismo ("calciomimetici"). Il medico potrebbe monitorare i livelli di calcio più attentamente.
- se è affetto da TIO e sta per ricevere un trattamento per il tumore sottostante (radioterapia o asportazione chirurgica). In questo caso, il trattamento con CRYSVITA sarà iniziato solo dopo il trattamento del tumore sottostante e se i livelli di fosfato sierico sono bassi.
- se ha problemi relativi alle ghiandole paratiroidi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale, perché non sono noti gli effetti di CRYSVITA sul bambino.

CRYSVITA non è raccomandato durante la gravidanza.

Se è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace (controllo delle nascite) durante il trattamento con CRYSVITA e per almeno 14 settimane dopo la sua ultima dose. Ne parli con il medico.

È noto che gli anticorpi monoclonali come CRYSVITA passano nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, ma dopo questo primo periodo CRYSVITA potrebbe essere utilizzato. Parli con il medico in merito all'uso di CRYSVITA durante l'allattamento affinché possa aiutarla a decidere se deve interrompere l'allattamento o l'uso di CRYSVITA.

Guida di veicoli e utilizzo di biciclette e macchinari

È possibile che lei o il suo bambino accusi capogiri mentre è in trattamento con CRYSVITA. In tal caso alcune attività potrebbero essere pericolose come guidare veicoli, utilizzare strumenti o macchinari, andare in bicicletta, a cavallo o arrampicarsi sugli alberi.

CRYSVITA contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 45,91 mg di sorbitolo per flaconcino equivalente a 45,91 mg/mL. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il suo bambino) soffre di intolleranza ad alcuni zuccheri o se a lei (o al suo bambino) è stata diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una malattia genetica rara in seguito alla quale un soggetto non è in grado di demolire il fruttosio, parli con il medico prima di prendere (o di somministrare a suo figlio) questo medicinale.

CRYSVITA contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ciascun flaconcino, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o suo figlio soffre di qualsiasi allergia nota.

3. Come usare CRYSVITA

CRYSVITA deve essere somministrato mediante iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo) nella parte superiore del braccio, nell'addome, nei glutei o nella coscia. Questo medicinale sarà somministrato a lei o al suo bambino da un operatore sanitario. In alternativa, il medico può raccomandare che sia lei a eseguire l'iniezione per sé o per il suo bambino. Un operatore sanitario le mostrerà come fare. La prima auto-iniezione dopo l'inizio del trattamento o dopo una modifica della dose deve essere eseguita in presenza di un operatore sanitario. Una sezione di "Istruzioni per l'Uso" dettagliate è riportata alla

fine di questo foglio illustrativo. Segua sempre queste istruzioni con attenzione quando esegue l'iniezione di CRYSVITA per sé o per il suo bambino.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, dell'infermiere o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Quantità di CRYSVITA necessaria

La dose si basa sul peso corporeo. Il medico stabilirà la dose giusta per lei.

Dose per XLH e TIO

La dose di CRYSVITA dovrà essere iniettata:

- ogni due settimane nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni
- ogni quattro settimane negli adulti.

Il medico eseguirà controlli per assicurarsi che lei riceva la dose giusta e potrà modificare la dose o la frequenza di somministrazione se necessario.

Dose massima per pazienti affetti da XLH

La dose massima che riceverà per il trattamento dell'XLH è 90 mg.

Dose massima per pazienti affetti da TIO

La dose massima che riceverà per il trattamento del TIO

- per i bambini di età compresa tra 1 e 12 anni è 90 mg
- per gli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni e per gli adulti è 180 mg.

Pazienti affetti da TIO

Se è affetto da TIO e necessita di un trattamento per il tumore sottostante (radioterapia o asportazione chirurgica), il medico interromperà il trattamento con CRYSVITA. Una volta completato il trattamento del tumore, il medico eseguirà i controlli dei livelli di fosfato sierico e riprenderà il trattamento con CRYSVITA se tali livelli sono bassi.

Se ha ricevuto più CRYSVITA di quanto deve

Se ritiene che le sia stata somministrata una quantità eccessiva di CRYSVITA, informi immediatamente il medico.

Se salta una dose di CRYSVITA

Se viene saltata una dose, consulti immediatamente il medico. La dose saltata deve essere somministrata non appena possibile e il medico riorganizzerà le dosi future di conseguenza.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti affetti da XLH

Molto comune (può interessare più di 1 bambino e adolescente su 10)

- Ascesso (infezione) del dente
- Tosse
- Mal di testa
- Capogiro
- Vomito
- Nausea
- Diarrea
- Stitichezza

- Carie dentaria
- Eruzione cutanea
- Dolore ai muscoli (mialgia) e alle mani e ai piedi
- Reazioni nel sito in cui è stata praticata l'iniezione, che possono comprendere:
 - arrossamento o eruzione cutanea
 - dolore o prurito
 - gonfiore
 - sanguinamento o lividi

Queste reazioni nel sito di iniezione sono di solito lievi e si verificano entro un giorno dall'iniezione; in genere migliorano in circa 1-3 giorni.

- Febbre
- Basso livello di vitamina D nel sangue

Comune (può interessare fino a 1 bambino/adolescente su 10)

- Orticaria
- Aumento dell'ormone paratiroideo nel sangue

Non comune (può interessare fino a 1 bambino/adolescente su 100)

- Livelli elevati di calcio nel sangue

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Livelli elevati di calcio nelle urine
- Aumento del fosfato o livelli elevati di ormone paratiroideo nel sangue

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti affetti da TIO

Non sono noti gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti poiché non sono stati effettuati studi clinici.

Effetti indesiderati negli adulti affetti da XLH e TIO

Molto comune (può interessare più di 1 adulto su 10)

- Ascesso (infezione) del dente
- Mal di testa
- Capogiro
- Sindrome delle gambe senza riposo (desiderio irresistibile di muovere le gambe per far cessare dolore, fastidio o sensazioni strane alle gambe soprattutto prima di dormire o durante la notte)
- Stitichezza
- Dolore alla schiena
- Spasmo muscolare
- Reazioni nel punto in cui è stata eseguita l'iniezione, che possono comprendere dolore o gonfiore
- Bassi livelli di vitamina D nel sangue

Comune (può interessare fino a 1 adulto su 10)

- Aumento o livelli elevati di ormone paratiroideo nel sangue
- Livelli elevati di calcio nel sangue o nelle urine
- Eruzione cutanea
- Orticaria
- Aumento del fosfato nel sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare CRYSVITA

Conservi CRYSVITA fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi CRYSVITA dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi CRYSVITA se contiene particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

In caso di auto-iniezione, consulti la Fase 5 delle "Istruzioni per l'Uso" alla fine del foglio illustrativo per le istruzioni sullo smaltimento dei medicinali inutilizzati e dei materiali forniti.

