

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRYSVITA 10 mg roztwór do wstrzykiwań

CRYSVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań

CRYSVITA 30 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

CRYSVITA 10 mg roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 10 mg burosumabu w 1 ml roztworu.

CRYSVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 20 mg burosumabu w 1 ml roztworu.

CRYSVITA 30 mg roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 30 mg burosumabu w 1 ml roztworu.

Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23*, FGF23). Wytwarza się je metodami inżynierii genetycznej z wykorzystaniem hodowli linii komórkowej wywodzącej się z komórek jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 45,91 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (iniekcje).

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladobrazowego lub bladożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CRYSVITA jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphataemia*, XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych.

Produkt leczniczy CRYSVITA jest wskazany do stosowania w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z czynnikiem FGF23 w onkogenicznej osteomalacji związanej z fosfaturowymi guzami mezenchymalnymi, których nie można poddać leczniczej resekcji albo zlokalizować, u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z metabolicznymi chorobami kości.

Dawkowanie

Należy przerwać stosowanie doustnych fosforanów i aktywnych analogów witaminy D (np. kalcytriolu) 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia. Można rozpocząć lub kontynuować zastępowanie lub uzupełnianie witaminy D (w postaci nieaktywnej) zgodnie z lokalnymi wytycznymi, jednocześnie monitorując stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. W chwili rozpoczęcia leczenia stężenie fosforanów w surowicy na czczo powinno być poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku (patrz punkt 4.3).

Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH)

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z XLH w wieku od 1 roku do 17 lat

Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.

Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem burosumabu należy oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 2 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy również oznaczać 4 tygodnie po każdym dostosowaniu dawki. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo mieści się w zakresie prawidłowym, odpowiednim dla wieku, nie należy zmieniać stosowanej dawki.

Zwiększanie dawki

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo jest poniżej dolnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, można stopniowo zwiększać dawkę o 0,4 mg/kg mc. do uzyskania maksymalnej dawki 2,0 mg/kg mc. (dawka maksymalna: 90 mg). Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczać 2 tygodnie po dostosowaniu dawki. Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie.

Zmniejszanie dawki

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo jest powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy na czczo w ciągu 2 tygodni. Dla ponownego rozpoczęcia stosowania burosumabu w dawce wynoszącej połowę wcześniejszej stosowanej dawki, zaokrąglonej w sposób opisany powyżej, niezbędne jest, aby stężenie fosforanów w surowicy na czczo u pacjenta miało wartość poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku.

Zmiana dawki w wieku 18 lat

Dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat należy leczyć z zastosowaniem powyższych wytycznych dawkowania. W wieku 18 lat u pacjenta należy zmienić dawkę i schemat dawkowania na stosowane u osób dorosłych, zgodnie z poniższym opisem.

Dawkowanie u osób dorosłych z XLH

Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych to 1,0 mg/kg masy ciała, zaokrąglane do najbliższej wielokrotności 10 mg do maksymalnej dawki 90 mg, podawane co 4 tygodnie.

Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem burosumabu należy oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczać 2 tygodnie po poprzedniej dawce burosumabu. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy mieści się w granicach normy, należy kontynuować podawanie tej samej dawki.

Zmniejszanie dawki

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy w ciągu 2 tygodni. Przed ponownym włączeniem burosumabu stężenie fosforanów w surowicy pacjenta musi być poniżej dolnej granicy normy. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy pierwotnie stosowanej dawki początkowej do maksymalnej dawki 40 mg, z dawkowaniem co 4 tygodnie. Stężenie fosforanów w surowicy należy ponownie oznaczyć 2 tygodnie po dowolnej zmianie dawkowania.

Osteomalacja onkogeniczna (ang. *tumour-induced osteomalacia*, TIO)

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z TIO w wieku od 1 roku do 17 lat określono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u dzieci z TIO w wieku od 1 roku do 12 lat

Zalecana dawka początkowa u dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat to 0,4 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.

Zwiększanie dawki

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest poniżej dolnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, dawkę można stopniowo zwiększać. Dawkę należy początkowo zwiększyć o 0,6 mg/kg, a następnie, zależnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie, stopniowo zwiększać o 0,5 mg/kg (do uzyskania maksymalnej dawki 2,0 mg/kg), zaokrąglając jak powyżej do maksymalnej dawki 90 mg co 2 tygodnie. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczyć 2 tygodnie po dostosowaniu dawki. Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie.

Dawkowanie u młodzieży z TIO w wieku od 13 do 17 lat

Zalecana dawka początkowa u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat to 0,3 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 180 mg.

Zwiększanie dawki

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest poniżej dolnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, dawkę można stopniowo zwiększać. Dawkę należy początkowo zwiększyć o 0,3 mg/kg, a następnie, zależnie od odpowiedzi fosforanów w surowicy pacjenta na leczenie, stopniowo zwiększać o 0,2-0,5 mg/kg, zaokrąglając jak powyżej do maksymalnej dawki 2,0 mg/kg (maksymalna dawka 180 mg) co 2 tygodnie. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczyć 2 tygodnie po dostosowaniu dawki. Nie należy dostosowywać dawki burosumabu częściej niż co 4 tygodnie.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z TIO w wieku od 1 roku do 17 lat

Po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem burosumabu należy u wszystkich dzieci i młodzieży oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy również oznaczać 2 tygodnie po każdym dostosowaniu dawki. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy na czczo mieści się w zakresie prawidłowym, odpowiednim dla wieku, nie należy zmieniać stosowanej dawki.

Zmniejszanie dawki

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy na czczo w ciągu 2 tygodni. Leczenie burosumabem w dawce wynoszącej połowę wcześniej stosowanej dawki, zaokrąglonej w sposób opisany powyżej, można ponownie włączyć, gdy stężenie fosforanów w surowicy na czczo u pacjenta będzie poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczyć po 2 tygodniach od dostosowania dawki. Jeśli stężenie pozostaje poniżej prawidłowego zakresu odpowiedniego dla wieku po ponownym włączeniu leczenia, dawkę można odpowiednio dostosować.

Zmiana dawki w wieku 18 lat

W wieku 18 lat u pacjenta należy zmienić dawkę i schemat dawkowania na stosowane u osób dorosłych, zgodnie z poniższym opisem.

Dawkowanie u osób dorosłych z TIO

Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych to 0,3 mg/kg masy ciała, zaokrąglane do najbliższej wielokrotności 10 mg do maksymalnej dawki 90 mg, podawane co 4 tygodnie.

Po rozpoczęciu leczenia burosumabem należy oznaczać stężenie fosforanów w surowicy na czczo 2 tygodnie po każdej dawce przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie według potrzeb. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy mieści się w granicach normy, należy utrzymać tę samą dawkę.

Zwiększanie dawki

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest poniżej dolnej granicy normy, dawkę można stopniowo zwiększać. Dawkę należy początkowo zwiększyć o 0,3 mg/kg, a następnie, zależnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie, stopniowo zwiększać o 0,2-0,5 mg/kg do maksymalnej dawki 2,0 mg/kg (maksymalna dawka 180 mg) co 4 tygodnie. Stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczać 2 tygodnie po dostosowaniu dawki.

W przypadku pacjentów, u których stężenie fosforanów w surowicy nadal pozostaje poniżej dolnej granicy normy, pomimo podawania maksymalnej dawki co 4 tygodnie, poprzednią dawkę można podzielić i podawać co 2 tygodnie, zwiększając stopniowo według potrzeb, jak opisano powyżej, aż do maksymalnej dawki 2,0 mg/kg co 2 tygodnie (maksymalna dawka 180 mg).

Zmniejszanie dawki

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie oznaczyć stężenie fosforanów w surowicy na czczo w ciągu 2 tygodni. Przed ponownym włączeniem burosumabem stężenie fosforanów w surowicy pacjenta musi być poniżej dolnej granicy normy. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy wcześniej stosowanej dawki podawanej co 4 tygodnie. Stężenie fosforanów w surowicy należy ponownie oznaczyć 2 tygodnie po każdej zmianie dawkowania.

Jeśli stężenie pozostaje poniżej prawidłowego zakresu po ponownym włączeniu leczenia, dawkę można odpowiednio dostosować.

Przerwanie leczenia u dzieci, młodzieży i dorosłych z TIO

Jeśli pacjent jest poddawany leczeniu pierwotnego guza (tj. resekcji lub radioterapii), leczenie burosumabem należy przerwać.

Po zakończeniu leczenia guza pierwotnego należy przed ponownym rozpoczęciem leczenia burosumabem ponownie oznaczyć stężenie fosforanów w surowicy. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy pozostaje poniżej dolnej granicy normy, leczenie burosumabem należy wznowić z zastosowaniem pierwotnej dawki początkowej pacjenta. Należy postępować zgodnie z zalecanym schematem dostosowania dawki opisanym powyżej, aby utrzymać stężenie fosforanów w surowicy w prawidłowym zakresie odpowiednim dla wieku.

W przypadku wszystkich pacjentów z TIO leczenie należy przerwać, jeśli lekarz prowadzący uzna, że nie obserwuje się znaczącej poprawy biochemicznych lub klinicznych markerów odpowiedzi pomimo podania maksymalnej dawki.

Wszyscy pacjenci

Aby zmniejszyć ryzyko mineralizacji ektopowej, zaleca się dążenie do osiągnięcia stężenia fosforanów w surowicy na czczo mieszczącego się w dolnej części zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli jest to konieczne ze względów praktycznych, produkt leczniczy może być podany do 3 dni przed datą lub po dacie zaplanowanego leczenia. Jeśli pacjent pominie dawkę, należy jak najszybciej wznowić podawanie burosumabu w przepisanej dawce.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie prowadzono badań burosumabu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Burosumabu nie wolno podawać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH)

Nie określono w badaniach klinicznych bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności burosumabu u dzieci z XLH w wieku do jednego roku.

Osteomalacja onkogeniczna (TIO)

Nie określono w badaniach klinicznych bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności burosumabu u dzieci z TIO w wieku do jednego roku.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne dane na temat pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Burosumab należy wstrzykiwać w górną część ramienia, brzuch, pośladek lub udo.

Maksymalna objętość produktu leczniczego w pojedynczym wstrzyknięciu wynosi 1,5 ml. Jeśli w dniu podania dawki wymagane jest podanie objętości przekraczającej 1,5 ml, całkowita objętość produktu leczniczego musi zostać podzielona i podana co najmniej w dwóch różnych miejscach wstrzyknięcia. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i prowadzić szczegółową obserwację miejsca wstrzyknięcia w kierunku wystąpienia objawów możliwych reakcji (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca przygotowania burosumabu do podania, patrz punkt 6.6.

W przypadku niektórych pacjentów może być odpowiednie podawanie samodzielne lub przez opiekuna. Jeśli w najbliższej przyszłości nie są spodziewane zmiany dawki, produkt leczniczy może być podawany przez osobę, która została przeszkolona z technik wstrzykiwania. Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie pierwszej dawki po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki powinno zostać przeprowadzone pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Monitorowanie kliniczne pacjenta, w tym stężenia fosforanów, należy kontynuować zgodnie z zapotrzebowaniem, w sposób opisany poniżej. Szczegółowa „Instrukcja stosowania” przeznaczona dla pacjenta znajduje się na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z doustnymi fosforanami i aktywnymi analogami witaminy D (patrz punkt 4.5).

Stężenie fosforanów w surowicy na czczo powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku, z powodu ryzyka hiperfosfatemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu w dokumentacji pacjenta.

Mineralizacja ektopowa

Obserwowano przypadki mineralizacji ektopowej, objawiającej się wapnicą nerek, u pacjentów z XLH leczonych doustnie fosforanami i aktywnymi analogami witaminy D. Należy odstawić te produkty lecznicze na co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia burosumabem (patrz punkt 4.2).

Monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych wapnicy nerek, np. za pomocą ultrasonografii nerek, jest zalecane na początku leczenia i co 6 miesięcy przez pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie co roku. Zalecane jest monitorowanie aktywności fosfataz alkalicznych w osoczu, a także stężenia wapnia, parathormonu (PTH) i kreatyniny co 6 miesięcy (co 3 miesiące u dzieci w wieku 1–2 lat) lub zgodnie ze wskazaniami.

Proponuje się monitorowanie stężenia wapnia i fosforanów w moczu co 3 miesiące.

Hiperfosfatemia

Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy na czczo, ze względu na ryzyko hiperfosfatemii. Aby zmniejszyć ryzyko mineralizacji ektopowej, zaleca się dążenie do docelowego stężenia fosforanów w surowicy na czczo mieszczącego się w dolnej części zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku. Konieczne może być przerwanie podawania produktu leczniczego i (lub) obniżenie dawki (patrz punkt 4.2). Zalecane jest okresowe przeprowadzanie pomiarów poposiłkowego stężenia fosforanów w surowicy.

Aby zapobiec hiperfosfatemii, leczenie burosumabem należy przerwać u pacjentów z osteomalacją onkogeniczną leczonych z powodu nowotworu pierwotnego. Leczenie burosumabem należy wznowić tylko wtedy, gdy stężenie fosforanów w surowicy pacjenta pozostaje poniżej dolnej granicy normy (patrz punkt 4.2).

Stężenie parathormonu w surowicy

W czasie leczenia z zastosowaniem burosumabu u niektórych pacjentów z XLH obserwowano także przypadki wzrostu stężenia parathormonu w surowicy. Zalecane są okresowe pomiary stężenia parathormonu w surowicy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podanie burosumabu może skutkować miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia. U każdego pacjenta doświadczającego ciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne.

