

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă

Fiecare flacon conține burosumab 10 mg în 1 ml soluție.

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă

Fiecare flacon conține burosumab 20 mg în 1 ml soluție.

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă

Fiecare flacon conține burosumab 30 mg în 1 ml soluție.

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 10 mg în 0,33 ml soluție.

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 20 mg în 0,67 ml soluție.

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 30 mg în 1 ml soluție.

Burosumabul este un anticorp monoclonal IgG1 uman recombinant pentru FGF23 și este produs prin tehnologie cu ADN recombinant, utilizând cultură celulară mamiferă, obținută din ovar de hamster chinezesc (OHC).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sorbitol 45,91 mg.

Fiecare seringă preumplută de 10 mg conține sorbitol 15,30 mg.

Fiecare seringă preumplută de 20 mg conține sorbitol 30,61 mg.

Fiecare seringă preumplută de 30 mg conține sorbitol 45,91 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la galben-marونیu pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CRYSVITA este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți.

CRYSVITA este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei asociate cu FGF23 în osteomalacia indusă de tumori asociată cu tumori mezenchimale fosfaturice care nu pot fi rezecate curativ sau localizate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani și la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice.

Doze

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor activi ai vitaminei D (de exemplu, calcitriol) trebuie oprită cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. Înlocuirea sau suplimentarea vitaminei D cu forme inactive poate fi începută sau continuată conform recomandărilor la nivel local, în condițiile monitorizării concentrației de calciu și fosfat seric. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă (vezi pct. 4.3).

Hipofosfatemie X-linkată (HXL)

Doze la copii și adolescenți cu HXL cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani

Doza inițială recomandată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. De asemenea, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după orice ajustare a dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

Creșterea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu câte 0,4 mg/kg, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg). Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de

2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la jumătate din doza anterioară, rotunjind cantitatea conform indicațiilor de mai sus.

Conversia dozei la vârsta de 18 ani

Copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani trebuie tratați conform indicațiilor de dozaj descrise mai sus. La vârsta de 18 ani, pacientul trebuie să treacă la doza de la adult și la schema terapeutică descrisă mai jos.

Doze la adulți cu HXL

Doza inițială recomandată la adulți este de 1,0 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la doza maximă de 90 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul valorilor de referință, trebuie menținută aceeași doză.

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește limita superioară a intervalului valorilor de referință, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul valorilor de referință înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul valorilor de referință, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza inițială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice ajustare a dozei.

Osteomalacie indusă de tumori (OIT)

Dozele la copiii și adolescenții cu OIT cu vârsta între 1 an și 17 ani au fost stabilite pe baza modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2)

Doze la copii cu OIT cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani

Doza inițială recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani este de 0,4 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

Creșterea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat. Doza trebuie crescută inițial cu 0,6 mg/kg și apoi în trepte suplimentare de 0,5 mg/kg (până la o doză maximă de 2,0 mg/kg), în funcție de răspunsul pacientului la tratament, rotunjind cantitatea conform indicațiilor de mai sus, până la o doză maximă de 90 mg, administrată la interval de două săptămâni. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

Doze la adolescenți cu OIT cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani

Doza inițială recomandată la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani este de 0,3 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 180 mg.

Creșterea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat. Doza trebuie crescută inițial cu 0,3 mg/kg și apoi în trepte suplimentare cuprinse între 0,2 mg/kg - 0,5 mg/kg (treptele de ajustare a dozei depind de răspunsul valorii fosfatului seric al pacientului la tratament), rotunjind

cantitatea conform indicațiilor de mai sus, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (maximum 180 mg), administrată la interval de două săptămâni. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

Doze la copii și adolescenți cu OIT cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani

Pentru toți pacienții copii și adolescenți, după inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. De asemenea, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după orice ajustare a dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la jumătate din doza anterioară, rotunjind cantitatea conform indicațiilor de mai sus. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei. Dacă valoarea rămâne sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă după reluarea dozei, doza poate fi ajustată în continuare.

Conversia dozei la vârsta de 18 ani

La vârsta de 18 ani, pacientul trebuie să treacă la doza de adult și la schema terapeutică descris mai jos.

Doze la adulți cu OIT

Doza inițială recomandată la adulți este de 0,3 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni după administrarea fiecărei doze în primele 3 luni de tratament și ulterior după caz. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul valorilor de referință, trebuie menținută aceeași doză.

Creșterea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință, doza poate fi crescută treptat. Doza trebuie crescută inițial cu 0,3 mg/kg și apoi în trepte suplimentare cuprinse între 0,2 mg/kg - 0,5 mg/kg (în funcție de răspunsul pacientului la tratament), până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (maximum 180 mg), administrată la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după ajustarea dozei.

La pacienții a căror concentrație serică a fosfatului rămâne sub intervalul valorilor de referință, în pofida administrării dozei maxime la interval de 4 săptămâni, doza anterioară poate fi divizată și administrată la interval de 2 săptămâni, cu creșteri treptate după caz, așa cum se arată mai sus, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg, administrată la interval de 2 săptămâni (maximum 180 mg).

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului este peste intervalul valorilor de referință, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul valorilor de referință înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul valorilor de referință, tratamentul poate fi reluat la aproximativ

jumătate din doza inițială, administrată la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice ajustare a dozei.

Dacă valoarea rămâne sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă după reluarea dozei, doza poate fi ajustată în continuare.

Întreruperea dozei la copiii și adulții cu OIT

Dacă un pacient urmează un tratament al tumorii de bază (adică, excizie chirurgicală sau radioterapie), tratamentul cu burosumab trebuie întrerupt.

După terminarea tratamentului tumorii de bază, concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată înainte de a relua tratamentul cu burosumab. Tratamentul cu burosumab trebuie reluat la doza inițială administrată pacientului în cazul în care concentrația serică a fosfatului rămâne sub limita inferioară a intervalului valorilor de referință. Se va respecta ajustarea dozei recomandate descrisă mai sus pentru a menține concentrația serică a fosfatului în intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Pentru toți pacienții cu OIT, tratamentul trebuie oprit dacă medicul curant consideră că nu se observă o îmbunătățire semnificativă a răspunsului markerilor biochimici sau clinici, în pofida administrării dozei maxime.