Per qualsiasi domanda su come eliminare i medicinali che non utilizza più, si rivolga all'operatore sanitario o al farmacista.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene CRYSVITA

Il principio attivo è burosumab. Ogni flaconcino contiene 10, 20 o 30 mg di burosumab.

Gli altri componenti sono L-istidina, D-sorbitolo (E 420), polisorbato 80 (E 433), L-metionina, acido cloridrico 10%, e acqua per preparazioni iniettabili. (Vedere "CRYSVITA contiene sorbitolo" al paragrafo 2 per ulteriori informazioni).

Descrizione dell'aspetto di CRYSVITA e contenuto della confezione

CRYSVITA è fornito in soluzione iniettabile da limpida a leggermente opalescente, da incolore a marroncino-giallastro, in un flaconcino di vetro. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Paesi Bassi

medinfo@kyowakirin.com

Produttore

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Germania

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ISTRUZIONI PER L'USO

Legga attentamente queste Istruzioni per l'Uso prima di utilizzare CRYSVITA:

- Esegua l'iniezione per sé o per il suo bambino solo se il suo medico le ha detto di farlo.
- L'iniezione deve essere eseguita solo dopo che avrà ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione. La prima auto-iniezione dopo l'inizio del trattamento o dopo una modifica della dose deve essere eseguita in presenza di un operatore sanitario.
- Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere (operatore sanitario). Se ha dubbi si rivolga all'operatore sanitario.
- Il medico le prescriverà la dose corretta, misurata in milligrammi (mg). CRYSVITA è disponibile in flaconcini di tre diversi dosaggi: 10 mg, 20 mg e 30 mg. Ogni flaconcino è solo monouso. Usi sempre un nuovo flaconcino di CRYSVITA per ogni iniezione, consulti la Fase 5 per sapere come smaltire i flaconcini utilizzati e gli altri materiali forniti.
- L'operatore sanitario le dirà la quantità di CRYSVITA da somministrare per sé o per il suo bambino. È possibile che per ottenere la dose corretta per sé o per il suo bambino sia necessario più di un flaconcino.
- Se l'operatore sanitario le dice che è necessaria più di un'iniezione per somministrare la dose richiesta, per ogni iniezione deve ripetere le Fasi da 2 a 5 illustrate qui di seguito. Usi materiali nuovi e scelga una zona diversa del corpo per ogni iniezione.
- Usi solo la siringa e gli aghi forniti o prescritti dall'operatore sanitario per effettuare l'iniezione.
 - Usi sempre l'ago grande per aspirare il liquido e ricordi di sostituirlo con l'ago piccolo quando deve iniettarlo.
 - L'uso della siringa o dell'ago sbagliati può causare un errore nella dose o rendere l'iniezione più dolorosa.
- Quando CRYSVITA viene somministrato a un bambino piccolo, può essere utile la presenza di un'altra persona per fornire assistenza.
- Non usi CRYSVITA in caso di allergia a uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale. Interrompa l'uso di CRYSVITA se ha una reazione allergica durante o dopo l'iniezione e contatti immediatamente l'operatore sanitario. Per maggiori informazioni, consulti il paragrafo 2 del foglio illustrativo.

Fase 1. Raccogliere e ispezionare i materiali forniti

Estragga dal frigorifero i flaconcini di CRYSVITA necessari.

Controlli il dosaggio sull'etichetta di ogni flaconcino.

Verifichi di avere il numero corretto di flaconcini corrispondente alla dose in milligrammi (mg), come consigliato dall'operatore sanitario.

Se ha dubbi consulti l'operatore sanitario.

Lasci che i flaconcini si riscaldino a temperatura ambiente per 30 minuti. Non riscaldi i flaconcini in altro modo, ad esempio con acqua calda o in un forno a microonde. Non esponga i flaconcini alla luce diretta del sole.

Prenda nota dei seguenti dati: data di somministrazione, nome del medicinale e numero di lotto (che è indicato sulla confezione dopo Lotto). Conservi questi appunti in un posto sicuro.

Controlli la data di scadenza (indicata dopo Scad.) sull'etichetta del flaconcino.

Ispezioni il liquido contenuto nel flaconcino, senza agitare.

Non usi il flaconcino se:

- è stata superata la data di scadenza
- il colore è alterato, se è torbido o contiene particelle. Il liquido di CRYSVITA deve essere da limpido a leggermente opalescente, da incolore a marroncino-giallastro.



Posizioni tutti i materiali necessari su una superficie piana e pulita. Per ogni iniezione saranno necessari:

- A. Flaconcino di CRYSVITA per l'iniezione
- B. Una siringa con stantuffo
- C. Un ago da siringa grande per prelevare CRYSVITA
- D. Un ago da siringa piccolo per iniettare CRYSVITA
- E. Fazzolettini imbevuti di alcol
- F. Contenitore per oggetti taglienti
- G. Cerotto (se richiesto)
- H. Garza o batuffolo di cotone

Se non ha questi materiali, contatti l'operatore sanitario.

L'operatore sanitario le spiegherà l'uso dei diversi aghi.

L'**ago grande** serve per prelevare CRYSVITA dal flaconcino.

L'**ago piccolo** serve per iniettare CRYSVITA.

Se ha dubbi consulti l'operatore sanitario prima dell'uso.

Non utilizzi materiali con pezzi mancanti o che risultano danneggiati in qualche modo.

Non rimuova il cappuccio da un ago fino a quando non è pronto a utilizzarlo.

Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone prima di passare alla Fase 2.

Fase 2. Prelevare CRYSVITA e preparare l'iniezione

Tolga la capsula di chiusura che sigilla il flaconcino in modo da esporre il tappo di gomma.

Pulisca il tappo di gomma con un fazzolettino imbevuto di alcol e lo lasci asciugare. Non tocchi il tappo di gomma dopo averlo pulito.



Scelga l'ago **grande** e lo estraiga dalla confezione sterile, ma senza rimuovere il cappuccio che lo copre.

Per applicarlo alla siringa, tenga l'ago **grande** per il cappuccio protettivo con una mano e il corpo della siringa con l'altra.

In base ai materiali che le sono stati forniti

- dovrà spingere l'ago sulla siringa ruotandolo in senso orario per stringerlo bene;
- **oppure** spingere l'ago verso il basso fino a quando non è saldamente applicato.

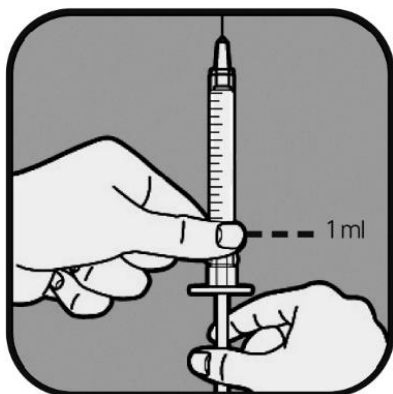
Non tocchi l'ago o l'estremità della siringa a cui è applicato.