Nadwrażliwość

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości konieczne jest przerwanie stosowania burosumabu i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia farmakologicznego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Lek zawiera 45,91 mg sorbitolu w każdej fiołce, co odpowiada 45,91 mg/ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie burosumabu z doustnymi fosforanami i aktywnymi analogami witaminy D jest przeciwwskazane, gdyż może skutkować zwiększeniem ryzyka wystąpienia hiperfosfatemii i hiperkalcemii (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność, stosując burosumab w skojarzeniu z produktami leczniczymi z grupy kalcymimetyków (tj. lekami, które naśladują działanie wapnia na tkanki, przez aktywację receptora wapniowego). Równoczesne podawanie tych produktów leczniczych nie było przedmiotem badań klinicznych i może potencjalnie prowadzić do zaostrzenia hipokalcemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania burosumabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Burosumab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy burosumab/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie burosumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na męskie narządy rozrodcze (patrz punkt 5.3). Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu burosumabu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności z zastosowaniem burosumabu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Burosumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu burosumabu mogą wystąpić zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami leku u dzieci i młodzieży z XLH w trakcie badań klinicznych według danych z zakończonych badań długoterminowych obejmujących okres maksymalnej ekspozycji na burosumab wynoszący 214 tygodni (ze zmiennym okresem ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa) były: kaszel (55%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (54%), gorączka (50%), ból głowy (48%), wymioty (46%), ból kończyny (42%), ropień zęba (40%), obniżenie stężenia witaminy D (28%), biegunka (27%), nudności (21%), wysypka (20%), zaparcie (12%) i próchnica zębów (11%).

Najczęściej zgłaszanymi (>10%) niepożądanymi działaniami produktu leczniczego w trakcie badań klinicznych u osób dorosłych z XLH i u osób dorosłych z TIO, według danych z zakończonych badań długoterminowych obejmujących okres maksymalnej ekspozycji na burosumab wynoszący 300 tygodni (ze zmiennym okresem ekspozycji w populacji objętej analizą bezpieczeństwa), były: ból pleców (30%), reakcje w miejscu podania (29%), ból głowy (28%), zakażenie zęba (28%), obniżenie stężenia witaminy D (28%), kurcze mięśni (18%), zespół niespokojnych nóg (16%), zawroty głowy (16%) i zaparcia (13%) (patrz punkt 4.4 oraz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych wymieniono w Tabeli 1 (XLH, dzieci i młodzież) i Tabeli 2 (XLH i TIO, dorośli).

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania zdefiniowanych w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W Tabeli 1 zestawiono działania niepożądane zaobserwowane u dzieci i młodzieży w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u dzieci i młodzieży z XLH w wieku od 1 roku do 17 lat, obserwowane w badaniach klinicznych (N=120) i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Ropień zęba ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Bardzo często	Zawroty głowy ³
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty Nudności Biegunka Zaparcie Próchnica zębów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ⁴
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni
	Bardzo często	Ból kończyny

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ⁵ Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Obniżenie stężenia witaminy D ⁶
	Nieznana	Podwyższone stężenie fosforanów we krwi ⁷

¹Ropień zęba obejmuje: *ropień zęba, zakażenie zęba i ból zęba.*

²Kaszel obejmuje: *kaszel i kaszel z odkrztuszaniem.*

³Zawroty głowy obejmują: *zawroty głowy i wysiłkowe zawroty głowy.*

⁴Wysypka obejmuje: *wysypkę, wysypkę rumieniową, uogólnioną wysypkę, wysypkę ze świądem, wysypkę grudkowo-plamistą i wysypkę krostkową.*

⁵Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: *reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, plamę w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia.*

⁶Obniżenie stężenia witaminy D obejmuje: *niedobór witaminy D, obniżenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi i obniżenie stężenia witaminy D.*

⁷Podwyższone stężenie fosforanów we krwi obejmuje: *zwiększone stężenie fosforanów we krwi i hiperfosfatemię.*

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u dorosłych (N=203) z XLH (N=176) i TIO (N=27)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie zęba ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy ²
	Bardzo często	Zawroty głowy
	Bardzo często	Zespół niespokojnych nóg
	Bardzo często	Zaparcie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka ³
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból pleców
	Bardzo często	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ⁴
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Obniżenie stężenia witaminy D ⁵
	Często	Podwyższone stężenie fosforanów we krwi ⁶

¹Zakażenie zęba obejmuje: *ropień zęba, zakażenie zęba i ból zęba.*

²Ból głowy obejmuje: *ból głowy i dyskomfort w obrębie głowy.*

³Wysypka obejmuje: *wysypkę oraz wysypkę grudkową i wysypkę rumieniową.*

⁴Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: *reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, odbarwienie w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, skazę w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia.*

⁵Obniżenie stężenia witaminy D obejmuje: *niedobór witaminy D, obniżenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi i obniżenie stężenia witaminy D.*

⁶Podwyższone stężenie fosforanów we krwi obejmuje: *zwiększone stężenie fosforanów we krwi i hiperfosfatemię.*

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Dzieci i młodzież z XLH:

Reakcje miejscowe (np. pokrzywka, rumień, wysypka, obrzęk, zasinienie, ból, świąd i krwiak w miejscu wstrzyknięcia) występowały w miejscu wstrzyknięcia. W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży, u około 54% pacjentów wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia, według danych z badań klinicznych. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo miały łagodne nasilenie, występowały w ciągu 1 doby od podania produktu leczniczego, na ogół trwały 1–3 dni, nie wymagały leczenia i ustępowały niemal we wszystkich przypadkach.

Osoby dorosłe z XLH lub TIO:

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo miały łagodne nasilenie, nie wymagały leczenia i przemijały niemal we wszystkich przypadkach.

U pacjentów z XLH, w kontrolowanym placebo okresie leczenia w badaniu UX023-CL303, częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 12% w obu grupach terapeutycznych: otrzymujących burosumab i placebo (reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rumień, wysypka, zasinienie, ból, świąd i krwiak).

U pacjentów z TIO częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych wynosiła 22% (reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia).

Nadwrażliwość

Dzieci i młodzież z XLH:

Reakcje nadwrażliwości (np. reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy, zapalenie skóry itd.) zgłaszano u 39% dzieci i młodzieży, według danych z badań klinicznych.

Wszystkie zgłaszane reakcje miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Osoby dorosłe z XLH lub TIO:

Reakcje nadwrażliwości miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów z XLH, w kontrolowanym placebo okresie leczenia w badaniu UX023-CL303, częstość występowania potencjalnych reakcji nadwrażliwości była podobna (6%) u osób dorosłych leczonych burosumabem i u otrzymujących placebo.

U pacjentów z TIO częstość występowania reakcji nadwrażliwości (wysypka, wysypka polekowa i nadwrażliwość), według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych, wynosiła 30%.

Obniżenie stężenia witaminy D

Dzieci i młodzież z XLH:

Po rozpoczęciu leczenia burosumabem u około 8% dzieci i młodzieży obserwowano zmniejszenie stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy, prawdopodobnie z powodu nasilonej przemiany do aktywnej 1,25-dihydroksywitaminy D. Poprzez uzupełnianie nieaktywnej postaci witaminy D stężenia w osoczu były z powodzeniem przywracane do wartości prawidłowych.

Hiperfosfatemia

Osoby dorosłe z XLH lub TIO:

U pacjentów z XLH, w kontrolowanym placebo okresie leczenia w badaniu UX023-CL303, u 9 (13,2%) uczestników w grupie otrzymującej burosumab co najmniej raz zaobserwowano podwyższone stężenie fosforanów w surowicy; u 5 z tych 9 osób konieczne było określone w protokole zmniejszenie dawki. Po włączeniu burosumabu w otwartym okresie kontynuacji leczenia u 8 (12,1%) w grupie placebo → burosumab zaobserwowano podwyższone stężenie fosforanów w surowicy. U 4 z tych 8 uczestników konieczne było określone w protokole zmniejszenie dawki. U wszystkich pacjentów spełniających kryteria określone w protokole zmniejszono dawkę o 50%. U jednego pacjenta (1%) konieczne było drugie zmniejszenie dawki z powodu utrzymującej się hiperfosfatemii.

U pacjentów z TIO, według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych, u 11% pacjentów wystąpiły przypadki hiperfosfatemii, które leczono przez zmniejszenie dawki.

Zespół niespokojnych nóg

Osoby dorosłe z XLH lub TIO:

U pacjentów z XLH, w kontrolowanym placebo okresie leczenia w badaniu UX023-CL303, u około 12% pacjentów w grupie otrzymującej burosumab i 8% w grupie placebo zaobserwowano pogorszenie przebiegu obecnego na początku badania zespołu niespokojnych nóg lub nowe wystąpienie zespołu niespokojnych nóg o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów z TIO, według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych, u 11% pacjentów wystąpiły przypadki zespołu niespokojnych nóg o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Immunogenność:

Dzieci i młodzież z XLH

Ogółem częstość występowania przeciwciał specyficznych względem leku (ADA) ukierunkowanych na burosumab u dzieci i młodzieży leczonych burosumabem, według danych z badań klinicznych, wynosiła 10%. Częstość występowania neutralizujących ADA u dzieci i młodzieży wynosiła 3%. Z tymi obserwacjami nie wiązały się żadne działania niepożądane, utrata skuteczności ani zmiany farmakokinetycznego profilu burosumabu.

Osoby dorosłe z XLH i TIO:

Częstość występowania pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność ADA w stosunku do burosumabu w badaniach klinicznych z udziałem dorosłych uczestników z XLH lub TIO, według danych z zakończonych długoterminowych badań klinicznych, wynosiła 15%. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły neutralizujące ADA. Z tymi obserwacjami nie wiązały się żadne działania niepożądane, utrata skuteczności ani zmiany farmakokinetycznego profilu burosumabu.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z TIO

Dane dotyczące dzieci i młodzieży z TIO nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania burosumabu. Burosumab podawano w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z XLH i nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkę w przypadku dawek w wysokości do 2,0 mg/kg mc., przy czym dawka maksymalna wynosiła 90 mg co dwa tygodnie. W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych z XLH nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę w przypadku dawek w wysokości do 1,0 mg/kg mc. lub dawki maksymalnej wynoszącej 128 mg co 4 tygodnie. W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych z TIO nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę w przypadku dawek w wysokości do 2,0 mg/kg mc. lub dawki maksymalnej wynoszącej 184 mg co 4 tygodnie.

Leczenie

W przypadku przedawkowania zaleca się przerwanie stosowania burosumabu i monitorowanie odpowiedzi biochemicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach kości, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX05.

Mechanizm działania

Burosumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1), które wiąże się z czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), hamując jego aktywność. W wyniku hamowania FGF23 burosumab zwiększa kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach oraz stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D w surowicy.

Skuteczność kliniczna u dzieci i młodzieży z XLH

Badanie UX023-CL301

W badaniu UX023-CL301 z udziałem dzieci i młodzieży 61 pacjentów w wieku od 1 do 12 lat (56% płci żeńskiej; 44% płci męskiej, wiek w momencie podania pierwszej dawki: średnia (SD): 6,3 (3,31) roku) zrandomizowano do grupy otrzymującej burosumab (n=29) lub do grupy aktywnej kontroli (n=32; fosforany i aktywna postać witaminy D doustnie). W momencie włączenia od badania wszyscy pacjenci musieli być uprzednio poddawani leczeniu fosforanami i aktywną postacią witaminy D podawanymi doustnie przez co najmniej 6 miesięcy. U wszystkich pacjentów potwierdzono w badaniach radiograficznych obecność choroby kości spowodowanej przez XLH (punktacja w skali *Rickets Severity Score* (RSS, skala ciężkości krzywicy) ≥ 2). Podawanie burosumabu rozpoczynano w dawce 0,8 mg/kg co 2 tygodnie i zwiększano ją do 1,2 mg/kg w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, określanej na podstawie pomiarów stężenia fosforanów w surowicy na czczo. Pacjenci zrandomizowani do grupy aktywnej kontroli otrzymywali w ciągu doby dawki wielokrotne doustnych fosforanów i aktywnej postaci witaminy D.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana stopnia ciężkości krzywicy w tygodniu 40., oceniana według punktacji w skali *Radiographic Global Impression of change* (RGI-C, skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych), w grupie otrzymującej burosumab w porównaniu z grupą aktywnej kontroli.

Skala RGI-C jest względną skalą oceny porównującą krzywicę u pacjenta przed leczeniem i po zastosowaniu leczenia, z oceną w 7-punktowej skali porządkowej tych samych nieprawidłowości, które oceniano za pomocą RSS (jak opisano poniżej). Wyniki mieszczą się w zakresie od -3 (oznacza ciężkie pogorszenie krzywicy) do +3 (oznacza całkowite wyleczenie z krzywicy).