Toți pacienții

Pentru a reduce riscul de mineralizare ectopică, se recomandă stabilirea ca țintă a unei valori a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar situată la extremitatea inferioară a intervalului valorilor de referință pentru vârsta respectivă (vezi pct. 4.4).

Omiterea unei doze

Pentru a se evita omiterea administrării dozelor, tratamentele pot fi administrate cu trei zile înainte sau cu trei zile după data programată pentru tratament. Dacă un pacient omite o doză, administrarea burosumabului trebuie reluată în cel mai scurt timp posibil, cu doza prescrisă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Burosumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Burosumabul nu trebuie administrat la pacienți cu boală renală severă sau în stadiu terminal (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Hipofosfatemie X-linkată (HXL)

Siguranța și eficacitatea burosumabului la pacienții copii și adolescenți cu HXL cu vârsta mai mică de un an nu au fost stabilite în studiile clinice.

Osteomalacie indusă de tumori (OIT)

Siguranța și eficacitatea burosumabului la pacienții copii și adolescenți cu OIT nu au fost stabilite în studiile clinice.

Vârșnici

Datele disponibile la pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt limitate.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

Burosumabul trebuie injectat în braț, abdomen, fesă sau coapsă.

Volumul maxim de medicament per loc de injecție este de 1,5 ml. Dacă este necesară o doză mai mare de 1,5 ml într-o zi de administrare dată, volumul total de medicament trebuie divizat și administrat în

două sau mai multe locuri de injecție diferite. Locurile de injecție trebuie schimbate prin rotație și monitorizate cu atenție pentru depistarea semnelor unor posibile reacții (vezi pct. 4.4).

Pentru manipularea burosumabului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pentru unii pacienți, poate fi adecvată autoadministrarea/administrarea de către îngrijitor folosind fie flaconul, fie seringă preumplută. Odată ce nu se anticipează nicio ajustare imediată a dozei, administrarea poate fi efectuată de către o persoană care a fost instruită corespunzător privind tehnicile de injectare. Prima doză autoadministrată după inițierea medicamentului sau după ajustarea dozei trebuie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Monitorizarea clinică a pacientului, inclusiv monitorizarea concentrațiilor de fosfați, trebuie să continue după cum este necesar și menționat mai jos. O secțiune de „Instrucțiuni de utilizare” detaliată, destinată pacientului este furnizată la finalul Prospectului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare orală concomitentă de fosfat, analogi activi ai vitaminei D (vezi pct. 4.5).

Valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, din cauza riscului de hiperfosfatemie (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în fișa medicală a pacientului.

Mineralizare ectopică

Mineralizarea ectopică, manifestată prin nefrocalcinoză, a fost observată la pacienții cu HXL tratați cu fosfat și analogi activi ai vitaminei D cu administrare pe cale orală; administrarea acestor medicamente trebuie oprită cu cel puțin o săptămână înainte de inițierea tratamentului cu burosumab (vezi pct. 4.2).

Se recomandă monitorizarea semnelor și simptomelor de nefrocalcinoză, de exemplu prin ecografie renală, la începutul tratamentului și la interval de 6 luni în primele 12 luni de tratament, iar ulterior cu frecvență anuală. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale fosfatazelor alcaline, calciului, hormonului paratiroidian (PTH) și creatininei, la interval de 6 luni (la interval de 3 luni la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani) sau după cum este indicat.

Se sugerează monitorizarea concentrațiilor urinare ale calciului și fosfatului la interval de 3 luni.

Hiperfosfatemie

Concentrațiile serice ale fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie monitorizate din cauza riscului de hiperfosfatemie. Pentru a reduce riscul de mineralizare ectopică, se recomandă stabilirea ca țintă a unei valori a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar situată la extremitatea inferioară a intervalului valorilor de referință pentru vârsta respectivă. Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2). Este indicată măsurarea postprandială, periodică, a concentrației serice a fosfatului.

Pentru a preveni hiperfosfatemia, tratamentul cu burosumab trebuie întrerupt la pacienții cu osteomalacie indusă de tumori care urmează tratament al tumorii de bază. Tratamentul cu burosumab

trebuie reluat numai în cazul în care concentrația serică a fosfatului pacientului rămâne sub limita inferioară a intervalului valorilor de referință (vezi pct. 4.2).

Concentrația serică a hormonului paratiroidian

La unii pacienți cu HXL au fost observate creșteri ale concentrației serice a hormonului paratiroidian în timpul tratamentului cu burosumab. Este indicată măsurarea periodică a concentrației serice a hormonului paratiroidian.

Reacții la locul injectiei

Administrarea burosumabului poate determina reacții locale la locul injectiei. Administrarea trebuie întreruptă la orice pacient care manifestă reacții severe la locul injectiei (vezi pct. 4.8) și trebuie administrat tratamentul medical adecvat.

Hipersensibilitate

În cazul apariției de reacții de hipersensibilitate grave, administrarea burosumabului trebuie oprită și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat.

Excipient cu efect cunoscut

CRYSVITA soluție injectabilă în flacoane

Acest medicament conține sorbitol 45,91 mg, echivalent cu 45,91 mg/ml, în fiecare flacon.

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Acest medicament conține sorbitol 15,30 mg, echivalent cu 45,91 mg/ml, în fiecare seringă preumplută.

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Acest medicament conține sorbitol 30,61 mg, echivalent cu 45,91 mg/ml, în fiecare seringă preumplută.

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Acest medicament conține sorbitol 45,91 mg, echivalent cu 45,91 mg/ml, în fiecare seringă preumplută.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă de burosumab cu fosfat și analogi activi ai vitaminei D cu administrare pe cale orală este contraindicată, întrucât poate cauza un risc crescut de hiperfosfatemie și hipercalcemie (vezi pct. 4.3).