Una volta che l'ago è saldamente applicato, impugn timer corpo della siringa tenendo l'ago rivolto verso l'alto.

Rimuova il cappuccio dall'ago tirandolo.

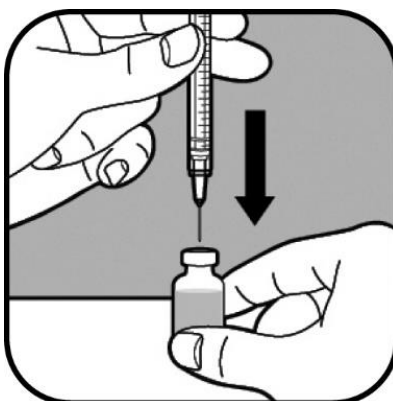
Non getti via il cappuccio dell'ago.

Dopo avere tolto il cappuccio, l'ago non deve essere toccato né venire a contatto con altre superfici. Non usi la siringa se la fa cadere dopo avere tolto il cappuccio o se l'ago appare danneggiato.



L'operatore sanitario le dirà la quantità di liquido da iniettare, che sarà di norma 1 mL per ogni iniezione. L'operatore sanitario le mostrerà quale tacca di misura utilizzare se deve iniettare meno di 1 mL. Usi sempre la tacca corrispondente alla sua dose. Se ha dubbi consulti l'operatore sanitario prima dell'uso.

Tiri indietro lo stantuffo della siringa fino a quando l'estremità è allineata alla tacca corrispondente alla sua dose. In questo modo, la siringa si riempie d'aria.

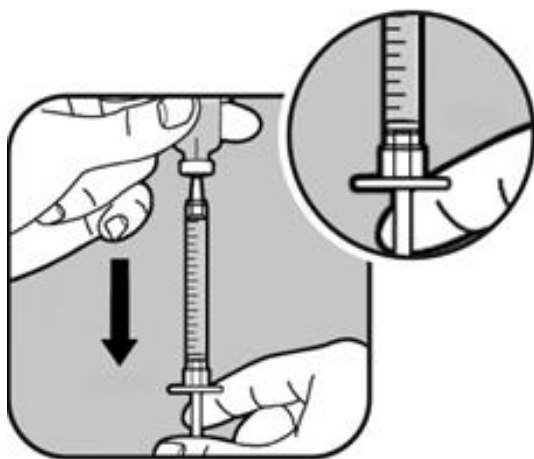


Posizioni il flaconcino su una superficie piana. Lentamente, inserisca l'ago grande nel flaconcino attraverso il tappo di gomma. Eviti che la punta dell'ago venga a contatto con il liquido nel flaconcino. Se la punta dell'ago viene a contatto con il liquido, ritragga lentamente l'ago fino a quando non tocca più il liquido.

Spinga lentamente lo stantuffo nella siringa. In questo modo l'aria viene immessa dalla siringa nel flaconcino.



Capovolga il flaconcino mantenendo l'ago al suo interno. Si assicuri che la punta dell'ago sia sul fondo del liquido.



Lentamente, tiri indietro lo stantuffo per riempire la siringa fino a quando l'estremità dello stantuffo è allineata alla tacca corrispondente alla sua dose. Tenga sempre la punta dell'ago nel liquido.



Controlli la presenza di bolle d'aria nel liquido contenuto nella siringa.

Se nota delle bolle,

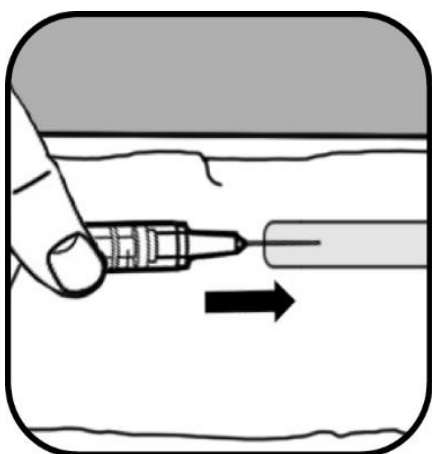
- tenga la siringa verticalmente con l'ago sempre all'interno del flaconcino,
- con il dito picchietti delicatamente il corpo della siringa per spostare le bolle d'aria,
- quando le bolle d'aria si trovano in alto, spinga lentamente lo stantuffo per espellerle.

Controlli nuovamente la dose rispetto alle tacche sulla siringa.

Se necessario, prelevi ancora un po' di liquido per arrivare alla tacca corrispondente alla sua dose.

Ricontrolli l'eventuale presenza di bolle e ripeta la procedura, se necessario.

Quando non ci sono più bolle nella siringa, estraiga la siringa con l'ago dal flaconcino tirando verso il basso.



Rimuova l'ago grande dalla siringa.

- Per farlo, prenda il cappuccio dell'ago grande e lo posizioni su una superficie piana.
- Con una mano, infili l'ago grande nel cappuccio facendolo scorrere fino a coprirlo senza usare l'altra mano per evitare lesioni. Poi con l'altra mano fissi il cappuccio facendolo scattare in posizione.
- A seconda dei materiali di cui dispone, dovrà:
 - ruotare in senso antiorario l'ago grande con il cappuccio applicato per estrarlo dalla siringa
 - oppure estrarre direttamente dalla siringa l'ago grande con il cappuccio applicato e metterlo nel contenitore per oggetti taglienti.

Sceglia l'ago **piccolo** e lo estragga dalla confezione sterile, ma senza rimuovere il cappuccio che lo copre.

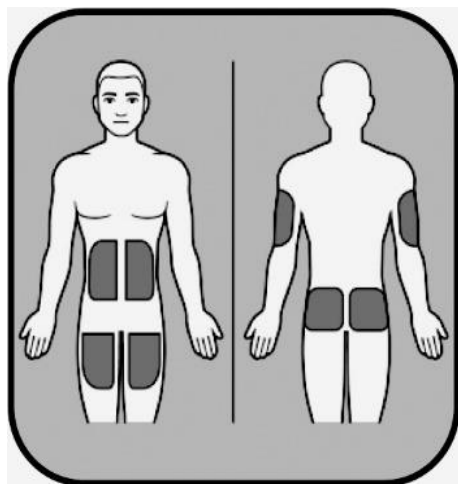
Per applicarlo alla siringa, tenga l'ago **piccolo** per il cappuccio protettivo con una mano e il corpo della siringa con l'altra mano.

In base ai materiali che le sono stati forniti

- dovrà spingere l'ago sulla siringa ruotandolo in senso orario fino a quando non è saldo
- **oppure** spingere l'ago verso il basso fino a quando non è saldamente applicato.

Non tocchi l'ago o l'estremità della siringa a cui è applicato.