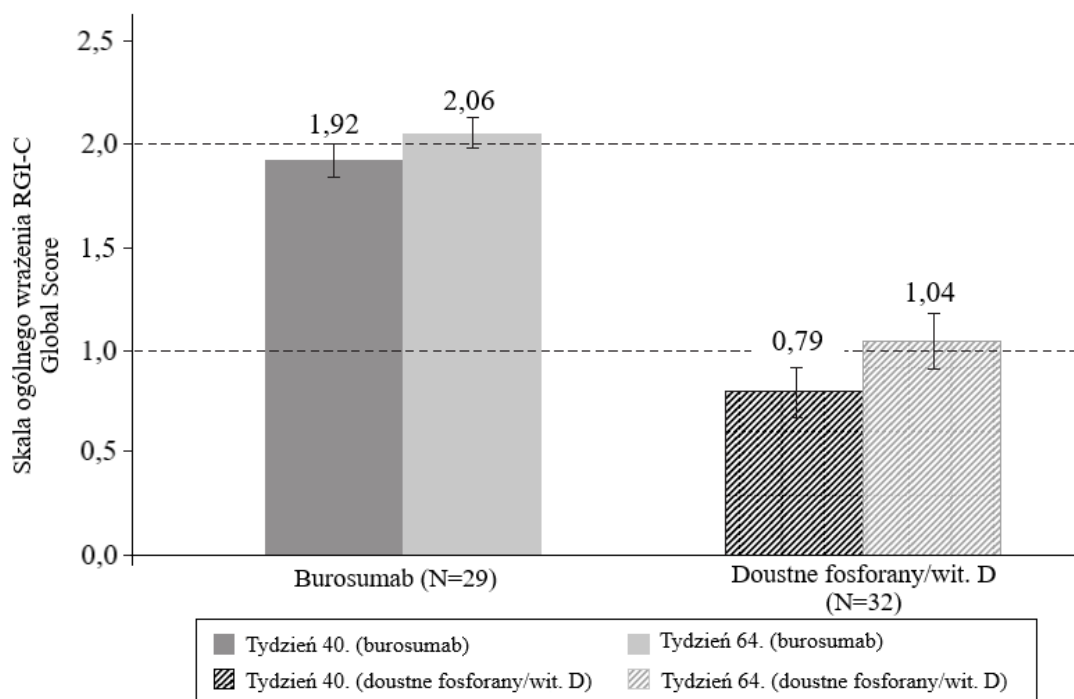
Ciężkość krzywicy u dzieci i młodzieży mierzono z zastosowaniem skali RSS, radiograficznej metody oceny w oparciu o stopień postrzępienia przynasad, wklęsłość i odsetek płytki wzrostu dotkniętej chorobą. W badaniu UX023-CL201 wynik RSS oceniano za pomocą wstępnie zdefiniowanej skali skupiającej się na określonych nieprawidłowościach w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych.

Wszyscy pacjenci (n=61) ukończyli 64-tygodniowy okres randomizowanego leczenia. U żadnego pacjenta nie zmniejszono dawki, a u 8 (28%) pacjentów leczonych burosumabem zwiększono dawkę do 1,2 mg/kg. Łącznie 51 pacjentów przeszło do okresu przedłużenia leczenia; 26 pacjentów w grupie aktywnej kontroli → grupa burosumabu i 25 pacjentów w grupie burosumabu → grupa burosumabu. Pacjenci ci byli leczeni burosumabem przez okres do 124 tygodni.

Wyniki oceny pierwszorzędownych punktów końcowych dotyczących skuteczności

W tygodniu 40. obserwowano szybsze gojenie krzywicy w grupie pacjentów otrzymujących leczenie burosumabem w porównaniu z grupą aktywnej kontroli i ten efekt utrzymywał się do tygodnia 64., jak przedstawiono na rycinie 1. Wyniki te utrzymywały się do tygodnia 88 (n=21).

Rycina 1: Skala ogólnego wrażenia RGI-C Global Score (średnia ± SE) – pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w tygodniu 40. i 64. (populacja pełnej analizy)



Tydzień 40. (analiza pierwotna)

Różnica w średniej najmniejszych kwadratów:
1,14 (95% CI: 0,83; 1,45),
p<0,0001, model ANCOVA

Tydzień 64.

Różnica w średniej najmniejszych kwadratów: 1,14
(95% CI: 0,83; 1,45),
p<0,0001, model GEE

Wyniki oceny drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności

Kluczowe wyniki oceny drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności dla tygodni 40 i 64 przedstawiono w tabeli 3. Wyniki te utrzymywały się do tygodnia 88 (n=21).

Tabela 3: Wyniki oceny drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności

Punkt końcowy	Tydzień	Grupa aktywnej kontroli Średnia najmniejszych kwadratów (błąd standardowy [ang. <i>standard error</i> , SE])	Burosumab Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	Różnica (grupa otrzymująca burosumab – grupa aktywnej kontroli)
Zniekształcenie kończyny dolnej; ocena według skali RGI-C (model GEE)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95% CI: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95% CI: +0,57; +1,37] p < 0,0001
Wzrost; wskaźnik Z-score	Początek badania	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95% CI: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95% CI: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Stopień ciężkości krzywicy, całkowita punktacja w skali RSS	Początek badania	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95% CI: -1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95% CI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
ALP (U/l) w surowicy	Początek badania	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95% CI: -138, -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95% CI: -192, -102] p < 0,0001
Sześciominutowy test marszu (m)	Początek badania	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95% CI: -0,3; 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95% CI: 2, 89]; p = 0,0399

a: zmiana od początku badania do tygodnia 40. w modelu ANCOVA.

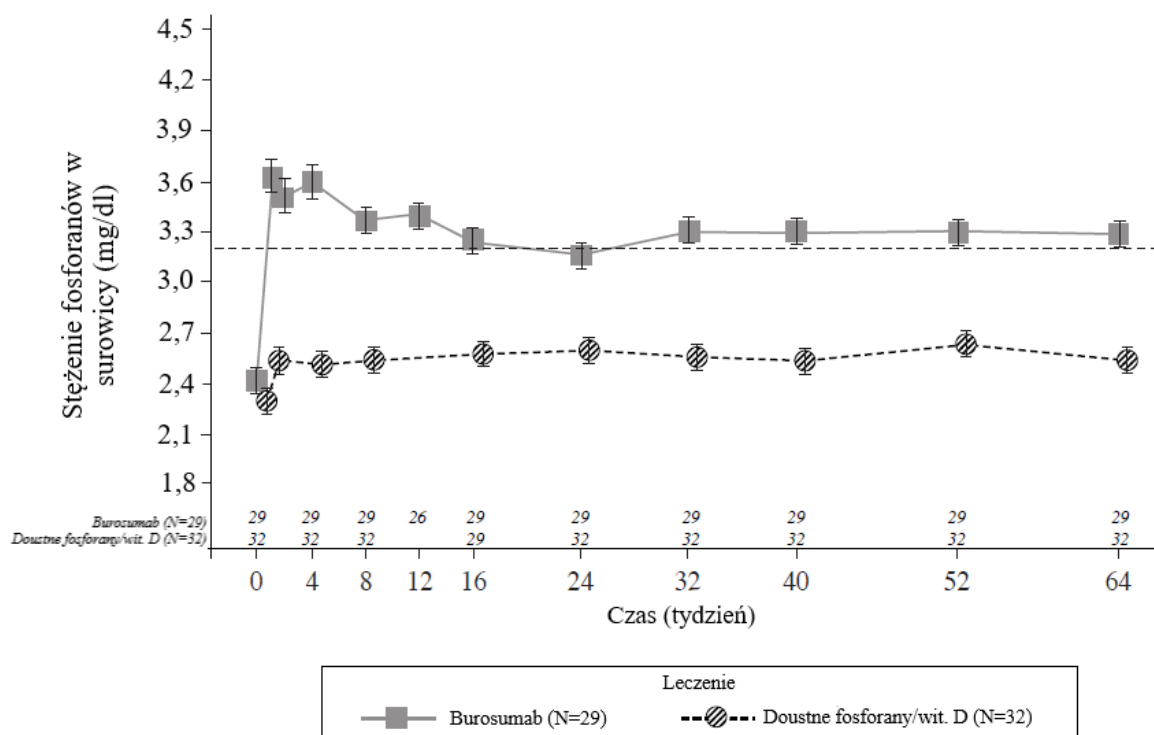
b: zmiana od początku badania do tygodnia 64. w modelu GEE.

Stężenie fosforanów w surowicy

Na każdej wizycie związanej z badaniem, podczas której oceniano stężenie fosforanów w surowicy w obydwu grupach, zmiany stężenia fosforanów w surowicy od początku badania były większe w grupie pacjentów otrzymujących burosumab w porównaniu z grupą aktywnej kontroli ($p < 0,0001$; model GEE) (rycina 2).

Rycina 2: Stężenie fosforanów w surowicy i zmiana od początku badania (mg/dl) (średnia \pm SE) według grup leczenia (analiza farmakodynamiki)

Uwaga: Linia przerywana na rycinie oznacza dolną granicę zakresu referencyjnego prawidłowego stężenia fosforanów w surowicy; 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l).



W okresie przedłużenia leczenia (tydzień 66. do 140.) przedłużonego leczenia burosumabem w obu grupach (burosumab→burosumab (n=25) i grupa aktywnej kontroli→burosumab (n=26), wyniki utrzymywały się.

Badanie UX023-CL201

W badaniu UX023-CL201 z udziałem dzieci i młodzieży 52 pacjentów w wieku 5–12 lat (średnia: 8,5 roku; odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*, SD): 1,87) z XLH poddawano leczeniu przez początkowy okres wynoszący 64 tygodnie. Pacjenci otrzymywali lek co dwa tygodnie lub co cztery tygodnie. Po tym okresie następowały dwa okresy przedłużenia leczenia, z dawkowaniem co dwa tygodnie u wszystkich pacjentów, z czego pierwszy okres trwał do 96 tygodni (łącznie 160 tygodni), a kolejny okres do 56 tygodni na potrzeby analizy bezpieczeństwa stosowania.

Niemal wszyscy pacjenci mieli na początku badania krzywicę potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz otrzymywali doustnie fosforany i analogi witaminy D przez średni (SD) okres 7 (2,4) lat. Taka konwencjonalna terapia była przerywana na 2–4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia burosumabem. Dawkę burosumabu dostosowywano do uzyskania docelowego stężenia fosforanów w surowicy na czczo w zakresie 3,50–5,02 mg/dl (1,13–1,62 mmol/l). W pierwszych 64 tygodniach 26 z 52 pacjentów otrzymywało burosumab co 4 tygodnie. Dwudziestu sześciu z 52 pacjentów otrzymywało burosumab co 2 tygodnie w średniej dawce (min., maks.) wynoszącej odpowiednio 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) i 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg mc. w tygodniach 16., 40. i 64., do dawki maksymalnej 2,0 mg/kg mc.

Stosowanie burosumabu skutkowało wzrostem stężenia fosforanów w surowicy oraz maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów TmP/GFR. W grupie otrzymującej burosumab co dwa tygodnie średnie (SD) stężenie fosforanów w surowicy wzrosło z 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) na początku badania do 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) w tygodniu 40. i utrzymało się do tygodnia 64 na poziomie 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Podwyższone stężenie fosforanów w surowicy utrzymywało się do tygodnia 160. (n=52).

Aktywność fosfatazy alkalicznej

Średnia (SD) całkowita aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) w surowicy na początku badania wynosiła 459 (105) j./l i spadła do 369 (76) j./l w tygodniu 64. (-19,6%, $p < 0,0001$); spadek był podobny w obu grupach dawkowania. Ogółem obniżona aktywność ALP w surowicy utrzymywała się do tygodnia 160.

Zawartość pochodzącej z kości fosfatazy alkalicznej (ang. *bone-derived serum alkaline phosphatase*, BALP) w surowicy na początku badania wynosiła 165 (52) $\mu\text{g/l}$ [średnia (SD)] i 115 (31) $\mu\text{g/l}$ w tygodniu 64. (średnia zmiana: -28,5%); spadek był podobny w obu grupach dawkowania. Ogółem obniżona aktywność BALP utrzymywała się do tygodnia 160.

W badaniu UX023-CL201 ciężkość krzywicy dziecięcej mierzono z zastosowaniem skali *Rickets Severity Score* (RSS, skala ciężkości krzywicy), jak opisano powyżej. Wynik RSS oceniano za pomocą wstępnie zdefiniowanej skali skupiającej się na określonych nieprawidłowościach w obrębie nadgarstków i stawów kolanowych. Jako uzupełnienie oceny RSS zastosowano punktację w skali RGI-C. Podsumowanie wyników przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Odpowiedź krzywicy na leczenie u dzieci w wieku 5–12 lat otrzymujących burosumab w badaniu UX023-CL201

Punkt końcowy	Czas stosowania burosumabu (tydzień)	Wielkość efektu	
		Co 2 tygodnie (N = 26)	Co 4 tygodnie (N = 26)
Wynik całkowity w skali RSS Początkowa średnia (SD) Średnia najmniejszych kwadratów (błąd standardowy [ang. <i>standard error</i> , SE]) zmiany wyniku całkowitego od początku badania ^a (obniżony wynik w skali RSS oznacza poprawę w zakresie ciężkości krzywicy)	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) ($p < 0,0001$)
Ogólny wynik w skali RGI-C Średnia najmniejszych kwadratów (SE) ^a wyniku (wartość dodatnia oznacza poprawę stanu)	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) Oszacowane wartości średniej najmniejszych kwadratów i wartości p pochodzą z uogólnionego modelu równania estymacji uwzględniającego początkowy wynik w skali RSS, wizyty, schemat leczenia oraz ich interakcje.

Badanie UX023-CL205

W badaniu UX023-CL205 z udziałem dzieci i młodzieży burosumab oceniano u 13 chorych na XLH w wieku od 1 do 4 lat (średnia: 2,9 roku; SD: 1,1) w 64-tygodniowym okresie leczenia. Dwunastu pacjentów kontynuowało leczenie burosumabem przez dodatkowych 96 tygodni w okresie przedłużenia leczenia, czyli łącznie przez maksymalnie 160 tygodni. Wszyscy pacjenci mieli na początku krzywicę potwierdzoną w badaniach radiograficznych, a 12 pacjentów otrzymywało doustnie fosforany i analogi witaminy D przez średni (SD) okres 16,7 (14,4) miesiąca. Terapię konwencjonalną przerywano 2–6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia burosumabem. Pacjenci otrzymywali burosumab w dawce 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie.