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente de burosumab cu medicamente calcimimetice (adică substanțe care mimează efectul calciului asupra țesuturilor, prin activarea receptorului de calciu). Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice și prezintă un potențial de exacerbare a hipocalcemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea burosumabului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Burosumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă burosumabul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu burosumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat efecte asupra organelor reproducătoare masculine (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice privind efectul burosumabului asupra fertilității la om. Nu s-au efectuat studii specifice cu burosumab cu privire la fertilitate la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Burosumabul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate apărea amețea în urma administrării burosumabului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente (> 10 %) reacții adverse la medicament raportate la copiii cu HXL pe parcursul unor studii clinice bazate pe studiile pe termen lung finalizate până la o expunere maximă la burosumab de 214 săptămâni (cu perioadă variabilă de expunere pentru populația de siguranță) au fost: tuse (55 %), reacții la locul injectiei (54 %), pirexie (50 %), cefalee (48 %), vărsături (46 %), durere la nivelul extremităților (42 %), abces dentar (40 %), concentrații serice scăzute ale vitaminei D (28 %), diaree (27 %), greață (21 %), erupție cutanată tranzitorie (20 %), constipație (12 %) și carii dentare (11 %).

Cele mai frecvente (> 10 %) reacții adverse la medicament raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții adulți cu HXL sau la pacienții adulți cu OIT, pe baza studiilor pe termen lung finalizate, până la o expunere maximă la burosumab de 300 săptămâni (cu o perioadă de expunere variabilă la nivelul populației de siguranță), au fost: lombalgie (30 %), reacții la locul injectiei (29 %), cefalee (28 %), infecție dentară (28 %), concentrații serice scăzute ale vitaminei D (28 %), spasme musculare (18 %), sindromul picioarelor neliniștite (16 %), amețea (16 %) și constipație (13 %) (vezi pct. 4.4 și „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse sunt enumerate în Tabelul 1 (HXL, pacienți copii și adolescenți) și Tabelul 2 (pacienți cu HXL și OIT adulți).

Reacțiile adverse sunt prezentate în clasificarea pe aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvențe, definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu HXL, observate în cadrul studiilor clinice (N=120) și după punerea pe piață

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Abces dentar ¹
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse ²
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Foarte frecvente	Amețeală ³
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Vărsături Greață Diaree Constipație Carii dentare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ⁴
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie
	Foarte frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Reacții la locul injecției ⁵ Pirexie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Concentrații serice scăzute ale vitaminei D ⁶
	Cu frecvență necunoscută	Concentrații serice crescute ale fosfatului ⁷

¹Abcesul dentar include: *abces dentar, infecție dentară și durere de dinți*

²Tusea include: *tuse și tuse productivă*

³Amețeala include: *amețeală și amețeală la efort*

⁴Erupția cutanată tranzitorie include: *erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată maculo-papulară și erupție cutanată pustuloasă*

⁵Reacțiile la locul injecției includ: *reacție la locul injecției, eritem la locul injecției, prurit la locul injecției, tumefiere la locul injecției, durere la locul injecției, erupție cutanată tranzitorie la locul injecției, echimoză la locul injecției, modificări ale culorii pielii la locul injecției, disconfort la locul injecției, hematom la locul injecției, hemoragie la locul injecției, indurație la locul injecției, maculă la locul injecției și urticarie la locul injecției.*

⁶Concentrațiile serice scăzute ale vitaminei D includ: *deficiență a vitaminei D, concentrații serice scăzute ale nivelului de 25-hidroxicoalecalciferol, precum și concentrații serice scăzute ale vitaminei D*

⁷Concentrațiile serice crescute ale fosfatului includ: *concentrații serice crescute ale fosfatului și hiperfosfatemie*

Tabelul 2: Reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice la adulți (N=203) cu HXL (N=176) și OIT (N=27)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție dentară ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee ²
	Foarte frecvente	Amețeală
	Foarte frecvente	Sindromul picioarelor neliniștite
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ³
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Lombalgie
	Foarte frecvente	Spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Reacții la locul injecției ⁴
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Concentrații serice scăzute ale vitaminei D ⁵
	Frecvente	Concentrații serice crescute ale fosfatului ⁶

¹Infecția dentară include: *abcès dentar, infecție dentară și durere de dinți*

²Cefalea include: *cefalee și disconfort la nivelul capului*

³Erupția cutanată tranzitorie include: *erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată papulară și erupție cutanată eritematoasă*

⁴Reacțiile la locul injecției includ: *reacție la locul injecției, eritem la locul injecției, prurit la locul injecției, tumefiere la locul injecției, durere la locul injecției, erupție cutanată tranzitorie la locul injecției, echimoză la locul injecției, modificări ale culorii pielii la locul injecției, disconfort la locul injecției, hematom la locul injecției, hemoragie la locul injecției, indurație la locul injecției, maculă la locul injecției, urticarie la locul injecției, hipersensibilitate la locul injecției și inflamație la locul injecției.*

⁵Concentrațiile serice scăzute ale vitaminei D includ: *deficiență a vitaminei D, concentrații serice scăzute ale nivelului de 25-hidroxicolecalciferol, precum și concentrații serice scăzute ale vitaminei D*

⁶Concentrațiile serice crescute ale fosfatului includ: *concentrații serice crescute ale fosfatului și hiperfosfatemie*

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injecției

Pacienți copii și adolescenți cu HXL:

La locul injecției au apărut reacții locale (de exemplu urticarie, eritem, erupție cutanată tranzitorie, inflamație, echimoză, durere, prurit și hematom la locul injecției). În studiile efectuate la copii și adolescenți, aproximativ 54 % dintre pacienți au prezentat o reacție locală la locul injecției, pe baza datelor din studiile clinice. Reacțiile la locul injecției au avut, în general, un grad de severitate ușor, au apărut în decurs de 1 zi de la administrarea medicamentului, au durat în majoritatea cazurilor 1-3 zile, nu au necesitat tratament și s-au remis în aproape toate cazurile.