Fase 3. Preparare il sito di iniezione



L'iniezione deve essere praticata nello strato di grasso appena sotto la pelle. Dovrà scegliere un sito di iniezione. Se esegue l'auto-iniezione le zone adatte sono:

- addome e parte superiore delle cosce

Se effettua l'iniezione a qualcun altro, le zone adatte sono:

- addome, parte superiore delle cosce, zona esterna della parte superiore delle braccia, glutei

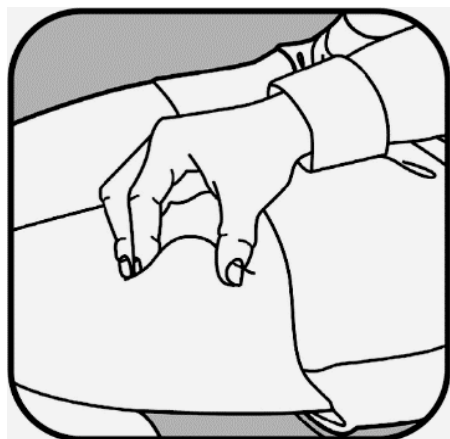
Non iniettare:

- in una zona che presenta infiammazione, rossore o lividi o dove la pelle presenta lesioni
- in una zona in cui vi sono smagliature o cicatrici (incluse ustioni)
- direttamente in un neo, o nella zona intorno a un neo

Se effettua più di un'iniezione, scelga un sito diverso per ogni iniezione. Disinfetti ogni sito di iniezione con un nuovo batuffolo imbevuto di alcol e lasci asciugare la pelle.

CRYSVITA deve essere iniettato nella pelle asciutta e pulita.

Fase 4. Iniettare CRYSVITA



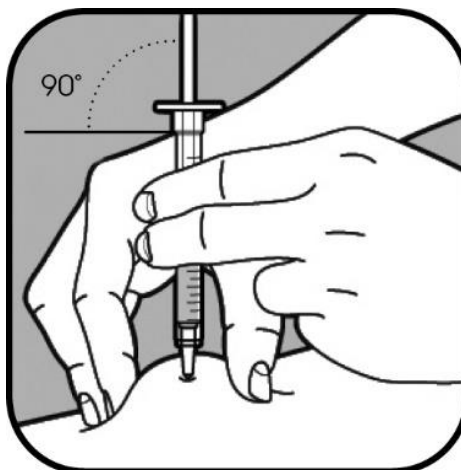
Rimuova il cappuccio dell'ago piccolo tirandolo.

Stringa saldamente la pelle tra il pollice e le dita, creando una zona di circa 5 cm di grandezza.

Tenga la siringa tra il pollice e l'indice della mano dominante.

L'ago deve essere inserito nella pelle a un angolo di 45° o di 90°.

L'operatore sanitario le mostrerà quale angolo utilizzare.



Usi un movimento rapido, come per lanciare una freccetta, per inserire l'ago nella pelle che tiene tra le dita.

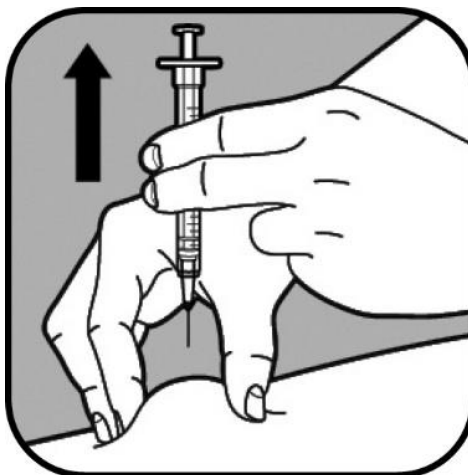
Non spinga lo stantuffo quando inserisce l'ago.



Quando l'ago è inserito non lo muova.

Continui a tenere la pelle tra le dita.

Spinga lentamente lo stantuffo nella siringa, per un massimo di 30 secondi, fino svuotare la siringa.



Dopo avere somministrato la dose completa, concluda l'iniezione estraendo delicatamente la siringa.

Lasci andare la pelle tra le dita.

Prema un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione per alcuni secondi per interrompere il sanguinamento. Applichi un cerotto se necessario.

Non massaggi il sito di iniezione.

Per evitare lesioni, non rimetta il cappuccio sull'ago piccolo. Getti l'ago privo di cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.

Fase 5. Dopo ogni iniezione

Getti gli aghi usati, i relativi cappucci e le siringhe nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti; i flaconcini devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Non getti aghi o siringhe nei rifiuti domestici.

Non conservi i flaconcini con il medicinale residuo per uso futuro e non li dia ad altre persone.

Quando il contenitore per oggetti taglienti è quasi pieno, segua le linee guida locali per richiedere un altro contenitore e per smaltirlo correttamente.

Promemoria: se effettua più di un'iniezione, ripeta le Fasi da 2 a 5 per ogni iniezione.

Usi nuovi materiali per ogni iniezione.

Annoti la data dell'iniezione e tutte le zone in cui ha praticato l'iniezione, in modo da usare un sito diverso per l'iniezione successiva.

Un video che mostra come preparare ed effettuare l'iniezione è disponibile al link seguente:

www.myinject.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

burosumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è CRYSVITA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare CRYSVITA
3. Come usare CRYSVITA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CRYSVITA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è CRYSVITA e a cosa serve

Cos'è CRYSVITA

CRYSVITA contiene il principio attivo burosumab, un tipo di medicinale noto come anticorpo monoclonale umano.

A cosa serve CRYSVITA

CRYSVITA è usato per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH). È impiegato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni, e negli adulti.

CRYSVITA è usato per il trattamento dell'osteomalacia oncogenica, ossia indotta da tumore (TIO), nei casi in cui non è possibile asportare con successo o individuare il tumore che causa questa condizione, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni e negli adulti.

Cos'è l'ipofosfatemia X-linked (XLH)

L'ipofosfatemia X-linked (XLH) è una malattia genetica.

- Le persone affette da XLH hanno livelli più elevati di un ormone chiamato fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23).
- L'FGF23 riduce la quantità di fosfato nel sangue.
- Il basso livello di fosfato può provocare:
 - un indurimento delle ossa non adeguato e, in bambini e adolescenti, una crescita delle ossa non adeguata
 - dolore e rigidità nelle ossa e nelle articolazioni.

Cos'è l'osteomalacia oncogenica (TIO)

- Le persone affette da TIO hanno livelli più elevati di un ormone chiamato FGF23, prodotto da alcuni tipi di tumore.
- L'FGF23 riduce la quantità di fosfato nel sangue.
- Il basso livello di fosfato può provocare rammollimento delle ossa, debolezza muscolare, stanchezza, dolore alle ossa e fratture.

Come agisce CRYSVITA

CRYSVITA si lega all'FGF23 nel sangue, impedendo l'azione di questo ormone, e aumenta la quantità di fosfato nel sangue, in modo da consentire il raggiungimento di livelli normali.