Średnie (SD) stężenie fosforanów w surowicy na czczo wzrosło z 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) na początku badania do 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) w tygodniu 40. Podwyższony poziom utrzymywał się do tygodnia 160.

Aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy

Średnia (SD) całkowita aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy wynosiła 549 (193,8) j./l na początku badania i spadła do 335 (87,6) j./l w tygodniu 40. (średnia zmiana: -36,3%). Obniżona całkowita aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy utrzymywała się w okresie długoterminowego leczenia do tygodnia 160.

Rickets Severity Score (RSS)

Średni całkowity wynik w skali RSS uległ poprawie z 2,92 (1,367) na początku badania do 1,19 (0,522) w tygodniu 40, co odpowiada zmianie średniej najmniejszych kwadratów (SE) od początku badania wynoszącej -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). Wynik w skali RSS utrzymywał się do tygodnia 64., 112. i 160.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)

Po 40 tygodniach leczenia z zastosowaniem burosumabu średnia najmniejszych kwadratów (SE) ogólnego wyniku w skali RGI-C wynosiła +2,21 (0,071) u wszystkich 13 pacjentów ($p < 0,0001$) wykazujących poprawę stanu krzywicy. Wszystkich 13 pacjentów uznano za osoby wykazujące odpowiedź według skali RGI-C, co definiowano jako ogólny wynik w skali RGI-C $\geq +2,0$. Ogólny wynik w skali RGI-C utrzymywał się do tygodnia 64., 112. i 160.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań burosumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna u osób dorosłych z XLH

Badanie UX023-CL303

Badanie UX023-CL303 to randomizowane, kontrolowane placebo badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 134 osób dorosłych z XLH. Badanie obejmowało trwającą 24 tygodnie fazę leczenia kontrolowanego placebo, po której następował 24-tygodniowy okres leczenia metodą otwartej próby, w czasie którego wszyscy pacjenci otrzymywali burosumab. W czasie badania nie było dozwolone stosowanie fosforanów ani aktywnych analogów witaminy D. Burosumab podawano w dawce 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania była normalizacja stężenia fosforanów w surowicy w 24-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wynik dotyczący najgorszego bólu w skali *Brief Pain Inventory* (BPI, krótka skala oceny bólu) oraz sztywność i sprawność fizyczną mierzone za pomocą wskaźnika *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis* (WOMAC, wskaźnik choroby zwyrodnieniowej stawów Uniwersytetów Western Ontario i McMaster). Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały wygojenie złamania i pseudozłamania, entezopatie, sześciominutowy test marszu, wynik dotyczący wpływu bólu w skali BPI, wynik dotyczący najgorszego zmęczenia w skali *Brief Fatigue Inventory* (BFI, krótka skala oceny zmęczenia) oraz wynik dotyczący ogólnego zmęczenia w skali BFI.

W momencie włączenia do badania średnia wieku pacjentów wyniosła 40 lat (zakres 19–66 lat), a 35% stanowili mężczyźni. W drodze randomizacji 66 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej placebo, a 68 do grupy otrzymującej burosumab; na początku badania średnie (SD) stężenie fosforanów w surowicy wynosiło odpowiednio 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] i 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] w grupie placebo i grupie otrzymującej burosumab.

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego większy odsetek pacjentów leczonych burosumabem osiągnął do tygodnia 24. średnie stężenie fosforanów w surowicy powyżej dolnej granicy normy (DGN) niż miało to miejsce w grupie placebo (tabela 5 i rycina 3).

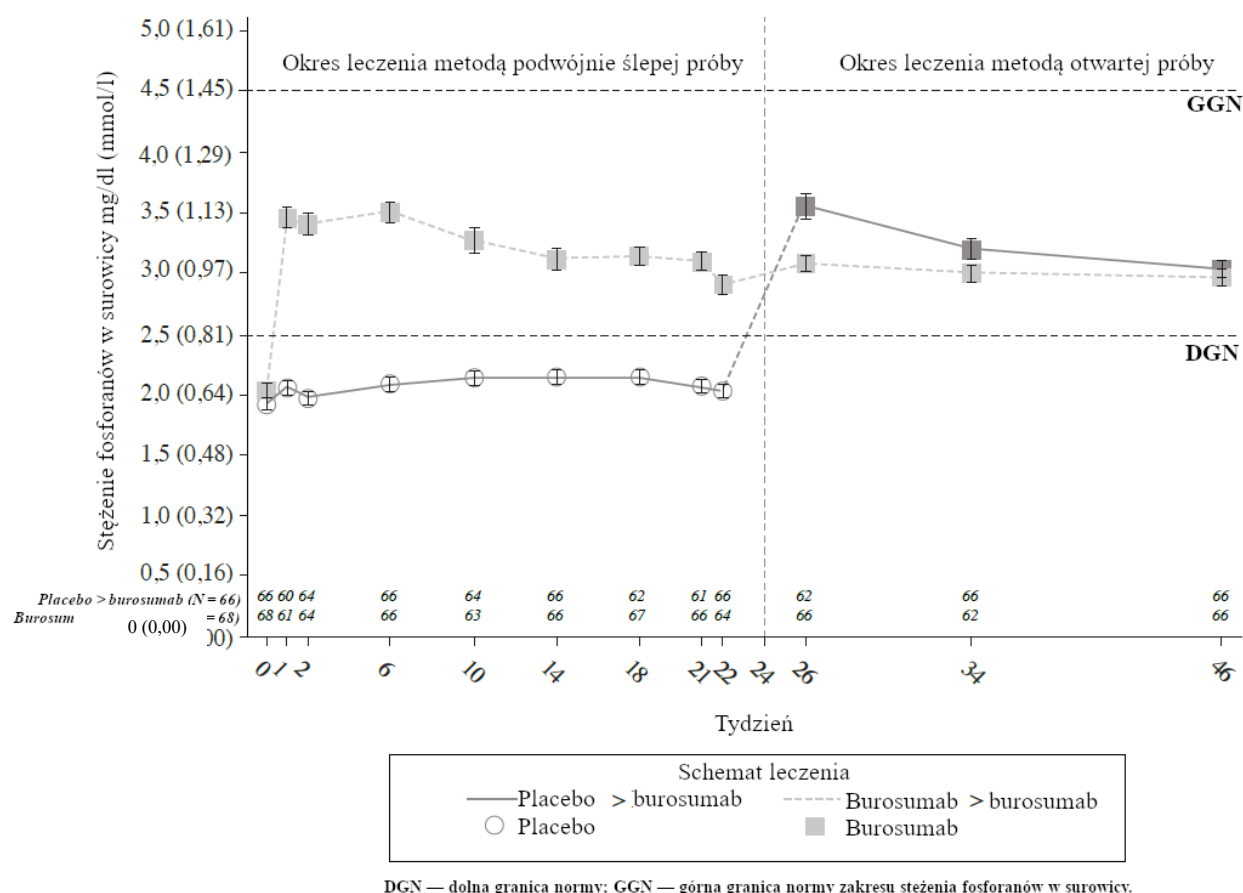
Tabela 5: Odsetek osób dorosłych osiągających średnie stężenie fosforanów w surowicy powyżej DGN w połowie okresu dawkowania w badaniu UX023-CL303 (okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Uzyskanie średniego stężenia fosforanów w surowicy powyżej DGN mierzonego w połowie okresów dawkowania do tygodnia 24. — n (%)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
95% CI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
Wartość p ^a		< 0,0001

Wartości 95% CI zostały obliczone metodą Wilsona.

^a Wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) dotyczącego związku między osiągnięciem pierwszorzędowego punktu końcowego a grupą terapeutyczną, z korektą względem stratyfikacji zastosowanej w czasie randomizacji.

Rycina 3: Średnie (\pm SE) maksymalne stężenie fosforanów w surowicy (mg/dl [mmol/l])



Ból, sprawność fizyczna i sztywność w ocenie pacjenta

W zakresie zmiany od początku badania do tygodnia 24. wykazano większą różnicę w przypadku burosumabu względem placebo w odniesieniu do bólu (BPI), sprawności fizycznej (wskaźnik WOMAC) i sztywności (wskaźnik WOMAC) w ocenie pacjenta. Średnia (SE) różnica między grupami terapeutycznymi (burosumab-placebo) osiąga istotność statystyczną w odniesieniu do sztywności wg wskaźnika WOMAC w tygodniu 24. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6: Zmiany wyników bólu, sprawności fizycznej i sztywności w ocenie pacjenta od początku badania do tygodnia 24. oraz analiza różnicy w tygodniu 24.

	Placebo	Burosumab
	N = 66	N = 68
Najgorszy ból wg skali BPI^a		
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów (SE) od początku badania	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95% CI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Różnice średniej najmniejszych kwadratów (SE) (burosumab-placebo)	-0,5 (0,28)	
Wartość p	0,0919 ^c	
Sprawność fizyczna wg wskaźnika WOMAC^b		
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów (SE) od początku badania	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95% CI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]

Różnica średniej najmniejszych kwadratów (SE)	-4,9 (2,5)	
Wartość p	0,0478 ^c	
Szywność wg wskaźnika WOMAC^b		
Zmiana średniej najmniejszych kwadratów (SE) od początku badania	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95% CI]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
Różnica średniej najmniejszych kwadratów (SE) (burosumab-placebo)	-8,12 (3,2)	
Wartość p	0,0122	
^a Pozycja skali BPI dotycząca najgorszego bólu może przyjmować wartość od 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy możliwy do wyobrażenia ból). ^b Pozycje wskaźnika WOMAC dotyczące sprawności fizycznej i bólu mogą przyjmować wartości od 0 (najlepszy stan zdrowia) do 100 (najgorszy stan zdrowia). ^c Nieistotna po zastosowaniu procedury Hochberga.		

Sześciominutowy test marszu

Ten test wysiłkowy prowadzono u wszystkich pacjentów na początku badania oraz w tygodniach 12., 24., 36. i 48. (różnica średniej najmniejszych kwadratów zmiany od początku badania, burosumab → placebo; tabela 7). Poprawa utrzymywała się do tygodnia 48., a pokonany dystans zwiększył się z 357 m na początku badania do 393 m w tygodniu 48. U pacjentów, u których zmieniono placebo na burosumab, osiągnięto podobną poprawę po 24 tygodniach leczenia.

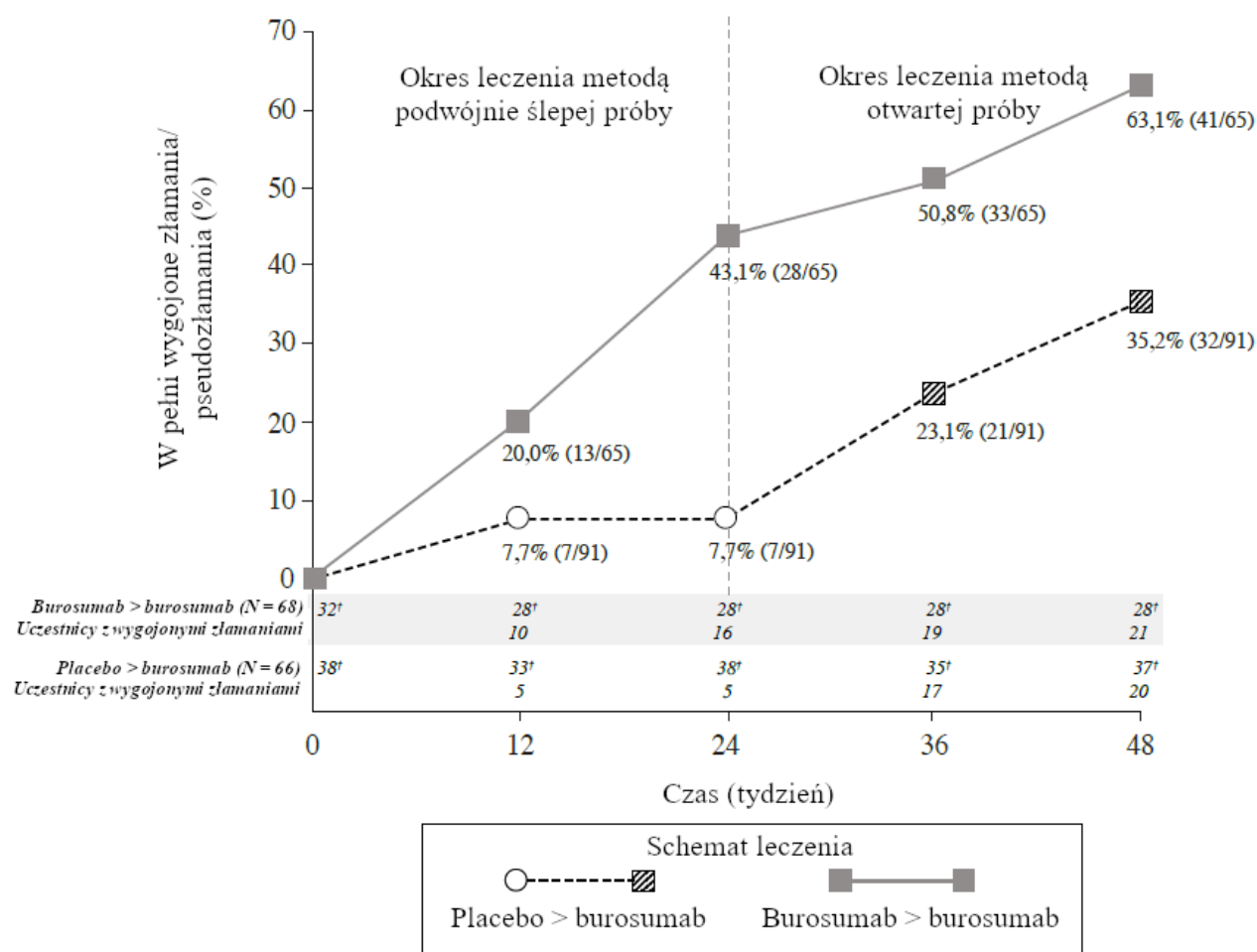
Tabela 7: Dystans (SD) w sześciominutowym teście marszu na początku badania i w tygodniu 24.; średnia najmniejszych kwadratów (SE)

Sześciominutowy test marszu, m (SD)	Placebo	Burosumab
Początek badania	367 (103)	357 (109)
Tydzień 24.	369 (103)	382 (108)
Różnica średniej najmniejszych kwadratów burosumab-placebo (SE)	20 (7,7)	

Ocena radiograficzna złamań i pseudozłamań

Na początku badania UX023-CL303 prowadzono ocenę kośćca w celu identyfikacji złamań i pseudozłamań związanych z osteomalacją. U 52% (70/134) pacjentów na początku badania występowały aktywne złamania (12%, 16/134) lub aktywne pseudozłamania (47%, 63/134). Po leczeniu burosumabem u większej liczby pacjentów stwierdzono wygojenie złamań i pseudozłamań niż w grupie placebo (rycina 4). W okresie leczenia kontrolowanego placebo do tygodnia 24. pojawiło się 6 nowych złamań lub pseudozłamań u 68 pacjentów otrzymujących burosumab w porównaniu z 8 nowymi nieprawidłowościami u 66 pacjentów otrzymujących placebo. Spośród nowych złamań, do których doszło przed tygodniem 48., większość (10/18) była wygojona lub częściowo wygojona na koniec badania.