Pacienți adulți cu HXL sau OIT:

Reacțiile la locul injecției au avut, în general, un grad de severitate ușor, nu au necesitat tratament și s-au remis în aproape toate cazurile.

La pacienții cu HXL, în perioada de tratament controlată cu placebo a studiului UX023-CL303, frecvența reacțiilor la locul injecției a fost de 12 % atât în grupele de tratament cu burosumab cât și în cele cu placebo (reacție la locul injecției, eritem, erupție cutanată tranzitorie, echimoză, durere, prurit și hematom la locul injecției).

La pacienții cu OIT, frecvența reacțiilor la locul injecției, pe baza datelor din studiile clinice pe termen lung finalizate, a fost de 22 % (reacție la locul injecției, durere la locul injecției și tumefiere la locul injecției).

Hipersensibilitate

Pacienți copii și adolescenți cu HXL:

S-au raportat reacții de hipersensibilitate (de exemplu, reacții la locul injectiei, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, tumefiere facială, dermatită etc.) la 39 % dintre pacienții copii și adolescenți, pe baza datelor din studiile clinice. Toate reacțiile raportate au fost ușoare sau moderate ca severitate.

Pacienți adulți cu HXL sau OIT:

Reacțiile de hipersensibilitate au fost ușoare sau moderate ca severitate.

La pacienții cu HXL, în perioada de tratament controlată cu placebo a studiului UX023-CL303, frecvența reacțiilor de hipersensibilitate potențiale a fost similară (6 %) la adulții tratați cu burosumab și la cei cărora li s-a administrat placebo.

La pacienții cu OIT, frecvența reacțiilor de hipersensibilitate (erupții cutanate tranzitorii, erupții induse de medicament și hipersensibilitate) pe baza datelor din studiile clinice pe termen lung finalizate a fost de 30 %.

Concentrații serice scăzute ale vitaminei D

Pacienți copii și adolescenți cu HXL:

În urma începerii tratamentului cu burosumab, s-au observat concentrații serice reduse de 25-hidroxi vitamina D la aproximativ 8 % dintre pacienții copii și adolescenți, probabil din cauza conversiei crescute la 1,25-dihidroxi vitamina D activată. Suplimentarea cu vitamina D inactivă a readus cu succes concentrațiile plasmatice la normal.

Hiperfosfatemie

Pacienți adulți cu HXL sau OIT:

La pacienții cu HXL, în perioada de tratament controlată cu placebo a studiului UX023-CL303, 9 subiecți (13,2 %) din grupul tratat cu burosumab au prezentat concentrații serice de fosfat crescute cel puțin o dată; 5 dintre acești 9 pacienți au necesitat reducere(i) ale dozei conform protocolului. După inițierea tratamentului cu burosumab în perioada de continuare a tratamentului în regim deschis, 8 subiecți (12,1 %) în grupul placebo → burosumab au dezvoltat concentrații serice de fosfat crescute. Patru dintre acești 8 subiecți au necesitat reducere(i) a(ale) dozei conform protocolului. Doza pentru toți pacienții care au întrunit criteriile specificate în protocol a fost redusă cu 50 %. Un singur pacient (1 %) a necesitat o a doua reducere a dozei pentru hiperfosfatemie continuă.

La pacienții cu OIT, pe baza datelor din studiile clinice pe termen lung finalizate, 11 % dintre pacienți au prezentat evenimente de hiperfosfatemie, care au fost abordate terapeutic prin reducerea dozei.

Sindromul picioarelor neliniștite

Pacienți adulți cu HXL sau OIT:

La pacienții cu HXL, în perioada de tratament controlată cu placebo a studiului UX023-CL303, aproximativ 12 % în grupul de tratament cu burosumab și 8 % în grupul cu placebo au prezentat o agravare a sindromului picioarelor neliniștite comparativ cu momentul inițial sau apariția sindromului picioarelor neliniștite de severitate ușoară până la moderată.

La pacienții cu OIT, pe baza datelor din studiile clinice pe termen lung finalizate, 11 % dintre pacienți au prezentat evenimente de sindrom al picioarelor neliniștite de severitate ușoară până la moderată.

Imunogenitate:

Pacienți copii și adolescenți cu HXL:

În general, incidența anticorpilor antimedicament (AAM) la burosumab la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat burosumab, pe baza datelor din studiile clinice, a fost < 10 %. Incidența AAM neutralizanți la pacienții copii și adolescenți a fost de 3 %. Nu au existat evenimente adverse, pierdere a eficacității sau modificări ale profilului farmacocinetic al burosumabului asociate cu aceste descoperiri.

Pacienți adulți cu HXL și OIT:

Incidența pacienților cu rezultat pozitiv la testarea AAM la burosumab în studiile clinice la adulți cu HXL sau OIT, pe baza datelor din studiile clinice pe termen lung finalizate, a fost de 15 %. Niciunul dintre acești pacienți nu a dezvoltat AAM neutralizanți. Nu au existat evenimente adverse, pierdere a eficacității sau modificări ale profilului farmacocinetic al burosumabului asociate cu aceste constatări.

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu OIT

Nu sunt disponibile date la pacienții copii și adolescenți cu OIT (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul cu burosumab. Burosumabul a fost administrat în studiile clinice la copii și adolescenți cu HXL, fără efecte toxice care să impună limitarea dozei, la doze de până la 2,0 mg/kg de greutate corporală, cu o doză maximă de 90 mg, la interval de două săptămâni. În studiile clinice efectuate la adulți cu HXL nu au fost observate efecte toxice care să impună limitarea dozei, la doze de până la 1,0 mg/kg de greutate corporală sau o doză totală maximă de 128 mg la interval de 4 săptămâni. În studiile clinice efectuate la adulți cu OIT, nu s-a observat nicio toxicitate care să impună limitarea dozei în cazul utilizării de doze de până la 2,0 mg/kg sau al administrării unei doze totale maxime de 184 mg la interval de 4 săptămâni.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, se recomandă oprirea administrării burosumabului și monitorizarea răspunsului biochimic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor osoase, alte medicamente care afectează structura osoasă și mineralizarea, codul ATC: M05BX05.

