

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

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. SZCZEGÓLWE 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) z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych u dzieci w wieku 1 roku i powyżej oraz młodzieży w okresie wzrostu kośćca.

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 analogów witaminy D 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia. W chwili rozpoczęcia leczenia stężenie fosforanów w surowicy na czczo powinno być poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku (patrz punkt 4.3).

Zalecana dawka początkowa to 0,4 mg/kg masy ciała, a dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj 0,8 mg burosumabu na kilogram masy ciała co dwa tygodnie. Dawka maksymalna wynosi 90 mg. Wszystkie dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg.

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 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.

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).

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 4 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 4 tygodni. Dla ponownego rozpoczęcia stosowania burosumabu w dawce wynoszącej w przybliżeniu połowę wcześniej stosowanej niezbędne jest, aby stężenie fosforanów w surowicy na czczo u pacjenta miało wartość poniżej zakresu prawidłowego, odpowiedniego dla wieku.

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę, należy jak najszybciej wznowić podawanie burosumabu we wcześniej 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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności burosumabu u dzieci w wieku do jednego roku. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Burosumab należy wstrzykiwać w ramię, 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, należy podzielić całkowitą objętość produktu leczniczego i podać ją 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.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne podawanie z doustnymi fosforanami i 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

Mineralizacja ektopowa

Obserwowano przypadki mineralizacji ektopowej, objawiającej się wapnicą nerek, u pacjentów z XLH leczonych doustnie związkami zawierającymi fosfor i 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 pacjenta 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.

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 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).

Produkt leczniczy CRYSVITA 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 produktu CRYSVITA, 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 niepożądanymi działaniami leku (ang. *adverse drug reactions*, ADR) u dzieci i młodzieży w okresie do 64 tygodni były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (57%), ból głowy (54%), ból kończyny (42%), obniżenie stężenia witaminy D (28%), wysypka (23%), ból zęba (19%), ropień zęba (14%), ból mięśni (14%) i zawroty głowy (11%) (patrz punkt 4.4 oraz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych. 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 ($> 1/10\ 000$ 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.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u dzieci i młodzieży chorych na XLH (N = 65)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Ropień zęba
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Bardzo często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból zębów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni
	Bardzo często	Ból kończyny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Obniżenie stężenia witaminy D

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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 57% pacjentów wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo miały łagodne nasilenie, występowały w ciągu 1 doby od podania produktu leczniczego, trwały około 1–3 dni, nie wymagały leczenia i ustępowały niemal we wszystkich przypadkach.

Reakcje skórne

U dzieci i młodzieży najczęstszymi potencjalnymi reakcjami nadwrażliwości były wysypka (22%), wysypka w miejscu wstrzyknięcia (6%) i pokrzywka (4%). Reakcje te miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Immunogenność

Wykryto przeciwciała specyficzne względem leku (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) u niewielkiego odsetka pacjentów otrzymujących burosumab, u których uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA również przed podaniem produktu leczniczego. Nie miało to wpływu na występowanie działań niepożądanych ani na utratę skuteczności.

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 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 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.

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-dihydroksy-witaminy D w surowicy.

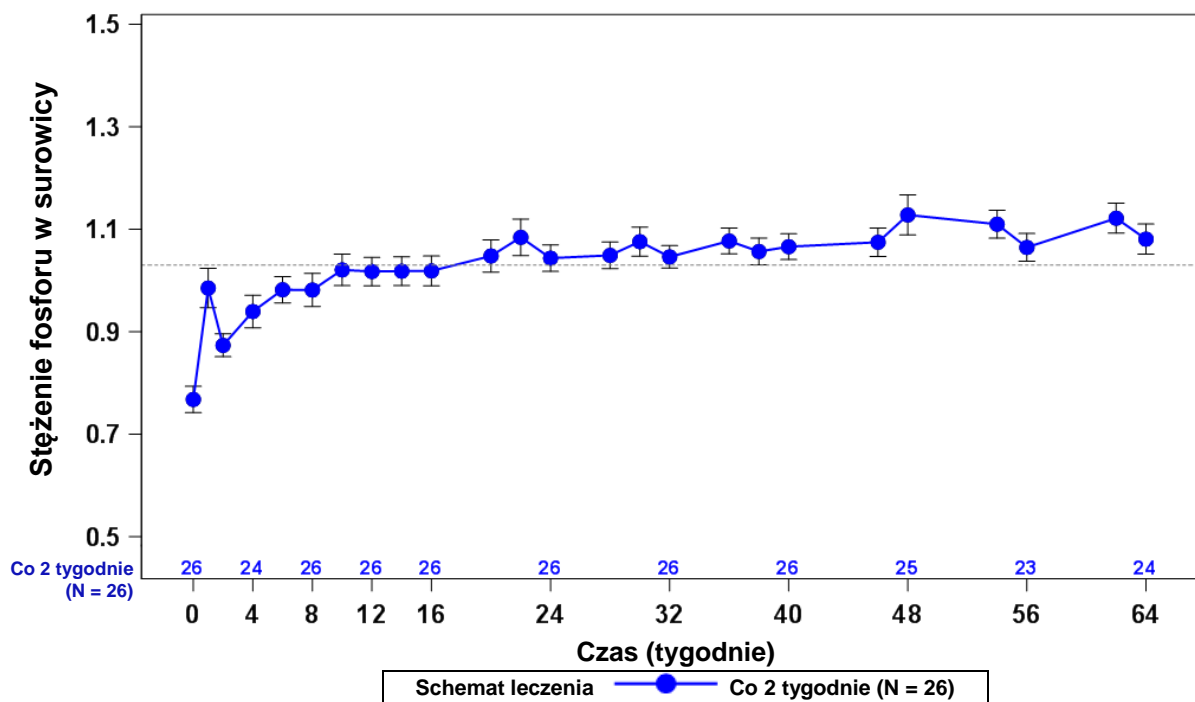
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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) chorych na XLH poddawano leczeniu przez 64 tygodnie. 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 fosforu w surowicy na czczo w zakresie 1,13–1,62 mmol/l. Dwudziestu sześciu 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 60., do dawki maksymalnej 2,0 mg/kg mc.