Rycina 4: Odsetek wygojonych aktywnych złamań i pseudozłamań w badaniu UX023-CL303



† Analizowani uczestnicy z aktywnymi złamaniami/pseudozłamaniami minus brakujące oceny.

Na początku badań średnia (SD) całkowita wielkość entezopatii kości piętowej (suma dla górnej i dolnej ostrogi kości piętowej) wynosiła 5,64 (3,12) cm w grupie otrzymującej burosumab i 5,54 (3,1) cm w grupie placebo. W tygodniu 24. średnia (SD) całkowita wielkość entezopatii kości piętowej wynosiła 5,90 (3,56) cm w grupie burosumab → burosumab i 4,07 (2,38) cm w grupie placebo → burosumab.

W przypadku eksploracyjnych punktów końcowych obejmujących wyniki wpływu bólu wg skali BPI, najgorszego zmęczenia wg skali BFI i ogólnego zmęczenia wg skali BFI nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Histomorfometria kości u osób dorosłych

Badanie UX023-CL304

Badanie UX023-CL304 to trwające 48 tygodni otwarte badanie bez grupy kontrolnej z udziałem osób dorosłych z XLH mające na celu ocenę skuteczności burosumabu w zakresie poprawy stanu osteomalacji ustalonej na podstawie oceny histologicznej i histomorfometrycznej bioptatów pobranych z grzebienia biodrowego. Pacjenci otrzymywali burosumab w dawce 1,0 mg/kg mc. co 4 tygodnie. W czasie badania nie było dozwolone stosowanie fosforanów ani aktywnych analogów witaminy D.

Do badania włączono 14 pacjentów, a w momencie włączenia do badania średnia wieku pacjentów wyniosła 40 lat (zakres 25–52 lat), a 43% stanowili mężczyźni. Po 48 tygodniach leczenia w badaniu UX023-CL304 dostępne były sparowane bioptaty od 11 pacjentów. Wyleczenie osteomalacji

zaobserwowano u wszystkich 10 pacjentów kwalifikujących się do oceny, na co wskazywało zmniejszenie stosunku objętości osteoidu do objętości kości (ang. *osteoid volume/bone volume*, OV/BV) ze średniego (SD) wyniku 26,1% (12,4) na początku badania do 11,9% (6,6). Grubość osteoidu (ang. *osteoid thickness*, O.Th) zmniejszyła się u 11 pacjentów kwalifikujących się do oceny ze średniej (SD) wartości 17,2 (4,1) mikrometrów do 11,6 (3,1) mikrometrów.

Skuteczność kliniczna u dorosłych pacjentów z osteomalacją onkogeniczną

Burosumab oceniano w dwóch jednoramiennych badaniach otwartych, do których włączono łącznie 27 dorosłych pacjentów z TIO. Doustne podawanie fosforanów i aktywnych analogów witaminy D odstawiono na 2-10 tygodni przed rozpoczęciem leczenia burosumabem. Pacjenci otrzymywali burosumab co 4 tygodnie w dawce początkowej wynoszącej 0,3 mg/kg w celu uzyskania stężenia fosforanów w surowicy na czczo od 2,5 do 4,0 mg/dl [0,81 do 1,29 mmol/l].

Do badania UX023T-CL201 włączono 14 dorosłych pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem hipofosfatemii związanej z FGF23, wywołanej przez guz nowotworowy, którego nie można było usunąć chirurgicznie lub którego nie można było zlokalizować. Ośmiu pacjentów było płci męskiej, a przedział wiekowy wszystkich pacjentów wynosił od 33 do 68 lat (mediana 59,5 roku). Średnia (SD) dawka burosumabu wynosiła 0,83 (0,41) mg/kg w 20. tygodniu, 0,87 (0,49) mg/kg w 48. tygodniu, 0,77 (0,52) mg/kg w 96. tygodniu i 0,67 (0,54) mg/kg w 144. tygodniu.

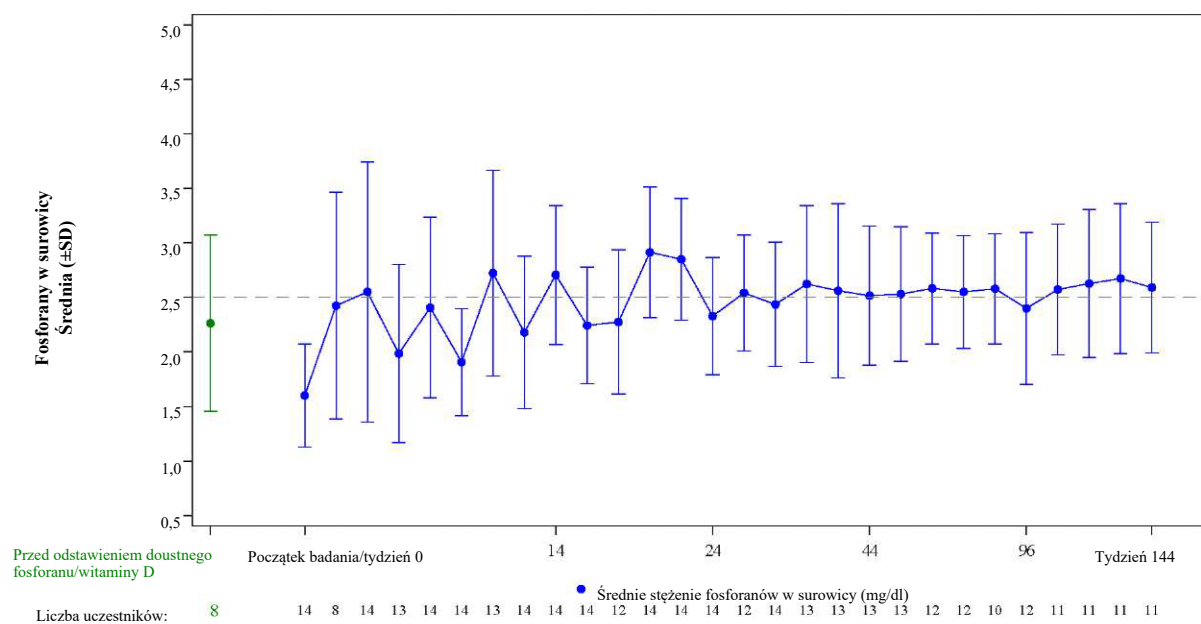
Do badania KRN23-002 włączono 13 dorosłych pacjentów z Japonii i Korei Południowej z potwierdzonym rozpoznaniem TIO. Sześciu pacjentów było płci męskiej, a przedział wiekowy wszystkich pacjentów wynosił od 41 do 73 lat (mediana 58,0 lat). Średnia (SD) dawka burosumabu wynosiła 0,91 (0,59) mg/kg w 48. tygodniu i 0,96 (0,70) mg/kg w 88. tygodniu.

Fosforany w surowicy

W obu badaniach burosumab zwiększał średnie stężenia fosforanów w surowicy, które pozostawały stabilne przez cały okres badania, jak pokazano odpowiednio na rycinach 5 i 6.

Rycina 5: Stężenie fosforanów w surowicy (mg/dl) (średnia ± SD) w badaniu UX023T-CL201

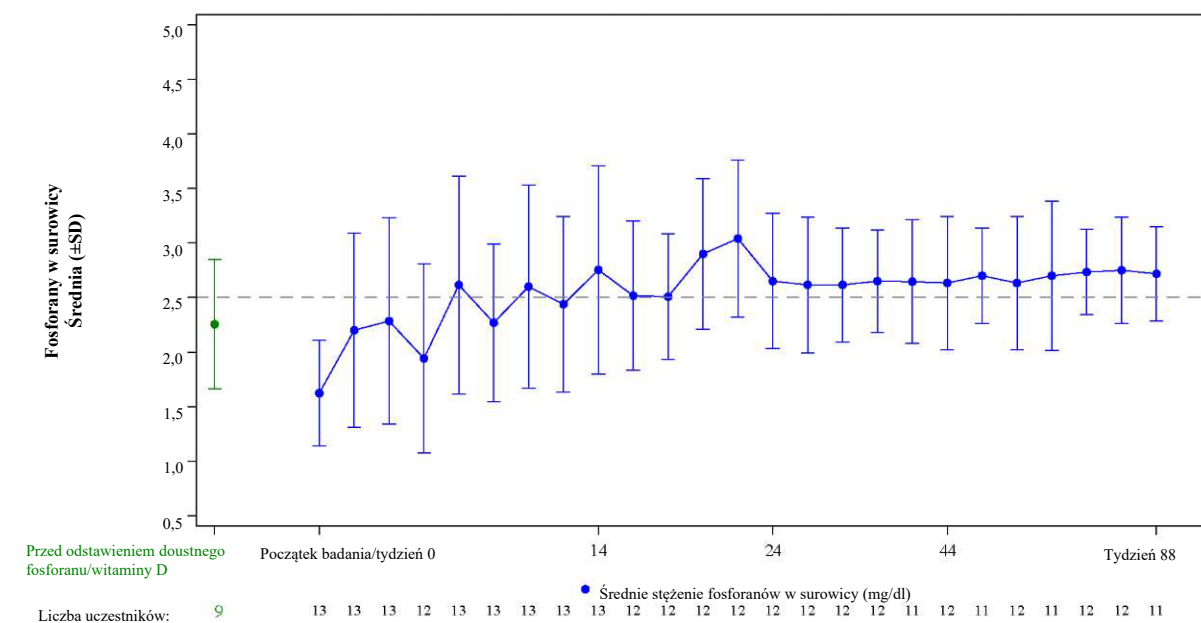
Uwaga: linia przerywana na rysunku wskazuje dolną granicę normy dla fosforanów w surowicy tj. 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Przed odstawieniem doustnego fosforanu/witaminy D; wartości te zostały przyjęte przed włączeniem do badania.

Rycina 6: Stężenie fosforanów w surowicy (mg/dl) (średnia ± SD) w badaniu KRN23-002

Uwaga: linia przerywana na rysunku wskazuje dolną granicę normy dla fosforanów w surowicy tj. 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



* Przed odstawieniem doustnego fosforanu/witaminy D; wartości te zostały przyjęte przed włączeniem do badania.

W badaniu UX023T-CL201 stosunek TmP/GFR wzrósł u tych pacjentów ze średniej (SD) wynoszącej 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] na początku badania do 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] w 48. tygodniu i pozostawał stabilny do 144. tygodnia. W badaniu KRN23-002 stosunek TmP/GFR wzrósł ze średniej (SD) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] na początku badania do 2,30 mg/dl (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] w 48. tygodniu.

Histomorfometria kości

W badaniu UX023T-CL201 u 11 pacjentów wykonano sparowane biopsje kości; zmiany oceniano po 48 tygodniach leczenia. Parametry histomorfologii przedstawiono poniżej w Tabeli 8 jako średnią pomiarów zbiorczych na początku badania i w 48. tygodniu, a następnie jako średnią względnych zmian pomiarów zindywidualizowanych.

Tabela 8: Zmiany parametrów histomorfologicznych w badaniu UX023T-CL201

Parametr	Średnia pomiarów zbiorczych (SD)		Procentowa zmiana wartości średniej zbiorczej
	Początek badania	Tydzień 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

OV/BV (%) – procent osteoidu w określonej objętości kości

OS/BS (%) – procent powierzchni kości utworzonej na określonym obszarze kości

O.Th (µm) – szerokość osteoidu

Ocena radiograficzna

W celu oceny liczby złamań i rzekomych złamań na początku badania i po zakończeniu leczenia do 144. tygodnia przeprowadzono znakowane technetem^{99m} badania obrazowe całego ciała oraz badania rentgenowskie kośćca. Zarówno na obrazach kości, jak i na zdjęciach rentgenowskich zaobserwowano zmniejszenie liczby złamań i pseudozłamań.