2. Cosa deve sapere prima di usare CRYSVITA

Non usi CRYSVITA

- se è allergico a burosumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta assumendo integratori di fosfato o alcuni integratori di vitamina D (che contengono la cosiddetta vitamina D attiva, ad es. calcitriolo)
- se ha già un alto livello di fosfato nel sangue ("iperfosfatemia")
- se ha una malattia renale grave o insufficienza renale.

Reazioni allergiche

Smetta di prendere CRYSVITA e contatti il medico immediatamente se compare uno dei seguenti effetti indesiderati, perché potrebbe essere segno di una reazione allergica:

- eruzione cutanea e prurito in tutto il corpo
- gonfiore intenso di palpebre, bocca o labbra (angioedema)
- fiato corto
- battito cardiaco rapido
- sudorazione.

Se rientra in uno dei casi sopra elencati, non prenda CRYSVITA. Se ha dubbi si rivolga al medico prima di usare CRYSVITA.

Avvertenze e precauzioni

Reazioni cutanee

Possono comparire reazioni cutanee nel sito in cui viene praticata l'iniezione; vedere paragrafo 4 per ulteriori informazioni. Se queste reazioni sono intense, informi il medico.

Analisi e controlli

Il medico controllerà i livelli di fosfato e di calcio nel sangue e nelle urine e potrà eseguire inoltre un'ecografia renale prima e durante il trattamento, al fine di ridurre il rischio di iperfosfatemia (eccesso di fosfato nel sangue), ipercalcemia (eccesso di calcio nel sangue) e mineralizzazione ectopica (accumulo di calcio in tessuti come i reni). Anche il livello sierico di ormone paratiroideo sarà controllato prima e durante il trattamento, al fine di ridurre il rischio di iperparatiroidismo (eccesso di ormone paratiroideo nel sangue).

Bambini di età inferiore a 1 anno

CRYSVITA non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 1 anno, perché la sicurezza e gli effetti del medicinale non sono stati studiati in questa fascia d'età.

Appunti riguardanti il trattamento

Se si autosomministra il farmaco o lo somministra a suo figlio, deve prendere nota dei seguenti dati: data di somministrazione, nome del farmaco e numero di lotto (che è indicato sulla confezione dopo Lotto). Conservi questi appunti in un posto sicuro. In caso di dubbi, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Altri medicinali e CRYSVITA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda CRYSVITA e informi il medico se sta assumendo:

- integratori di fosfato
- determinati integratori di vitamina D (che contengono la cosiddetta vitamina D attiva, ad es. calcitriolo). Esistono alcuni integratori di vitamina D che lei può continuare o iniziare a usare; il medico le indicherà quali sono.

Consulti il medico prima di prendere CRYSVITA:

- se sta assumendo medicinali che agiscono allo stesso modo del calcio nell'organismo ("calcimimetici"). Il medico potrebbe monitorare i livelli di calcio più attentamente.
- se è affetto da TIO e sta per ricevere un trattamento per il tumore sottostante (radioterapia o asportazione chirurgica). In questo caso, il trattamento con CRYSVITA sarà iniziato solo dopo il trattamento del tumore sottostante e se i livelli di fosfato sierico sono bassi.
- se ha problemi relativi alle ghiandole paratiroidi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale, perché non sono noti gli effetti di CRYSVITA sul bambino.

CRYSVITA non è raccomandato durante la gravidanza.

Se è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace (controllo delle nascite) durante il trattamento con CRYSVITA e per almeno 14 settimane dopo la sua ultima dose. Ne parli con il medico.

È noto che gli anticorpi monoclonali come CRYSVITA passano nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, ma dopo questo primo periodo CRYSVITA potrebbe essere utilizzato. Parli con il medico in merito all'uso di CRYSVITA durante l'allattamento affinché possa aiutarla a decidere se deve interrompere l'allattamento o l'uso di CRYSVITA.

Guida di veicoli e utilizzo di biciclette e macchinari

È possibile che lei o il suo bambino accusi capogiri mentre è in trattamento con CRYSVITA. In tal caso alcune attività potrebbero essere pericolose come guidare veicoli, utilizzare strumenti o macchinari, andare in bicicletta, a cavallo o arrampicarsi sugli alberi.

CRYSVITA contiene sorbitolo

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile in siringa preimpilata: questo medicinale contiene 15,30 mg di sorbitolo per siringa preimpilata.

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preimpilata: questo medicinale contiene 30,61 mg di sorbitolo per siringa preimpilata.

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile in siringa preimpilata: questo medicinale contiene 45,91 mg di sorbitolo per siringa preimpilata.

Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il suo bambino) soffre di intolleranza ad alcuni zuccheri o se a lei (o al suo bambino) è stata diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una malattia genetica rara in seguito alla quale un soggetto non è in grado di demolire il fruttosio, parli con il medico prima di prendere (o di somministrare a suo figlio) questo medicinale.

CRYSVITA contiene polisorbato

CRYSVITA 10 mg soluzione iniettabile in siringa preimpilata: questo medicinale contiene 0,165 mg di polisorbato 80 per ciascuna siringa preimpilata, equivalente a 0,5 mg/mL.

CRYSVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preimpilata: questo medicinale contiene 0,335 mg di polisorbato 80 per ciascuna siringa preimpilata, equivalente a 0,5 mg/mL.

CRYSVITA 30 mg soluzione iniettabile in siringa preimpilata: questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ciascuna siringa preimpilata, equivalente a 0,5 mg/mL.

I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o suo figlio soffre di qualsiasi allergia nota.

3. Come usare CRYSVITA

CRYSVITA deve essere somministrato mediante iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo) nella parte superiore del braccio, nell'addome, nei glutei o nella coscia. Questo medicinale può esserle somministrato da un operatore sanitario o, in alternativa, il medico può raccomandare che sia lei o una persona che la assiste a eseguire l'iniezione di CRYSVITA. Se le viene suggerito di eseguire autonomamente l'iniezione, un operatore sanitario le fornirà istruzioni per mostrare a lei o alla persona che la assiste il modo corretto di usare CRYSVITA prima della prima auto-iniezione.

La prima auto-iniezione dopo l'inizio del trattamento o dopo una modifica della dose deve essere eseguita in presenza di un operatore sanitario. Una sezione di "Istruzioni per l'Uso" dettagliate per l'utilizzo della siringa preriempita è riportata alla fine di questo foglio illustrativo. Segua queste istruzioni con attenzione quando esegue l'iniezione di CRYSVITA per sé o per il suo bambino.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, dell'infermiere o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Quantità di CRYSVITA necessaria

La dose si basa sul peso corporeo. Il medico stabilirà la dose giusta per lei.

Dose per XLH e TIO

La dose di CRYSVITA dovrà essere iniettata:

- ogni due settimane nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni
- ogni quattro settimane negli adulti.