Stosowanie burosumabu skutkowało wzrostem stężenia fosforanów w surowicy oraz maksymalnej resorpcji kanalikowej fosforanów TmP/GFR. Zmiany stężenia fosforanów w surowicy w czasie przedstawiono na ryc. 1. W grupie otrzymującej burosumab co 2 tygodnie, średnie (SD) stężenie fosforanów w surowicy wzrosło z 0,77 (0,13) mmol/l na początku badania do 1,07 (0,13) mmol/l w tygodniu 40. i utrzymało się do tygodnia 64 na poziomie 1,08 (0,14) mmol/l.

Rycina 1: Zmiana stężenia fosforanów w surowicy (mmol/l) w czasie w badaniu II fazy z udziałem dzieci i młodzieży w wieku 5–12 lat otrzymujących burosumab co 2 tygodnie



Aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy

Średnia (SD) całkowita aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy na początku badania wynosiła 459 (105) j./l i spadła do 369 (76) j./l w tygodniu 64. (-19,6%, $p < 0,0001$).

Zawartość pochodzącej z kości fosfatazy alkalicznej 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%).

Rickets Severity Score (RSS)

Ciężkość krzywicy dziecięcej w badaniu UX023-CL201 mierzono z zastosowaniem skali *Rickets Severity Score* (RSS, skala ciężkości krzywicy), radiograficznej metody oceny opracowanej pierwotnie do określania ciężkości krzywicy żywieniowej w nadgarstkach i stawach kolanowych 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.

Podsumowanie wyników przedstawiono w tabeli 2. Ujemna zmiana w skali *Rickets Severity Score* oznacza ustępowanie krzywicy w obrazie radiograficznym.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)

Jako uzupełnienie systemu RSS w ocenie ciężkości krzywicy dziecięcej w badaniu UX023CL201 zastosowano *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C, skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych), czyli względną skalę oceny porównującą krzywicę u pacjenta przed leczeniem i po zastosowaniu leczenia, oceniając w 7-punktowej skali porządkowej te same nieprawidłowości, które oceniano za pomocą RSS. Wyniki mieszczą się w zakresie od -3 (oznacza ciężkie pogorszenie krzywicy) do +3 (oznacza całkowite wyleczenie z krzywicy). Podsumowanie

wyników przedstawiono w tabeli 2. Dodatnia zmiana w skali RGI-C oznacza ustępowanie krzywicy w obrazie radiograficznym.

Tabela 2: 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)	40	1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
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)	64	-1,06 (0,1) (p < 0,0001)	-0,73 (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.

Odległość międzykłykciowa w przypadku kolana szpotawego i odległość międzykostkowa w przypadku kolana koślawego nie uległy zmianie od początku badania do tygodnia 64.

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) przez 40 tygodni. Wszyscy pacjenci mieli na początku krzywicę potwierdzoną w badaniach radiograficznych, a dwunastu 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.

W badaniu UX023-CL205 średnie (SD) stężenie fosforanów w surowicy na czczo wzrosło z 0,81 (0,092) mmol/l na początku badania do 1,12 (0,158) mmol/l w tygodniu 40.

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%).