Dzieci i młodzież z TIO

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem burosumabem u dzieci i młodzieży z TIO w żadnej grupie wiekowej. Dawkowanie burosumabu u dzieci z TIO ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji (patrz punkt 5.2).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego burosumab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu osteomalacji onkogenicznej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie burosumabu z miejsc wstrzyknięcia podskórnego do krwiobiegu jest niemal całkowite. Po podaniu podskórnym mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}) burosumabu w surowicy wynosi około 7–13 dni. Maksymalne stężenie burosumabu w surowicy (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia burosumabu w surowicy od czasu (ang. *area under the curve*, AUC) jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek 0,1–2,0 mg/kg mc.

Dystrybucja

U chorych na XLH obserwowana objętość dystrybucji burosumabu jest bliska objętości osocza, co wskazuje na ograniczoną dystrybucję pozanaczyniową.

Metabolizm

Jako natywna immunoglobulina burosumab składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów, więc jego wydalanie z udziałem mechanizmów metabolizmu wątrobowego jest mało prawdopodobne. Można się spodziewać, że metabolizm i eliminacja tego związku będą następowały w szlakach klirensu immunoglobulin, skutkując degradacją do niewielkich peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Eliminacja

Ze względu na wielkość cząsteczki burosumabu, nie oczekuje się jego wydalania w postaci niezmiennionej. Klirens burosumabu zależy od masy ciała i według szacunków wynosi 0,290 l/dobę i 0,136 l/dobę odpowiednio u typowej osoby dorosłej (70 kg) i dziecka (30 kg) z XLH, natomiast okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) w surowicy mieści się w zakresie około 16–19 dni. Biorąc pod uwagę szacunkowe wartości $t_{1/2}$, szacowany czas do osiągnięcia plateau ekspozycji w stanie stacjonarnym wynosi około 67 dni. Po podaniu dawek wielokrotnych u dzieci i młodzieży obserwowane minimalne stężenie w surowicy ustabilizowało się po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Liniowość lub nieliniowość

Burosumab charakteryzuje się niezmienną w czasie farmakokinetyką, która wykazuje liniową zależność od dawki w zakresie dawek podskórnych 0,1–2,0 mg/kg mc.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W przypadku podskórnej drogi podania u pacjentów z XLH i TIO obserwuje się bezpośrednią zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną między stężeniem burosumabu w surowicy i wzrostem stężenia fosforanów w surowicy, a zależność tę dobrze opisuje model E_{\max}/EC_{50} . Stężenia burosumabu i fosforanów w surowicy oraz wartość TmP/GFR rosły i malały równolegle, osiągając wartości maksymalne w przybliżeniu w tym samym punkcie czasowym po podaniu każdej dawki, co przemawia za bezpośrednią zależnością farmakokinetyczno-farmakodynamiczną. Wartość AUC w odniesieniu do zmiany względem wartości początkowej stężenia fosforanów w surowicy, TmP/GFR i stężenia 1,25(OH)₂D rosła w sposób liniowy wraz ze wzrostem AUC burosumabu.

Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież z TIO

Dawka początkowa burosumabu u dzieci i młodzieży z TIO jest oparta na symulacjach i modelach populacyjnych PK/PD, które wskazują, że według przewidywań dawka początkowa 0,4 mg/kg co 2 tygodnie u dzieci w wieku 1–12 lat i 0,3 mg/kg co 2 tygodnie u młodzieży w wieku 13–17 lat spowoduje, że pewien odsetek dzieci i młodzieży z TIO osiągnie prawidłowe stężenie fosforanów w surowicy. Dawki można zwiększać do maksymalnie 2,0 mg/kg co 2 tygodnie (najwyższa symulowana dawka).

Nie zaobserwowano istotnej różnicy we właściwościach farmakodynamicznych lub farmakodynamicznych u dzieci i młodzieży w porównaniu z tymi właściwościami w populacji osób dorosłych. Klirens i objętość dystrybucji burosumabu zależą od masy ciała.

Szczególne grupy pacjentów

Populacyjne analizy farmakokinetyczne z wykorzystaniem danych na temat dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych z XLH i osób dorosłych z TIO wskazywały, że wiek, płeć, rasa, pochodzenie etniczne, początkowe stężenie albumin w surowicy, początkowa aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy, początkowa aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy ani początkowy klirens kreatyniny $\geq 49,9$ ml/min nie były istotnymi czynnikami predykcyjnymi farmakokinetyki burosumabu. Według analizy farmakokinetyki populacyjnej parametry farmakokinetyczne burosumabu były podobne u pacjentów z XLH i TIO.

Poposiłkowy wpływ na stężenie fosforanów i wapnia w surowicy

Wpływ burosumabu na stężenie fosforanów i wapnia w surowicy oceniano w dwóch badaniach cząstkowych (badania UX023-CL301 i UX023-CL303) z udziałem 13 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku > 3 lat) i 26 pacjentów dorosłych (w wieku 24–65 lat). Stężenie fosforanów

i wapnia w surowicy mierzono na koniec okresu leczenia u dzieci i młodzieży oraz w połowie okresu leczenia u osób dorosłych. Próbkę krwi pobierano po okresie niejedzenia i ponownie po upływie 1–2 godzin od spożycia standaryzowanego posiłku.

Leczenie burosumabem nie powodowało poposiłkowego przekroczenia właściwej dla wieku górnej granicy normy stężenia fosforanów w surowicy ani stężenia wapnia w surowicy u żadnego uczestnika badań cząstkowych wśród dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowano działania niepożądane w badaniach nieklinicznych na zdrowych zwierzętach przy ekspozycji skutkującej stężeniem fosforanów w surowicy przekraczającym granicę normy. Działania te były zgodne z nadmierną odpowiedzią na hamowanie FGF23 występującego w prawidłowym stężeniu, skutkującą suprafizjologicznym wzrostem stężenia fosforanów w surowicy powyżej górnej granicy normy.

Badania prowadzone na królikach oraz dorosłych i młodocianych małpach cynomolgus wykazały przypadki zależnego od dawki wzrostu stężenia fosforanów i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w surowicy, co potwierdza działanie farmakologiczne burosumabu u tych gatunków. W niektórych przypadkach u zdrowych zwierząt obserwowano mineralizację ektopową wielu tkanek i narządów (np. nerek, serca, płuc, aorty) i powiązane z nimi wtórne następstwa (np. wapnicę nerek) w wyniku hiperfosfatemii, przy dawkach burosumabu skutkujących stężeniem fosforanu w surowicy przekraczającym około 8 mg/dl (2,6 mmol/l). W mysim modelu XLH obserwowano istotne obniżenie częstości występowania mineralizacji ektopowej przy równoważnych stężeniach fosforanów w surowicy, co wskazuje, że ryzyko mineralizacji jest mniejsze w obecności nadmiaru FGF23.

Wpływ na kości obserwowany u dorosłych i młodocianych małp obejmował zmiany w markerach metabolizmu kości, wzrost grubości i gęstości kości korowej, wzrost gęstości całkowitej tkanki kostnej oraz grubienie kości długich. Zmiany te wynikały z podwyższonego stężenia fosforanów w surowicy, co przy badanych dawkach przyspieszało przebudowę kości, jednocześnie prowadząc do hiperostozy okostnej i zmniejszenia wytrzymałości tkanki kostnej u dorosłych zwierząt, lecz nie u osobników młodocianych. Stosowanie burosumabu nie wpływało na nieprawidłowości w rozwoju kości, ponieważ u młodocianych zwierząt nie zaobserwowano zmian długości kości udowych ani wytrzymałości tkanki kostnej. Zmiany w kościach były zgodne z farmakologią burosumabu oraz rolą fosforanów w mineralizacji kości, ich metabolizmie i przebudowie.

W trwających do 40 tygodni badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych na małpach cynomolgus obserwowano mineralizację sieci jądra/kanalików nasiennych u samców małp. Analiza nasienia nie wykazała jednak zmian. W badaniach tych nie obserwowano działań niepożądanych na żeńskie narządy rozrodcze.

W badaniu toksykologicznym dotyczącym wpływu na reprodukcję i rozwój przeprowadzonym u ciężarnych małp cynomolgus obserwowano umiarkowaną mineralizację łożyska u ciężarnych zwierząt otrzymujących dawkę 30 mg/kg mc. burosumabu, a zjawisko to występowało u zwierząt z maksymalnym stężeniem fosforanów w surowicy przekraczającym około 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Obserwowano skrócenie czasu trwania ciąży, a tym samym wzrost częstości występowania przedwczesnych porodów u ciężarnych małp przy dawkach $\geq 0,3$ mg/kg mc., co odpowiadało ekspozycji na burosumab wynoszącej $\geq 0,875$ do 1,39 wielkości stężenia spodziewanego w warunkach klinicznych. Burosumab wykrywano w surowicy pobranej z płodów, co wskazuje, że przenikał on przez łożysko do płodu. Nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne. Nie obserwowano mineralizacji ektopowej u płodów ani potomstwa, a burosumab nie wpływał na wzrost przed- i poporodowy ani przeżywalność potomstwa.

W badaniach przedklinicznych obserwowano mineralizację ektopową, najczęściej w nerkach, u zdrowych zwierząt otrzymujących burosumab w dawkach skutkujących stężeniem fosforanów w surowicy przekraczającym 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Nie obserwowano nowych przypadków ani klinicznie istotnego pogorszenia wapnicy nerek lub mineralizacji ektopowej w badaniach klinicznych

z udziałem z XLH leczonych burosumabem w celu uzyskania prawidłowego stężenia fosforanów w surowicy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
D-sorbitol E 420
Polisorbat 80
L-metionina
Kwas solny 10% (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym kapslem.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednokrotnego użycia.

Nie należy wstrząsać fiolką przed użyciem.

Burosumab należy podawać z zastosowaniem techniki aseptycznej, za pomocą jałowych, jednorazowych strzykawek i igieł iniekcyjnych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lutego 2018.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2022.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ/BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ/BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy/wytwórców biologicznej substancji czynnej/biologicznych substancji czynnych

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego/wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 10 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CRYSVITA 10 mg roztwór do wstrzykiwań
burosumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 10 mg burosumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, D-sorbitol E 420, polisorbat 80, L-metionina, kwas solny 10% i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednokrotnego użycia.
Nie wstrząsać przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1262/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

CRYSVITA 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA 10 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

CRYSVITA 10 mg roztwór do wstrzykiwań
burosumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 20 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CRYSVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań
burosumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 20 mg burosumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, D-sorbitol E 420, polisorbit 80, L-metionina, kwas solny 10% i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednokrotnego użycia.
Nie wstrząsać przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1262/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

CRYSVITA 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

CRYSVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań
burosumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 30 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CRYSVITA 30 mg roztwór do wstrzykiwań
burosumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 30 mg burosumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, D-sorbitol E 420, polisorbat 80, L-metionina, kwas solny 10% i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednokrotnego użycia.
Nie wstrząsać przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1262/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

CRYSVITA 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA 30 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

CRYSVITA 30 mg roztwór do wstrzykiwań
burosumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

CRYSVITA 10 mg roztwór do wstrzykiwań
CRYSVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań
CRYSVITA 30 mg roztwór do wstrzykiwań

burosumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CRYSVITA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CRYSVITA
3. Jak stosować lek CRYSVITA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CRYSVITA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek CRYSVITA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek CRYSVITA

Lek CRYSVITA zawiera burosumab jako substancję czynną. Jest to rodzaj leku zwany ludzkim przeciwciałem monoklonalnym.

W jakim celu stosuje się lek CRYSVITA

Lek CRYSVITA jest stosowany w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphataemia*, XLH). Stosuje się go u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz u osób dorosłych.

Lek CRYSVITA jest stosowany w leczeniu osteomalacji onkogenicznej (ang. *tumour-induced osteomalacia*, TIO) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz u osób dorosłych, w przypadkach gdy nie można skutecznie usunąć albo zlokalizować guza nowotworowego powodującego tę chorobę.

Co to jest hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH)

Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH) to choroba genetyczna.

- U osób z XLH występuje większa zawartość hormonu zwanego czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23*, FGF23).
- FGF23 zmniejsza ilość fosforanów we krwi.
- Niskie stężenie fosforanów może:
 - uniemożliwić prawidłowe twardnienie, a u dzieci i młodzieży — prawidłowy wzrost kości;
 - wywoływać ból i sztywność kości i stawów.

Co to jest osteomalacja onkogeniczną (TIO)

- Osoby z TIO mają wyższy poziom hormonu zwanego FGF23 wytwarzanego przez niektóre rodzaje guzów.
- FGF23 obniża stężenie fosforanów we krwi.

- Małe stężenie fosforanów może prowadzić do zmiękczenia kości, osłabienia mięśni, zmęczenia, bólu kości i złamań.

Jak działa lek CRYSVITA

Lek CRYSVITA wiąże się z FGF23 we krwi, uniemożliwiając działanie FGF23 i zwiększając ilość fosforanów we krwi, przez co możliwe jest uzyskanie prawidłowego stężenia fosforanów we krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CRYSVITA

Kiedy nie stosować leku CRYSVITA

- jeśli pacjent ma uczulenie na burosumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek środki uzupełniające fosforany lub niektóre środki uzupełniające witaminę D (które zawierają tak zwaną aktywną witaminę D, np. kalcytriol);
- jeśli u pacjenta już występuje wysokie stężenie fosforanów we krwi (hiperfosfatemia);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek lub niewydolność nerek.

Reakcje alergiczne

Należy przerwać stosowanie leku CRYSVITA i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregoś z następujących działań niepożądanych, gdyż mogą być one objawami reakcji alergicznej:

- wysypka i swędzenie całego ciała;
- silne obrzmienie powiek, ust lub warg (obrzęk naczynioruchowy);
- duszność;
- szybkie bicie serca;
- pocenie się.

Jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych powyżej stanów, nie powinien on stosować leku CRYSVITA. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku CRYSVITA należy zwrócić się do lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje skórne

Mogą wystąpić reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia — więcej informacji można znaleźć w punkcie 4. Jeśli te reakcje są silne, należy poinformować o tym lekarza.

Badania kontrolne

W czasie leczenia lekarz oznaczy stężenie fosforanów i wapnia we krwi i moczu pacjenta. Może on również wykonywać badania ultrasonograficzne (USG) nerek, aby zmniejszyć ryzyko hiperfosfatemii (nadmiar fosforanów we krwi) i mineralizacji ektopowej (odkładanie się wapnia w tkankach, np. w nerkach). Od czasu do czasu będą również prowadzone badania poziomu parathormonu w surowicy.

Dzieci w wieku poniżej 1 roku

Leku CRYSVITA nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 1 roku, gdyż nie badano w tej grupie wiekowej bezpieczeństwa i skutków działania tego leku.

Lek CRYSVITA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Pacjent nie powinien stosować leku CRYSVITA i powinien poinformować lekarza, jeśli przyjmuje:

- środki uzupełniające fosforany;
- niektóre środki uzupełniające witaminę D (które zawierają tak zwaną aktywną witaminę D, np. kalcytriol). Istnieją pewne środki uzupełniające witaminę D, których stosowanie pacjent może

kontynuować lub których stosowanie może rozpocząć; lekarz prowadzący zaleci pacjentowi odpowiednie preparaty.

Przed rozpoczęciem stosowania leku CRYSVITA należy porozmawiać z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje leki, które w organizmie działają jak wapń (kalcymimetyki). W przypadku jednoczesnego stosowania może obniżyć się stężenia wapnia we krwi.
- jeśli pacjent z TIO ma otrzymać leczenie guza pierwotnego (tj. radioterapię lub resekcję). W takim przypadku leczenie lekiem CRYSVITA można rozpocząć dopiero po zakończeniu leczenia pierwotnego nowotworu i jeśli stężenie fosforanów w surowicy będzie małe.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku, ponieważ nie wiadomo, czy lek CRYSVITA może mieć wpływ na dziecko.

Lek CRYSVITA nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, w czasie stosowania leku CRYSVITA musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Należy to omówić z lekarzem.

Nie wiadomo, czy lek CRYSVITA przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy to omówić z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów, jazda na rowerze i obsługa maszyn

Lek CRYSVITA może wywoływać zawroty głowy i wpływać na zdolność pacjenta do jazdy na rowerze, obsługi dowolnych narzędzi lub maszyn bądź prowadzenia pojazdów. Jeśli pacjent uważa, że lek wywołuje u niego takie objawy, nie może jeździć na rowerze, obsługiwać narzędzi lub maszyn ani prowadzić pojazdów, oraz powinien poinformować o tym lekarza.

Lek CRYSVITA zawiera sorbitol

Lek zawiera 45,91 mg sorbitolu w każdej fiołce, co odpowiada 45,91 mg/ml.

3. Jak stosować lek CRYSVITA

Lek CRYSVITA powinien być podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego (podanie podskórne) w górną część ramienia, brzuch, pośladek lub udo. Ten lek zostanie podany pacjentowi lub dziecku przez pracownika ochrony zdrowia. Lekarz może także zalecić pacjentowi, by samodzielnie wykonywał wstrzyknięcia sobie lub dziecku. Pracownik ochrony zdrowia pokaże pacjentowi, jak to należy robić. Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki powinno zostać wykonane w obecności pracownika ochrony zdrowia. Na końcu tej ulotki znajduje się szczegółowa „Instrukcja stosowania”. Wykonując wstrzyknięcie leku CRYSVITA sobie lub swojemu dziecku, należy zawsze dokładnie przestrzegać tej instrukcji.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Jaka ilość leku CRYSVITA będzie potrzebna

Dawka zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz ustali dawkę odpowiednią dla danego pacjenta.

Dawkowanie w XLH i TIO

Konieczne będzie wstrzykiwanie dawki leku CRYSVITA:

- co dwa tygodnie u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat;
- co cztery tygodnie u osób dorosłych.

Lekarz wykona badania, aby upewnić się, że pacjent otrzymuje odpowiednią dawkę i w razie potrzeby może zmienić dawkę lub częstotliwość podawania leku.

Maksymalna dawka u pacjentów z XLH

Maksymalna dawka podawana pacjentowi w leczeniu XLH wynosi 90 mg.

Maksymalna dawka u pacjentów z TIO

Maksymalna dawka podawana pacjentowi w leczeniu TIO:

- u dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat wynosi 90 mg
- u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat i u dorosłych wynosi 180 mg

Pacjenci z TIO

U pacjentów z TIO, którzy wymagają leczenia guza pierwotnego (tj. radioterapii lub resekcji) leczenie lekiem CRYSVITA zostanie przerwane przez lekarza. Po zakończeniu leczenia nowotworu lekarz sprawdzi stężenie fosforanów u pacjenta i wznowi leczenie lekiem CRYSVITA, jeśli stężenie fosforanów w surowicy będzie małe.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku CRYSVITA

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent uważa, że otrzymał większą niż zalecana dawkę leku CRYSVITA.

Pominięcie zastosowania leku CRYSVITA

W przypadku pominięcia dawki należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a lekarz odpowiednio zmodyfikuje kolejne dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z XLH

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 dzieci i młodzieży):

- ropień (zakażenie) zęba;
- kaszel;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- wymioty;
- nudności;
- biegunka;
- zaparcie;
- próchnica zębów lub ubytki;
- wysypka;
- ból mięśni (mialgia) oraz ból dłoni i stóp;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym:
 - zaczerwienienie lub wysypka,
 - ból lub swędzenie,
 - obrzęk,
 - krwawienie lub zasinienie.

Te reakcje w miejscu wstrzyknięcia są zwykle łagodne, występują w ciągu doby od wstrzyknięcia, a ich nasilenie zwykle maleje w czasie od 1 do 3 dni.

- gorączka;
- niskie stężenie witaminy D we krwi.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- podwyższone stężenie fosforanów we krwi.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z TIO

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży nie są znane, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych.

Działania niepożądane u dorosłych z XLH i TIO

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób dorosłych):

- ropień (zakażenie) zęba;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- zespół niespokojnych nóg (nieodparta potrzeba poruszania nogami w celu ukojenia dyskomfortu, bólu lub nietypowych odczuć w nogach, zwłaszcza przed snem lub w nocy);
- zaparcie;
- ból pleców;
- kurcze mięśni;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które mogą obejmować ból lub obrzęk;
- małe stężenie witaminy D we krwi.

Często (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 osób dorosłych):

- wysypka;
- podwyższone stężenie fosforanów we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CRYSVITA

Lek CRYSVITA należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku CRYSVITA po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie. Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku CRYSVITA, jeśli zawiera widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. W przypadku samodzielnego wstrzykiwania należy zapoznać się z krokiem 5 „Instrukcji stosowania” znajdującej się na końcu ulotki dla pacjenta, w którym znajdują się informacje na temat wyrzucania niewykorzystanych leków i materiałów. Należy zapytać pracownika ochrony zdrowia lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CRYSVITA

Substancją czynną leku jest burosumab. Każda fiolka zawiera 10, 20 lub 30 mg burosumabu.

Pozostałe składniki to: L-histydyna, D-sorbitol (E 420), polisorbit 80, L-metionina, kwas solny 10% i woda do wstrzykiwań (dalsze informacje znajdują się w punkcie 2 „Lek CRYSVITA zawiera sorbitol”).

Jak wygląda lek CRYSVITA i co zawiera opakowanie

Lek CRYSVITA ma postać przejrzystego do lekko opalizującego, bezbarwnego do bladożółtego lub bladobrazowego roztworu do wstrzykiwań w niewielkiej szklanej fiolce. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Należy uważnie przeczytać tę instrukcję stosowania przed zastosowaniem leku CRYSVITA.

- Pacjent powinien wykonywać wstrzyknięcie sobie lub swojemu dziecku tylko w sytuacji, gdy tak zalecił lekarz.
- Lek można samodzielnie wstrzykiwać dopiero po przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzykiwania. Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie po rozpoczęciu leczenia lub jakiegokolwiek zmianie dawki należy wykonać w obecności pracownika ochrony zdrowia.
- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki (pracownika ochrony zdrowia). W razie wątpliwości należy zwrócić się do pracownika ochrony zdrowia.
- Lekarz przepisze dawkę właściwą dla pacjenta. Dawkę mierzy się w miligramach (mg). Lek CRYSVITA jest dostępny w fiolkach o trzech różnych dawkach: 10 mg, 20 mg i 30 mg. Każda fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednokrotnego użycia. Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej fiołki leku CRYSVITA. Informacje na temat usuwania wykorzystanych fiołek i innych materiałów można znaleźć w punkcie 5.
- Pracownik ochrony zdrowia poinformuje pacjenta, ile leku CRYSVITA powinien podać sobie lub dziecku. Do uzyskania właściwej dawki konieczne może być podanie sobie lub dziecku więcej niż jednej fiołki.
- Jeśli pracownik ochrony zdrowia powie, że konieczne jest wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia do podania wymaganej dawki, należy w przypadku każdego wstrzyknięcia powtórzyć kroki 2–5. W przypadku każdego wstrzyknięcia należy używać nowych materiałów i zmieniać miejsce jego podania.
- Do wykonania wstrzyknięcia należy używać tylko strzykawkę i igieł wręczonych lub przepisanych przez pracownika ochrony zdrowia.
 - Do pobrania płynu należy zawsze używać dużej igły i pamiętać o jej zmianie na małą igłę w celu wykonania wstrzyknięcia płynu.
 - Użycie nieprawidłowej strzykawki lub igły może skutkować podaniem błędnej dawki lub bardziej bolesnym wstrzyknięciem.
- Przy podawaniu leku CRYSVITA małemu dziecku może być wskazana pomoc drugiej osoby.
- Nie stosować leku CRYSVITA w przypadku uczulenia na którykolwiek z jego składników. Należy zaprzestać stosowania leku CRYSVITA w przypadku wystąpienia dowolnej reakcji alergicznej w czasie lub po zakończeniu wstrzyknięcia i natychmiast skontaktować się z pracownikiem ochrony zdrowia. Więcej informacji można znaleźć w punkcie 2 ulotki dla pacjenta.

Krok 1. Zgromadzenie i sprawdzenie materiałów

Wyjąć potrzebne fiołki leku CRYSVITA z lodówki.

Sprawdzić dawkę na etykiecie każdej fiołki.

Upewnić się, że wyjęto odpowiednią liczbę fiołek, by podać dawkę w mg wskazaną przez pracownika ochrony zdrowia.

W razie wątpliwości zwrócić się o poradę do pracownika ochrony zdrowia.

Odstawić fiołki na 30 minut, aby osiągnęły temperaturę pokojową. Nie ogrzewać fiołek w żaden inny sposób, np. w gorącej wodzie lub mikrofalówce. Nie narażać fiołek na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Sprawdzić termin ważności (podany po „EXP”) na etykiecie fiolki.

Sprawdzić płyn w fiolce. Nie wstrząsać.

Nie używać fiolki, jeśli:

- minął jej termin ważności;
- płyn jest odbarwiony, mętny lub zawiera jakiegokolwiek cząstki. Lek CRYSVITA powinien mieć postać przejrzystego do lekko opalizującego, bezbarwnego do bledożółtego lub bladobrazowego płynu.



Umieścić wszystkie potrzebne materiały na czystej, płaskiej powierzchni. Do każdego wstrzyknięcia potrzebne będą:

- A. Fiolka leku CRYSVITA do wstrzykiwań.
- B. Jedna strzykawka z tłokiem.
- C. Jedna duża igła do strzykawki do pobrania leku CRYSVITA.
- D. Jedna mała igła do strzykawki do wstrzyknięcia leku CRYSVITA.
- E. Gaziki nasączone alkoholem.
- F. Pojemnik na ostre odpady.
- G. Plaster (w razie potrzeby).
- H. Gazik lub wacik.

Jeśli pacjent nie ma tych materiałów, należy poinformować pracownika ochrony zdrowia.

Pracownik ochrony zdrowia objaśni sposób używania różnych igieł.

Duża igła służy do pobierania leku CRYSVITA z fiolki.

Mała igła służy do wstrzykiwania leku CRYSVITA.

W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku należy zwrócić się o poradę do pracownika ochrony zdrowia.

Nie używać materiałów, jeśli brakuje ich elementów lub są w jakikolwiek sposób uszkodzone.

Nie zdejmować osłon z igieł do momentu, aż pacjent będzie gotowy do ich użycia.

Przed przejściem do „Kroku 2” należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

Krok 2. Pobranie leku CRYSVITA i przygotowanie wstrzyknięcia

Zdjąć pokrywę uszczelniającą z fiolki, aby odsłonić gumowy korek.

Oczyścić gumowy korek gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu gumowego korka nie wolno go dotykać.



Wybrać **dużą** igłę i wyjąć ją z jałowego opakowania, lecz nie zdejmować osłony pokrywającej igłę.

Aby zamocować igłę do strzykawki, jedną ręką trzymać osłonę zabezpieczającą **dużej** igły, a drugą cylinder strzykawki.

W zależności od otrzymanych materiałów:

- docisnąć igłę do dołu i okręcać zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, aż będzie dobrze zamocowana na strzykawce
- **lub** docisnąć igłę do dołu, aż będzie dobrze zamocowana.

Nie dotykać samej igły ani końca strzykawki, do którego mocuje się igłę.