Mecanism de acțiune

Burosumabul este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă la factorul 23 de creștere a fibroblaștilor (FGF23) și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-dihidroxi vitamina D.

Eficacitate clinică la pacienții copii și adolescenți cu HXL

Studiul UX023-CL301

În studiul pediatric UX023-CL301, 61 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani (56 % de sex feminin; 44 % de sex masculin, Vârsta la prima doză: medie (AS): 6,3 (3,31) ani) au fost randomizați pentru a li se administra burosumab (n=29) sau comparator activ (n=32; administrare orală de fosfat și vitamina D activă). În momentul înrolării în studiu, tuturor pacienților a trebuit să li se fi administrat în prealabil, timp de minimum 6 luni, un tratament cu fosfat pe cale orală și cu vitamina D activă. Toți pacienții au avut evidențe radiografice de boală osoasă din cauza HXL. (Scorul severității rahitismului ≥ 2). Administrarea burosumab a fost începută cu o doză de 0,8 mg/kg și s-a efectuat o dată la două săptămâni, și a fost mărită la 1,2 mg/kg în cazul unui răspuns necorespunzător, în funcție de concentrația serică măsurată a fosfatului în condiții de repaus alimentar. Acelor pacienți care au fost randomizați pentru comparatorul activ li s-au administrat pe cale orală doze zilnice multiple de fosfat și vitamina D activă.

Criteriul final principal de eficacitate a fost modificarea severității rahitismului în Săptămâna 40, conform evaluării efectuate pe baza scorului de Impresie globală privind modificarea radiografică (Radiographic Global Impression of Change, RGI-C), comparat între burosumab și grupurile tratate cu comparatorul activ.

RGI-C este o scală de evaluare relativă, care compară rahitismul unui pacient înainte și după tratament, utilizând o scală ordinală cu 7 puncte pentru evaluarea modificării acelorași anomalii care au fost evaluate cu RSS (cum este descris mai jos). Scorurile variază între -3 (care indică o agravare severă a rahitismului) și +3 (care indică vindecarea completă a rahitismului).

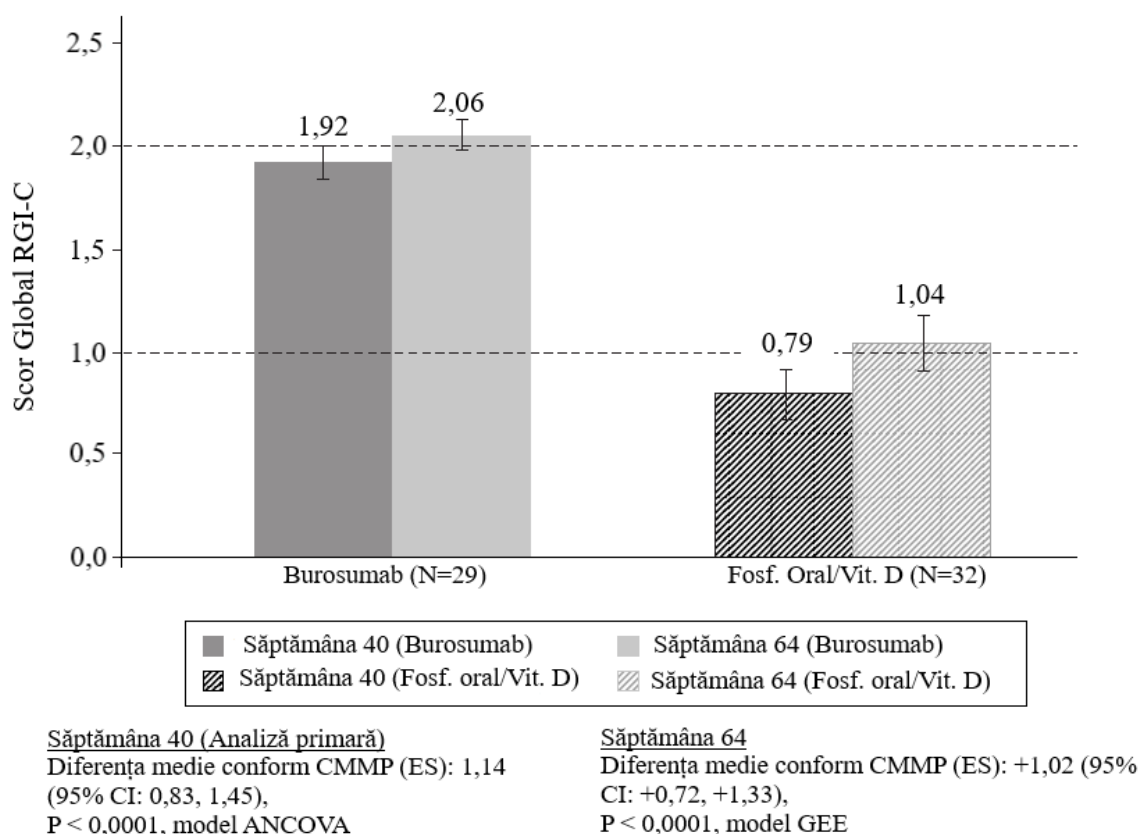
Severitatea rahitismului pediatric a fost măsurată cu RSS, o metodă de cotare radiografică bazată pe gradul de alterare metafizară, a concavității și proporției de afectare a plăcilor de creștere. În Studiul UX023-CL301, RSS a fost evaluat utilizând o scală predefinită, care a avut în vedere anomaliile specifice de la nivelul articulațiilor mâinii și genunchilor.

Toți pacienții (n=61) au finalizat cele 64 de săptămâni de tratament randomizat. Niciunui pacient nu i s-a redus doza, iar 8 (28 %) dintre pacienții tratați cu burosumab au primit doze mărite la 1,2 mg/kg. În total, un număr de 51 de pacienți au trecut la Perioada de extensie a tratamentului, 26 de pacienți în grupul cu control activ→burosumab și 25 de pacienți în grupul cu burosumab→burosumab și au fost tratați cu burosumab pentru o perioadă de până la 124 săptămâni.