Il medico eseguirà controlli per assicurarsi che lei riceva la dose giusta e potrà modificare la dose o la frequenza di somministrazione se necessario.

Dose massima per pazienti affetti da XLH

La dose massima che riceverà per il trattamento dell'XLH è 90 mg.

Dose massima per pazienti affetti da TIO

La dose massima che riceverà per il trattamento del TIO

- per i bambini di età compresa tra 1 e 12 anni è 90 mg
- per gli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni e per gli adulti è 180 mg.

Pazienti affetti da TIO

Se è affetto da TIO e necessita di un trattamento per il tumore sottostante (radioterapia o asportazione chirurgica), il medico interromperà il trattamento con CRYSVITA. Una volta completato il trattamento del tumore, il medico eseguirà i controlli dei livelli di fosfato sierico e riprenderà il trattamento con CRYSVITA se tali livelli sono bassi.

Se ha ricevuto più CRYSVITA di quanto deve

Se ritiene che le sia stata somministrata una quantità eccessiva di CRYSVITA, informi immediatamente il medico.

Se salta una dose di CRYSVITA

Se viene saltata una dose, consulti immediatamente il medico. La dose saltata deve essere somministrata non appena possibile e il medico riorganizzerà le dosi future di conseguenza.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti affetti da XLH

Molto comune (può interessare più di 1 bambino e adolescente su 10)

- Ascesso (infezione) del dente
- Tosse
- Mal di testa
- Capogiro
- Vomito
- Nausea
- Diarrea
- Stitichezza
- Carie dentaria
- Eruzione cutanea
- Dolore ai muscoli (mialgia) e alle mani e ai piedi
- Reazioni nel sito in cui è stata praticata l'iniezione, che possono comprendere:
 - arrossamento o eruzione cutanea
 - dolore o prurito
 - gonfiore
 - sanguinamento o lividiQueste reazioni nel sito di iniezione sono di solito lievi e si verificano entro un giorno dall'iniezione; in genere migliorano in circa 1-3 giorni.
- Febbre
- Basso livello di vitamina D nel sangue

Comune (può interessare fino a 1 bambino/adolescente su 10)

- Orticaria
- Aumento dell'ormone paratiroideo nel sangue

Non comune (può interessare fino a 1 bambino/adolescente su 100)

- Livelli elevati di calcio nel sangue

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Livelli elevati di calcio nelle urine
- Aumento del fosfato o livelli elevati di ormone paratiroideo nel sangue

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti affetti da TIO

Non sono noti gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti poiché non sono stati effettuati studi clinici.

Effetti indesiderati negli adulti affetti da XLH e TIO

Molto comune (può interessare più di 1 adulto su 10)

- Ascesso (infezione) del dente
- Mal di testa
- Capogiro
- Sindrome delle gambe senza riposo (desiderio irresistibile di muovere le gambe per far cessare dolore, fastidio o sensazioni strane alle gambe soprattutto prima di dormire o durante la notte)
- Stitichezza
- Dolore alla schiena
- Spasmo muscolare

- Reazioni nel punto in cui è stata eseguita l'iniezione, che possono comprendere dolore o gonfiore
- Bassi livelli di vitamina D nel sangue

Comune (può interessare fino a 1 adulto su 10)

- Aumento o livelli elevati di ormone paratiroideo nel sangue
- Livelli elevati di calcio nel sangue o nelle urine
- Eruzione cutanea
- Orticaria
- Aumento del fosfato nel sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare CRYSVITA

Conservi CRYSVITA fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi CRYSVITA dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi CRYSVITA se contiene particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

In caso di auto-iniezione, consulti la Fase 4 delle "Istruzioni per l'Uso" alla fine del foglio illustrativo per le istruzioni sullo smaltimento dei medicinali inutilizzati e dei materiali forniti.

Per qualsiasi domanda su come eliminare i medicinali che non utilizza più, si rivolga all'operatore sanitario o al farmacista.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene CRYSVITA

Il principio attivo è burosumab.

Siringa preriempita da 10 mg:

Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di burosumab in 0,33 mL di soluzione.

Siringa preriempita da 20 mg:

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di burosumab in 0,67 mL di soluzione.

Siringa preriempita da 30 mg:

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di burosumab in 1 mL di soluzione.

Gli altri componenti sono L-istidina, D-sorbitolo (E 420), polisorbato 80 (E 433), L-metionina, acido cloridrico 10%, e acqua per preparazioni iniettabili. (Vedere "CRYSVITA contiene sorbitolo" al paragrafo 2 per ulteriori informazioni).

Descrizione dell'aspetto di CRYSVITA e contenuto della confezione

CRYSVITA è fornito in soluzione iniettabile da limpida a leggermente opalescente, da incolore a marroncino-giallastro, in una siringa preriempita. Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita.

I diversi dosaggi del medicinale possono essere identificati dai diversi colori del corpo dello stantuffo: 10 mg (blu), 20 mg (rosso) e 30 mg (verde).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ISTRUZIONI PER L'USO

Le seguenti Istruzioni per l'Uso sono destinate:

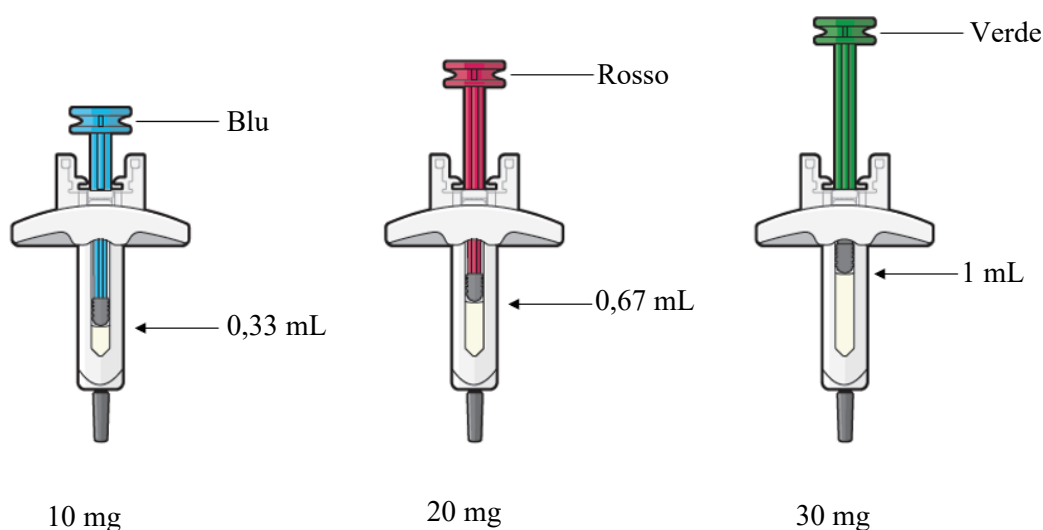
- all'autosomministrazione
- alla somministrazione da parte di una persona che assiste il paziente o di un operatore sanitario