Rickets Severity Score (RSS)

Po 40 tygodniach leczenia z zastosowaniem burosumabu średni całkowity wynik w skali RSS uległ poprawie z 2,92 (1,367) na początku badania do 1,19 (0,522), co odpowiada zmianie średniej najmniejszych kwadratów (SE) od początku badania wynoszącej -1,73 (0,132) (p < 0,0001).

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 +2,33 (0,08) 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 $\geq +2,0$.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego CRYSVITA 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).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie burosumabu z miejsc wstrzyknięcia podskórnego do krwiobiegu jest niemal całkowite. Po podaniu podskórnym czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}) burosumabu w surowicy wynosi około 5–10 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 niezmięnionej. 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) chorych na XLH, natomiast okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) w surowicy wynosi ok. 19 dni.

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 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

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.

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(OH)₂D 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 2,58 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 2,58 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 2,58 mmol/l (patrz punkt 5.3). Nie obserwowano nowych przypadków

ani klinicznie istotnego pogorszenia wapnicy nerek lub mineralizacji ektopowej w badaniach klinicznych z udziałem chorych na 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

2 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 Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Wielka Brytania
+44 (0)1896 664000
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:

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**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego/wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
WIELKA BRYTANIA

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

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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 tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I 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.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<p>1. Badanie UX023-CL201</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Crysvida w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH) u dzieci w wieku od 5 do 12 lat podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić uaktualnione wyniki badania UX023-CL201, randomizowanego, otwartego badania II fazy mającego na celu ustalenie optymalnej dawki oraz ocenę właściwości farmakodynamicznych i bezpieczeństwa stosowania związku KRN23 (przeciwciała przeciwko FGF23) u dzieci i młodzieży chorych na XLH.</p>	Lipiec 2019 r.
<p>2. Badanie UX023-CL301</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Crysvida w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH) u dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie UX023-CL301, randomizowane, otwarte badanie III fazy mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i właściwości farmakodynamicznych związku KRN23 (przeciwciała przeciwko FGF23) w porównaniu z podawanymi doustnie fosforanami i czynną witaminą D u dzieci i młodzieży chorych na XLH, oraz przedstawić jego wyniki.</p>	Lipiec 2019 r.
<p>3. Badanie UX023-CL205</p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Crysvida w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (XLH) u dzieci w wieku od 1 roku do 4 lat podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić uaktualnione wyniki badania UX023-CL205, otwartego badania II fazy mającego na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania, właściwości farmakodynamicznych i skuteczności związku KRN23 u dzieci chorych na XLH.</p>	Maj 2020 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE 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, polisorbitat 80, L-metionina, kwas solny 10% i woda do wstrzykiwań.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

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 jedнокrotnego 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 Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Wielka Brytania

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**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

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
burossumab
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 TEKTUROWE 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, polisorbat 80, L-metionina, kwas solny 10% i woda do wstrzykiwań.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

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 Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Wielka Brytania

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**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

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 TEKTUROWE 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, polisorbitat 80, L-metionina, kwas solny 10% i woda do wstrzykiwań.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

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 Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Wielka Brytania

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**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

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.
- 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 w wieku 1 roku i powyżej oraz młodzieży w okresie wzrostu.

Co to jest hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH)

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

- U osób chorych na 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 prawidłowy wzrost i twardnienie kości.

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 preparaty uzupełniające fosforany lub witaminę D;
- 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 zgłosić się do lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek 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 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:

- preparaty uzupełniające fosforany lub witaminę D.

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.

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 fiolece, co odpowiada 45,91 mg/ml.

3. Jak stosować lek CRYSVITA

Lek CRYSVITA powinien być podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego w ramię, brzuch, pośladek lub udo przez lekarza lub innego przeszkolonego pracownika ochrony zdrowia.

Jaka ilość leku CRYSVITA zostanie podana

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

Lek CRYSVITA będzie podawany we wstrzyknięciu co dwa tygodnie.

Lekarz wykona badania, aby upewnić się, że pacjent otrzymuje odpowiednią dawkę i w razie potrzeby może tę dawkę zmienić.

Maksymalna dawka podawana pacjentowi wynosi 90 mg.

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 (bardzo częste — mogą występować u więcej niż 1 na 10 dzieci):

- ropień (zakażenie) zęba;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- ból zębów;
- wysypka;
- ból mięśni (mialgia) oraz ból dłoni i stóp;
- niskie stężenie witaminy D we krwi;
- 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.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CRYSVITA

Substancją czynną leku jest burosumab. Każda fiołka zawiera 10, 20 lub 30 mg burosumabu. Pozostałe składniki to: L-histydyna, D-sorbitol (E 420), polisorbitat 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 Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Wielka Brytania
medinfo@kyowakirin.com

Wytwórca

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Morpeth
NE61 3YA
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

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.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO
DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ
LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.