Rezultatele criteriului principal de eficacitate

În Săptămâna 40, s-a observat un grad de vindecare mai mare a rahitismului la administrarea tratamentului cu burosumab, comparativ cu comparatorul activ, iar acest efect a fost menținut până în Săptămâna 64, conform Figurii 1. Aceste rezultate s-au menținut până în Săptămâna 88 (n=21).

Figura 1: Scor global RGI-C (Medie ± SE) – Criteriul final principal de eficacitate în Săptămâna 40 și 64 (Set complet de analize)



Rezultatele criteriului secundar de eficacitate

Rezultatele criteriilor finale secundare principale de eficacitate pentru Săptămânile 40 și 64 sunt prezentate în Tabelul 3. Aceste rezultate s-au menținut până în Săptămâna 88 (n=21).

Tabelul 3: Rezultatele criteriilor finale secundare de eficacitate

Criteriu final	Săptămâna	Comparator Activ Media CMMP (ES)	Burosumab Media CMMP (ES)	Diferență (burosumab – comparator activ)
Deformare a membrelor inferioare; evaluare conform scalei RGI-C (model GEE)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95 % IC: 0,07, 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95 % IC:+0,57, +1,37] p< 0,0001
Înălțime; Scor Z	Momentul inițial	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95 % IC: 0,01, 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95 % IC: 0,00, 0,29] p = 0,0490
Severitatea rahitismului, Scor total RSS	Momentul inițial	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95 % IC: -1,74, -0,94] p< 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95 % IC: -1,59, -0,83] p< 0,0001
Valori ale ALP serice (U/l)	Momentul inițial	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95 % IC: -138, -56] p< 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95 % IC: -192, -102] p< 0,0001
Testul de mers timp de șase minute (m)	Momentul inițial	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95 % IC: -0,3, 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95 % IC: 2, 89]; p = 0,0399

a: modificarea de la momentul inițial la Săptămâna 40 din modelul ANCOVA.

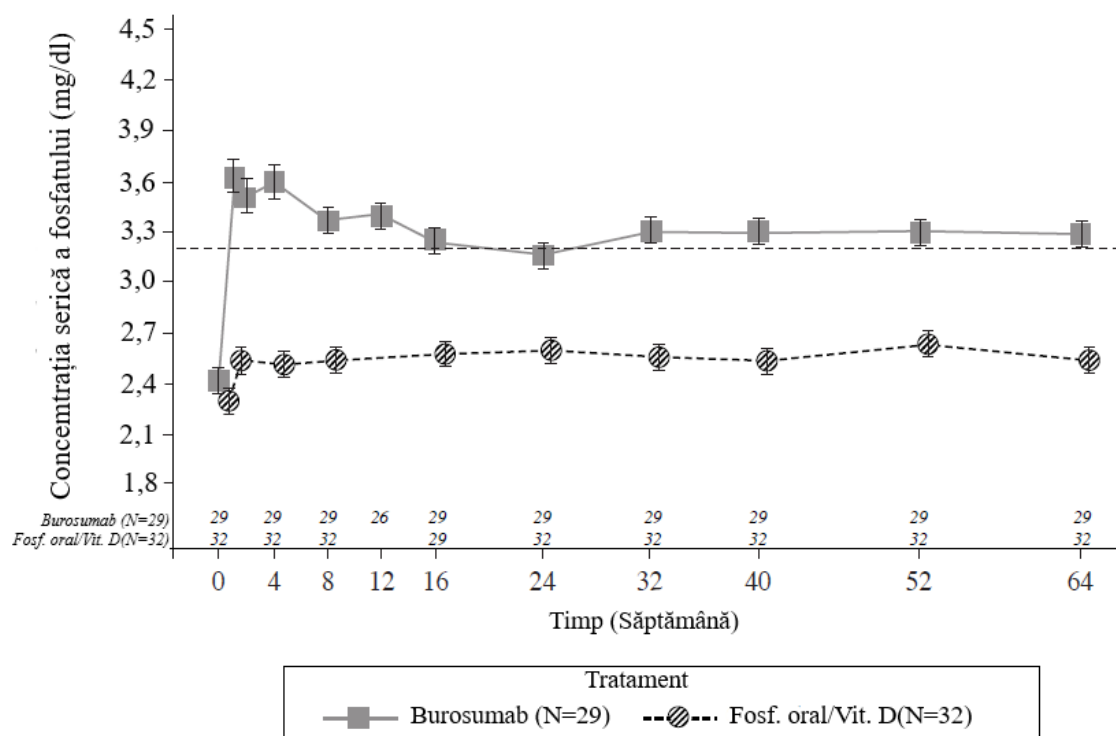
b: modificarea de la momentul inițial la Săptămâna 64 din Modelul GEE.

Concentrația serică a fosfatului

La fiecare vizită de studiu la care s-a evaluat concentrația serică a fosfatului în ambele grupuri, variațiile concentrației serice a fosfatului față de momentul inițial au fost mai mari în grupul cărui i s-a administrat burosumab, comparativ cu grupul cărui i s-a administrat comparatorul activ ($p < 0,0001$; model GEE) (Figura 2).

Figura 2: Concentrația serică a fosfatului și modificarea de la momentul inițial (mg/dl) (Media \pm ES) pentru grupurile de tratament (Set de analize FD)

Notă: Linia punctată din figură indică limita inferioară a intervalului valorilor de referință normale ale concentrației serice a fosfatului, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



În perioada de extensie a tratamentului (Săptămâna 66 – Săptămâna 140), cu tratament prelungit cu burosumab în ambele grupuri (burosumab→burosumab (n=25) și control activ→burosumab (n=26), rezultatele s-au menținut.

Studiul UX023-CL201

În studiul pediatric UX023-CL201, 52 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani (medie 8,5 ani; AS 1,87) cu HXL au fost tratați pentru o perioadă inițială de 64 săptămâni și li s-au administrat doze fie la două săptămâni (1x/2s), fie la patru săptămâni (1x/4s). Au urmat două perioade de extensie cu administrare de doze 1x/2s tuturor pacienților, prima perioadă desfășurându-se până la 96 de săptămâni (în total 160 de săptămâni), următoarea perioadă având o durată de până la 56 de săptămâni, pentru analiza siguranței.