Legga attentamente queste Istruzioni per l'Uso prima di utilizzare CRYSVITA:

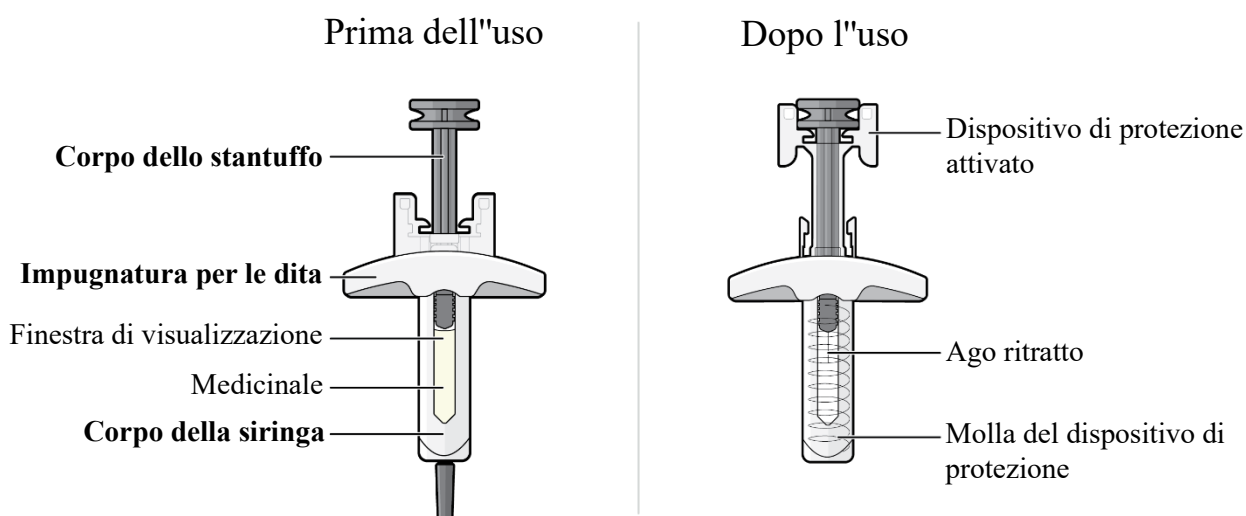
- Somministri questo medicinale a sé stesso o ad altri solo se il suo medico le ha detto di farlo.
- Deve somministrare questo medicinale a sé stesso o ad altri solo dopo che avrà ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione. La prima auto-iniezione dopo l'inizio del trattamento o dopo una modifica della dose deve essere eseguita in presenza di un medico, farmacista o infermiere (operatore sanitario).
- Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni dell'operatore sanitario. Se ha dubbi si rivolga all'operatore sanitario.
- Il medico le prescriverà la dose corretta, misurata in milligrammi (mg).
- L'operatore sanitario le dirà la quantità di CRYSVITA da somministrare per sé o per altri. È possibile che per ottenere la dose corretta sia necessaria più di una siringa preriempita.
- Se l'operatore sanitario le dice che è necessaria più di un'iniezione per somministrare la dose richiesta, per ogni iniezione deve ripetere le Fasi da 2 a 4 illustrate qui di seguito.
- Usi materiali nuovi per ogni iniezione.
- Ogni siringa preriempita è solo monouso. Usi sempre una siringa preriempita di CRYSVITA nuova per ogni iniezione; vedere la fase 4 per le modalità di smaltimento delle siringhe usate e degli altri materiali.
- Se possibile, scelga una zona diversa del corpo per ogni iniezione
- Quando CRYSVITA viene somministrato a un bambino piccolo, può essere utile la presenza di un'altra persona per fornire assistenza.
- Non usi CRYSVITA in caso di allergia a uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale. Interrompa l'uso di CRYSVITA se ha una reazione allergica durante o dopo l'iniezione e contatti immediatamente l'operatore sanitario. Per maggiori informazioni, consulti il paragrafo 2 del foglio illustrativo.

CRYSVITA è disponibile in siringa preriempita di tre diversi dosaggi: 10 mg (blu), 20 mg (rosso) e 30 mg (verde). La quantità di liquido nelle siringhe preriempite varia a seconda del dosaggio. Le siringhe che le saranno fornite dipendono dalla dose prescritta.

Queste istruzioni valgono per tutti i tre dosaggi.



Le parti della siringa preriempita di CRYSVITA sono raffigurate di seguito:



Fase 1. Raccogliere e ispezionare i materiali forniti

CRYSVITA deve essere conservato in frigorifero prima dell'uso. Se deve somministrare CRYSVITA a sé stesso o ad altri, estraiga CRYSVITA dal frigorifero ma lo tenga nella confezione. Appoggi la confezione su una superficie piana e pulita.

Osservi le confezioni di CRYSVITA per controllare il dosaggio di ogni siringa preriempita che le è stata fornita.

Verifichi di avere il numero corretto di siringhe e i corretti dosaggi di ciascuna siringa preriempita corrispondenti alla dose in milligrammi (mg), come consigliato dall'operatore sanitario.

Se ha dubbi consulti l'operatore sanitario.

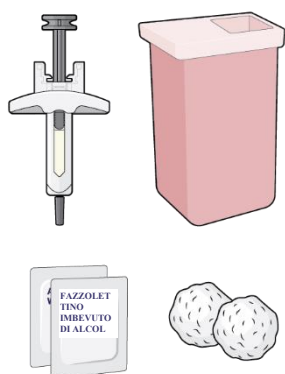
Lasci che la confezione della siringa preriempita si riscaldi a temperatura ambiente **per 45 minuti**.

Non riscaldi la siringa preriempita in altro modo, ad esempio con acqua calda o in un forno a microonde. **Non** esponga la siringa preriempita alla luce diretta del sole.

Dopo 45 minuti, apra la confezione di cartone ed estraiga il vassoio di plastica. Prenda delicatamente la siringa preriempita tenendola per il corpo e la estraiga dal vassoio.

Non sollevi la siringa tenendola dal corpo dello stantuffo o dal cappuccio dell'ago.

Non tocchi il corpo dello stantuffo e non rimuova il cappuccio dell'ago fino a quando non è pronto a utilizzarli.



Posizioni tutti i materiali necessari su una superficie piana e pulita. Per ogni iniezione saranno necessari:

- Siringa preriempita di CRYSVITA
- Fazzoletti imbevuti di alcol
- Contenitore per oggetti taglienti
- Garza o batuffolo di cotone

Se non ha questi materiali, contatti l'operatore sanitario.

Non usi la siringa preriempita se il cappuccio dell'ago è mancante o non è saldamente applicato.
Non usi la siringa preriempita se è incrinata o rotta in qualche modo.