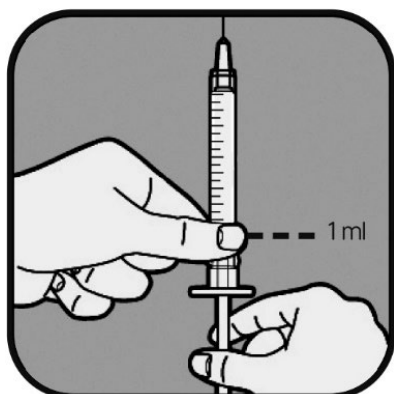
Po dobrym zamocowaniu igły trzymać strzykawkę za cylinder z igłą skierowaną do góry.

Prostym ruchem ściągnąć osłonę z igły.

Nie wyrzucać osłony igły.

Po zdjęciu osłony nie dotykać igły ani nie dopuszczać, by weszła w kontakt z jakąkolwiek powierzchnią.

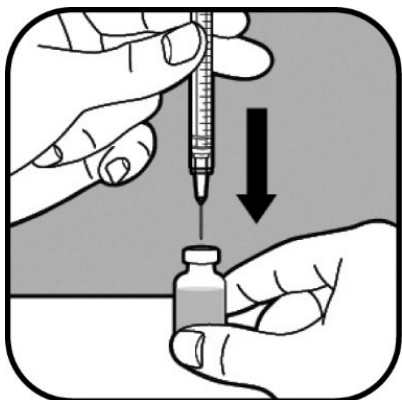
Nie używać strzykawki, jeśli się ją upuści po zdjęciu osłony lub jeśli igła wydaje się uszkodzona.



Pracownik ochrony zdrowia poinformuje pacjenta, ile płynu należy wstrzyknąć. Zwykle będzie to 1 ml w każdym wstrzyknięciu. Pracownik ochrony zdrowia pokaże, którym oznaczeniem należy się kierować, jeśli konieczne jest wstrzyknięcie mniej niż 1 ml.

Zawsze należy się kierować oznaczeniem wskazującym przepisaną dawkę. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku należy zwrócić się o poradę do pracownika ochrony zdrowia.

Pociągnąć tłok strzykawki, tak by koniec tłoka zrównał się z oznaczeniem odpowiadającym przepisanej dawce. Spowoduje to napełnienie strzykawki powietrzem.

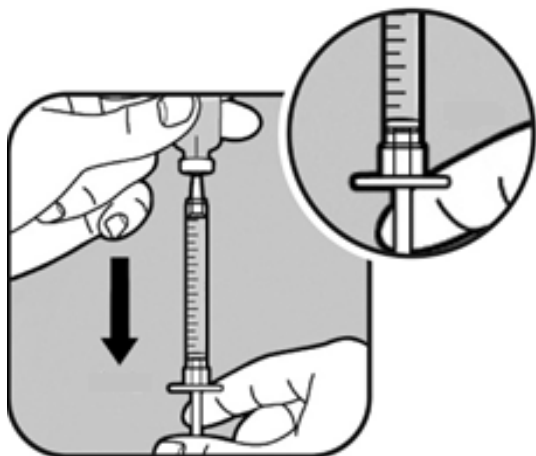


Trzymać fiolkę na płaskiej powierzchni.
Powoli wbić dużą igłę przez gumowy korek do wnętrza fiołki.
Nie dopuścić, by końcówka igły dotknęła płynu w fiołce.
Jeśli końcówka igły dotknie płynu, powoli wyciągnąć igłę tak, aby przestała dotykać płynu.

Powoli naciskać tłok strzykawki.
Spowoduje to wypchnięcie powietrza ze strzykawki do fiołki.



Trzymając igłę w fiołce, obrócić fiolkę do góry dnem.
Upewnić się, że końcówka igły znajduje się w dolnej części płynu.



Powoli pociągnąć tłok, napelniając strzykawkę, tak by koniec tłoka zrównał się z oznaczeniem odpowiadającym przepisanej dawce.
Końcówka igły powinna być przez cały czas zanurzona w płynie.



Sprawdzić płyn w strzykawce pod kątem obecności pęcherzyków powietrza.

W przypadku zauważenia pęcherzyków powietrza:

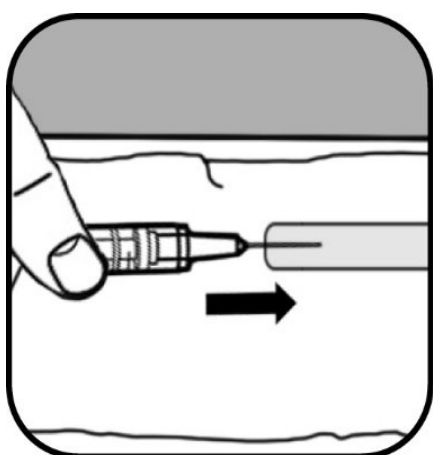
- trzymać strzykawkę pionowo z igłą wciąż umieszczoną wewnątrz fiolki;
- delikatnie ostukiwać cylinder palcem, aby usunąć pęcherzyki;
- gdy pęcherzyki powietrza znajdują się na górze, powoli nacisnąć tłok, aby je wypchnąć.

Jeszcze raz porównać przepisaną dawkę z oznaczeniami na strzykawce.

Jeśli to potrzebne, pobrać trochę więcej płynu, aby jego poziom zrównał się z oznaczeniem odpowiadającym przepisanej dawce.

Ponownie sprawdzić płyn pod kątem obecności pęcherzyków powietrza i w razie potrzeby powtórzyć czynności.

Gdy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza, wyciągnąć strzykawkę i igłę z fiolki prostym ruchem do dołu.



Zdjąć dużą igłę ze strzykawki.

- W tym celu wziąć osłonę dużej igły i umieścić ją na płaskiej powierzchni.
- Jedną ręką wsunąć dużą igłę do osłony i ruchem do góry nasunąć osłonę na igłę, aby ją zakryć bez używania drugiej ręki. Pozwoli to uniknąć zranienia. Następnie drugą ręką umocować i docisnąć osłonę.
- W zależności od materiałów należy:
 - okręcać osłoniętą dużą igłę przeciwnie do kierunku ruchu wskazówek zegara, aby zdjąć ją ze strzykawki
 - lub ściągnąć osłoniętą igłę prostym ruchem ze strzykawki i umieścić w pojemniku na ostre odpady.

Wybrać **małą** igłę i wyjąć ją z jałowego opakowania, lecz nie zdejmować osłony pokrywającej igłę.

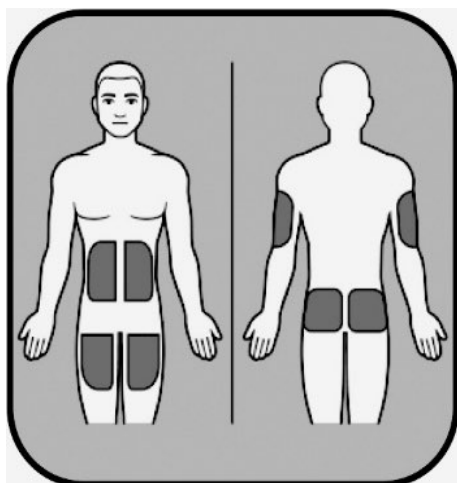
Aby zamocować igłę do strzykawki, jedną ręką trzymać osłonę zabezpieczającą **małej** igły, a drugą cylinder strzykawki.

W zależności od otrzymanych materiałów:

- docisnąć igłę do dołu i okręcać zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, aż będzie dobrze zamocowana na strzykawce
- **lub** docisnąć igłę do dołu, aż będzie dobrze zamocowana.

Nie dotykać samej igły ani końca strzykawki, do którego mocuje się igłę.

Krok 3. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia



Wstrzyknięcie należy podawać w warstwę tkanki tłuszczowej znajdującej się tuż pod skórą. Wybór miejsca wstrzyknięcia należy do pacjenta. Jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcie sobie samemu, odpowiednie miejsca to:

- okolica brzucha, górna część ud.

Jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcie innej osobie, odpowiednie miejsca to:

- okolica brzucha, górna część ud, zewnątrz strona górnej części ramion, pośladki.

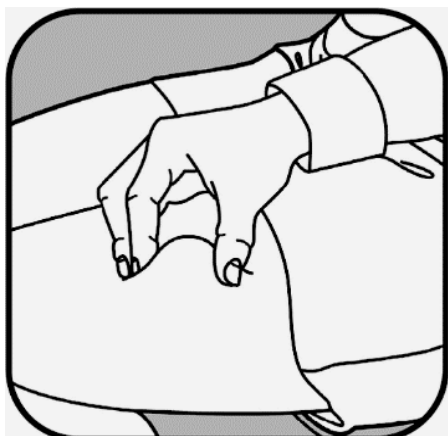
Nie wykonywać wstrzyknięcia:

- w miejsce obolałe, zaczerwienione, zasinione lub z pękniętą skórą;
- w miejsce występowania rozstępów lub blizn (w tym poparzeń);
- bezpośrednio w znamię lub w okolicę znamienia.

Jeśli wykonuje się więcej niż jedno wstrzyknięcie, każde należy wykonać w inne miejsce. Każde miejsce wstrzyknięcia należy przemyć nowym gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić skórę do wyschnięcia.

Lek CRYSVITA należy wstrzykiwać w czystą, suchą skórę.

Krok 4. Wstrzyknięcie leku CRYSVITA



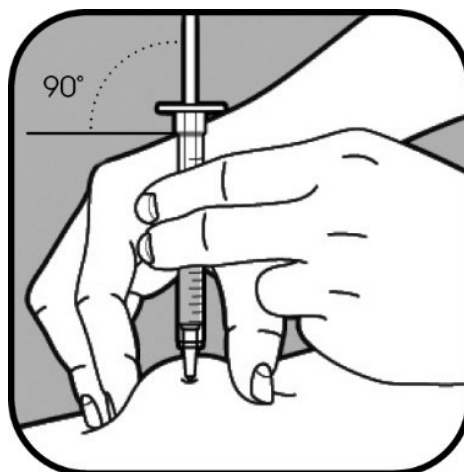
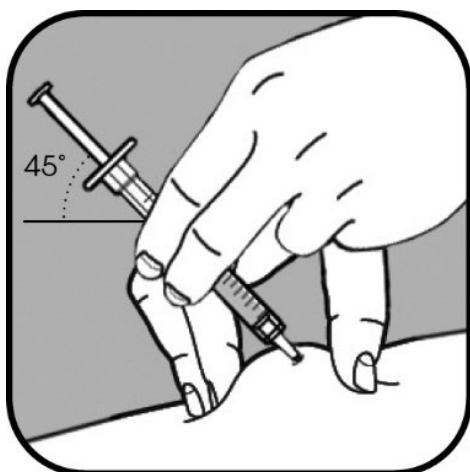
Prostym ruchem ściągnąć osłonę z małej igły.

Mocno przyszczypnąć skórę między kciukiem i pozostałymi palcami, tworząc powierzchnię o szerokości około 5 cm.

Przytrzymać strzykawkę między kciukiem i palcem wskazującym dominującej ręki.

Iglę należy wprowadzić do skóry pod kątem 45° lub 90°.

Pracownik ochrony zdrowia wskaże właściwy kąt wprowadzenia igły.

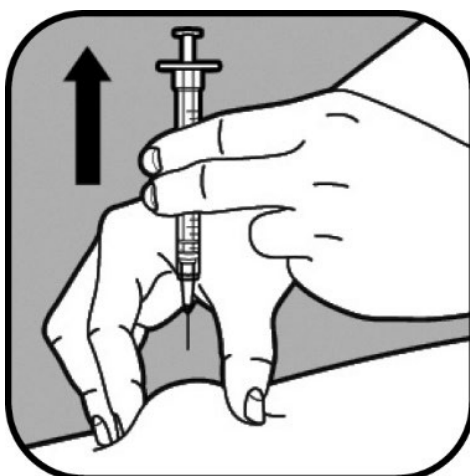


Szybkim ruchem wbić igłę do przyszczypniętej skóry.
Wprowadzając igłę, nie wolno naciskać tłoka.



Po wprowadzeniu igły nie wolno nią poruszać.

Cały czas trzymać przyszczypniętą skórę.
Powoli, nawet przez 30 sekund, naciskać tłok strzykawki aż do jej opróżnienia.



Po podaniu pełnej dawki wyjąć igłę, delikatnie ciągnąc strzykawkę prosto do góry.

Puścić przyszczypniętą skórę.
Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia przez kilka sekund wacikiem lub gazikiem, aby zatrzymać krwawienie.
Jeśli to konieczne, przykleić plaster.

Nie pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Aby uniknąć zranienia, nie nakładać osłony z powrotem na małą igłę. Umieścić nieosłoniętą igłę w pojemniku na ostre odpady.

Krok 5. Po każdym wstrzyknięciu

Umieścić igły, osłony i strzykawki w pojemniku na ostre odpady. Fiolki należy utylizować zgodnie z miejscowymi wytycznymi.

Igieł ani strzykawek nie wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

Pozostałego leku nie zachowywać do przyszłego użycia ani przekazywać innym.

Gdy pojemnik na ostre odpady prawie się zapełni, należy zamówić nowy pojemnik zgodnie z lokalnymi przepisami i odpowiednio wyrzucić zapełniony pojemnik.

Przypomnienie: Jeśli wykonuje się więcej niż jedno wstrzyknięcie, należy powtórzyć kroki 2–5 dla każdego wstrzyknięcia.

W przypadku każdego wstrzyknięcia należy używać nowych materiałów.

Należy zapisywać datę każdego wstrzyknięcia i wszystkich miejsc wstrzyknięcia, aby kolejne wstrzyknięcia podawać do innych okolic.

Pod następującym łączem dostępny jest film pokazujący sposób przygotowania i wykonania wstrzyknięcia: www.myinject.eu.