Aproape toți pacienții au prezentat evidențe radiografice de rahitism la momentul inițial și utilizaseră anterior fosfat și analogi ai vitaminei D cu administrare orală, pentru o durată medie (AS) de 7 (2,4) ani. Această terapie convențională a fost oprită cu 2-4 săptămâni înainte de inițierea administrării burosumabului. Doza de burosumab a fost ajustată pentru a atinge o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar cuprinsă între 3,50 și 5,02 mg/dl (între 1,13 și 1,62 mmol/l). În primele 64 de săptămâni, la 26 din 52 pacienți s-a administrat burosumab 1x/4s. La 26 din 52 pacienți s-a administrat burosumab 1x/2s, într-o doză medie (minimă, maximă) de 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) și 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg în Săptămânile 16, 40 și respectiv 64, și până la o doză maximă de 2,0 mg/kg.

Burosumabul a crescut concentrația serică a fosfatului și raportul TmP/RFG. În grupul 1x/2s, concentrația serică medie (AS) a fosfatului a crescut de la 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) la momentul inițial la 3,30 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) în Săptămâna 40 și s-a menținut în Săptămâna 64 la 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Concentrațiile serice crescute ale fosfatului s-au menținut până în Săptămâna 160 (n=52).

Activitatea fosfatazei alcaline

Valoarea medie (AS) a activității fosfatazei alcaline (ALP) serice totale a fost de 459 (105) U/l la momentul inițial și a scăzut la 369 (76) U/l în Săptămâna 64 (-19,6 %, p< 0,0001); scăderile au fost similare în cele două grupuri de dozare. În general, concentrațiile scăzute ale ALP serice s-au menținut până în Săptămâna 160.

Conținutul de fosfatază alcalină serică de origine osoasă (BALP) a fost de 165 (52) µg/l [medie (AS)] la momentul inițial și de 115 (31) µg/l în Săptămâna 64 (modificare medie: -28,5 %); scăderile au fost similare în cele două grupuri de dozare. În general, concentrațiile scăzute ale BALP serice s-au menținut până în Săptămâna 160.

În studiul UX023-CL201, severitatea rahitismului pediatric a fost măsurată utilizând RSS, potrivit descrierii de mai sus, care a fost evaluat utilizând o scală predefinită, care a avut în vedere anomaliiile specifice de la nivelul articulațiilor mâinii și genunchilor. Complementar la evaluarea RSS, a fost folosită scala de evaluare RGI-C. Rezultatele sunt sintetizate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Răspunsul rahitismului la copii cu vârsta cuprinsă între 5-12 ani la care s-a administrat burosumab în Studiul UX023-CL201

Criteriu de evaluare	Durata administrării de burosumab (săptămâna)	Mărimea efectului	
		1x/2s (N=26)	1x/4s (N=26)
Scor total RSS			
Medie (AS) la momentul inițial	40	1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
Variația medie conform CMMP (ES) a scorului total ^a de la momentul inițial (un scor RSS redus indică ameliorarea gradului de severitate a rahitismului)	64	-1,06 (0,100) (p< 0,0001)	-0,73 (0,100) (p< 0,0001)
Scor global RGI-C	40	+1,66 (0,1) (p< 0,0001)	+1,47 (0,1) (p< 0,0001)
Scorul mediu conform CMMP (ES) ^a (o valoare pozitivă indică vindecarea)	64	+1,56 (0,1) (p< 0,0001)	+1,58 (0,1) (p< 0,0001)

a) Estimările mediilor conform CMMP și ale valorilor p provin din modelul ecuației generalizate de estimare care a inclus RSS la momentul inițial, la momentul vizitelor, schema de administrare utilizată și interacțiunile în cadrul acestei scheme.

Studiul UX023-CL205

În studiul pediatric UX023-CL205, burosumabul a fost evaluat la 13 pacienți cu HXL cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani (medie 2,9 ani; AS 1,1), pentru o perioadă de tratament de 64 de săptămâni. Doisprezece pacienți au continuat să primească burosumab pentru o perioadă suplimentară de 96 de săptămâni în perioada de extensie, pentru o perioadă maximă de 160 de săptămâni. Toți pacienții au prezentat evidențe radiografice de rahitism la momentul inițial și 12 pacienți utilizaseră anterior fosfat

și analogi ai vitaminei D cu administrare orală, pentru o durată medie (AS) de 16,7 (14,4) luni. Această terapie convențională a fost oprită cu 2-6 săptămâni înainte de inițierea administrării burosumabului. Pacienților li s-a administrat burosumab într-o doză de 0,8 mg/kg la interval de două săptămâni.

Concentrația serică medie (AS) a fosfatului în condiții de repaus alimentar a crescut de la 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) la momentul inițial, la 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) în Săptămâna 40, iar concentrațiile crescute s-au menținut până în Săptămâna 160.

Activitatea serică a fosfatazei alcaline

Valoarea medie (AS) a activității fosfatazei alcaline serice totale a fost de 549 (193,8) U/l la momentul inițial și a scăzut la 335 (87,6) U/l în Săptămâna 40 (modificare medie: -36,3 %). Concentrațiile scăzute ale activității serice ale fosfatazei alcaline serice totale s-au menținut în cazul tratamentelor pe termen lung până în Săptămâna 160.

Scorul severității rahitismului (RSS)

Valoarea medie a RSS total s-a îmbunătățit de la 2,92 (1,367) la momentul inițial, la 1,19 (0,522) în Săptămâna 40, ceea ce corespunde unei modificări față de momentul inițial a modificării medii conform CMMP (ES) de -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). RSS s-a menținut până în Săptămânile 64, 112 și 160.