Prenda nota dei seguenti dati: data di somministrazione, nome del medicinale e numero di lotto (che è indicato sulla confezione dopo Lotto). Conservi questi appunti in un posto sicuro.

Controlli il dosaggio sull'etichetta di ogni siringa preriempita.

Controlli la data di scadenza (indicata dopo Scad.) sull'etichetta di ogni siringa preriempita.

Non usi la siringa preriempita se è stata superata la data di scadenza

Ispezioni il liquido contenuto nella siringa preriempita, senza agitare.

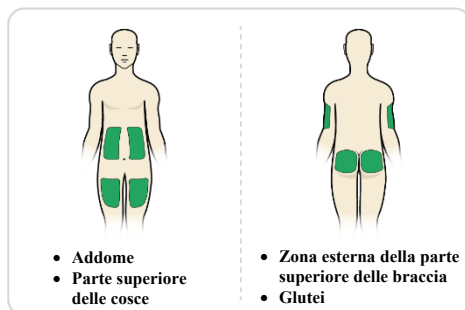
Il liquido di CRYSVITA deve essere da limpido a leggermente opalescente, da incolore a marroncino-giallastro.

Nota: è normale che il medicinale presenti delle bolle d'aria. Le bolle d'aria non sono pericolose per lei né influiscono sulla dose.

Non usi la siringa preriempita se il liquido presenta alterazioni del colore, è torbido o contiene particelle.

Si lavi le mani accuratamente con acqua e sapone prima di passare alla Fase 2.

Fase 2. Preparare il sito di iniezione



L'iniezione deve essere praticata nello strato di grasso appena sotto la pelle. Dovrà scegliere un sito di iniezione. Se esegue l'auto-iniezione le zone adatte sono:

- addome, parte superiore delle cosce

Se effettua l'iniezione a qualcun altro le zone adatte sono:

- addome, parte superiore delle cosce, zona esterna della parte superiore delle braccia, glutei

Non iniettare:

- in una zona che presenta infiammazione, rossore o lividi o dove la pelle presenta lesioni
- in una zona in cui vi sono smagliature o cicatrici (incluse ustioni)
- direttamente in un neo, o nella zona intorno a un neo



Pulisca il sito di iniezione con un fazzoletto imbevuto di alcol e lo lasci asciugare all'aria.

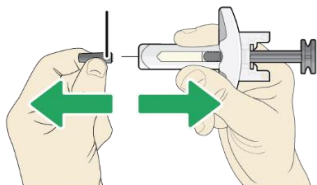
Non tocchi e non soffi sul sito di iniezione pulito.

Se effettua più di un'iniezione, scelga un **sito diverso** per ogni iniezione. Disinfetti ogni sito di iniezione con un nuovo batuffolo imbevuto di alcol e lasci asciugare la pelle all'aria.

CRYSVITA deve essere iniettato nella pelle asciutta e pulita.

Fase 3. Iniettare CRYSVITA

Cappuccio dell'ago



Tenga il **corpo della siringa** con una mano e con il **cappuccio dell'ago rivolto lontano da lei**.

Rimuova il **cappuccio dell'ago tirandolo** con l'altra mano.

Non ruoti il cappuccio dell'ago.

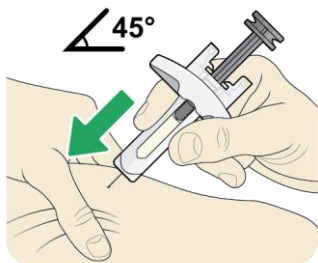
Getti il cappuccio dell'ago in un contenitore per oggetti taglienti approvato.

- **Non** tocchi l'ago o il corpo dello stantuffo.
- **Non** lasci che l'ago tocchi alcuna superficie una volta tolto il cappuccio.
- **Non** usi la siringa se la fa cadere dopo avere tolto il cappuccio o se l'ago appare danneggiato.

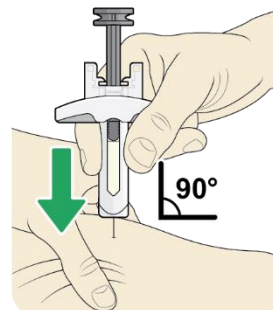
Sito di iniezione



Senza toccare il sito di iniezione pulito, stringa saldamente la pelle circostante tra il pollice e le dita, creando una zona di circa 5 cm di grandezza.



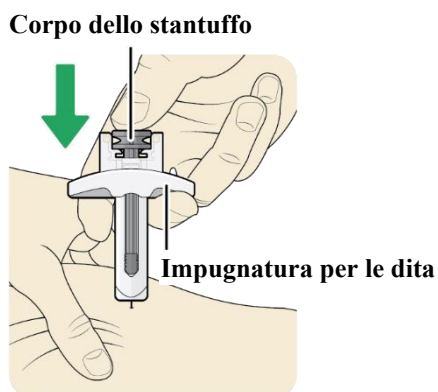
OPPURE



Tenga la siringa tra il pollice e l'indice della mano dominante.
L'ago deve essere inserito nella pelle a **un angolo di 45° o di 90°**.
L'operatore sanitario le indicherà quale angolo utilizzare.

Usi un movimento rapido, come per lanciare una freccetta, per inserire l'ago nella pelle che tiene tra le dita.

Non spinga lo stantuffo quando inserisce l'ago.



Quando l'ago è inserito non lo muova.

Continui a tenere la pelle tra le dita. Affferri l'**impugnatura per le dita** con una mano e **prema lentamente e continuamente** il **corpo dello stantuffo** fino a quando la siringa è vuota.

Non rimuova ancora l'ago.

Dopo avere somministrato la dose completa, **tenga la siringa allo stesso angolo dell'iniezione** ed estragga delicatamente la siringa.

Non inclini la siringa quando la estrae.

Non massaggi il sito di iniezione.

Lasci andare la pelle che teneva tra le dita.



Rilasci il corpo dello stantuffo. Il dispositivo di protezione si attiva e copre l'ago.

Per evitare lesioni, **non** rimetta il cappuccio sull'ago.

Non tocchi l'ago eventualmente esposto.

In caso di sanguinamento, prema un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione per alcuni secondi.

Fase 4. Dopo ogni iniezione

Getti i cappucci e le siringhe usati nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.

Non getti le siringhe nei rifiuti domestici.

Quando il contenitore per oggetti taglienti è quasi pieno, segua le linee guida locali per richiedere un altro contenitore e per smaltirlo correttamente.

Promemoria: se effettua più di un'iniezione, ripeta le Fasi da 2 a 4 per ogni iniezione.
Usi nuovi materiali per ogni iniezione.

Annoti la data dell'iniezione e tutte le zone in cui ha praticato l'iniezione, in modo da usare, se possibile, un sito diverso per l'iniezione successiva.