Impresia globală privind modificarea radiografică (RGI-C)

După 40 săptămâni de tratament cu burosumab, valoarea medie conform CMMP (ES) a scorului global RGI-C a fost de +2,21 (0,071) la toți cei 13 pacienți ($p < 0,0001$), ceea ce evidențiază vindecarea rahitismului. Toți cei 13 pacienți au fost considerați respondenți RGI-C, conform definiției ca un scor global RGI-C $\geq +2,0$. Scorul RGI-C global s-a menținut până în Săptămânile 64, 112 și 160.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu burosumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipofosfatemiei X-linkate. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Eficacitatea clinică la pacienții adulți cu HXL

Studiul UX023-CL303

Studiul UX-23-CL303 este un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 134 pacienți adulți cu HXL. Studiul a cuprins o fază de tratament cu durată de 24 săptămâni controlată cu placebo, urmată de o perioadă în regim deschis cu durată de 24 săptămâni, în care tuturor pacienților li s-a administrat burosumab. În timpul studiului nu a fost permisă administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor activi ai vitaminei D. Burosumab a fost administrat în doză de 1 mg/kg la interval de 4 săptămâni. Criteriul final principal al acestui studiu a fost normalizarea concentrațiilor serice de fosfat în perioada în dublu-orb cu durată de 24 săptămâni. Cele mai importante criterii finale secundare au inclus gradul maxim de durere măsurat pe scala Scurt inventar al durerii (Brief Pain Inventory (BPI)) și rigiditatea și funcția fizică, conform măsurătorilor indicelui WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) (Artroza conform Universităților Western Ontario și McMaster). Criteriile finale exploratorii au inclus vindecarea fracturilor și pseudofracturilor, entezopatia, testul de mers de 6 minute, interferența durerii conform BPI, gradul maxim de oboseală conform scalei Scurt inventar al oboselii (BFI) și scorul de oboseală global BFI.

La intrarea în studiu, vârsta medie a pacienților a fost de 40 ani (interval cuprins între 19 și 66 ani) și 35 % au fost de sex masculin. 66 pacienți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra placebo și 68 pacienți au primit tratament cu burosumab; la momentul inițial, concentrația serică medie (DS) a fosfatului a fost de 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] și, respectiv, 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] în grupele cu placebo și, respectiv, burosumab.

Pentru criteriul final principal de eficacitate, un procent mai mare de pacienți tratați cu burosumab au obținut o concentrație serică medie de fosfat superioară limitei inferioare a normalului (LIN) comparativ cu grupul cu placebo până în Săptămâna 24 (Tabelul 5 și Figura 3).

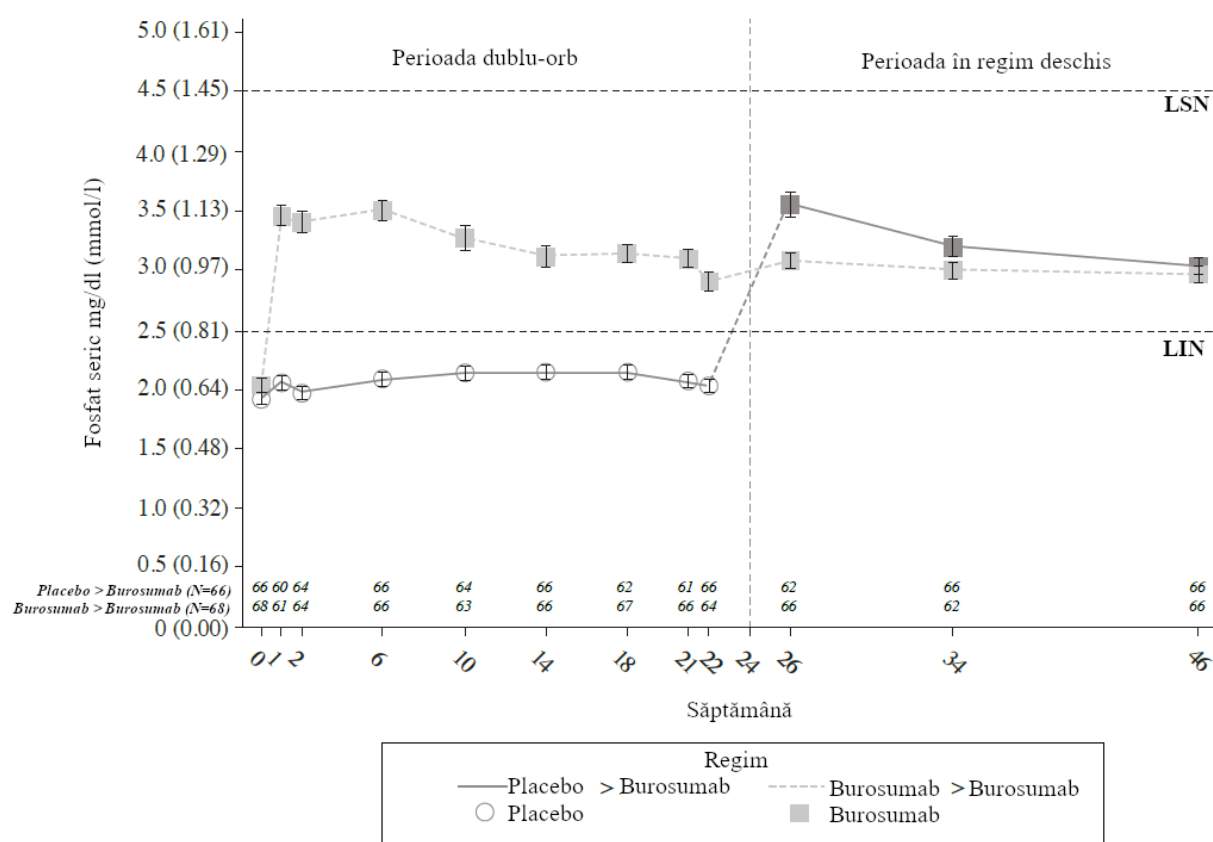
Tabelul 5: Procentul de pacienți adulți care au obținut concentrații serice medii de fosfat peste LIN la mijlocul intervalului de doze în studiul UX023-CL303 (Perioada în dublu orb)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Concentrația serică medie de fosfat obținută > LIN la mijlocul intervalului de doze până în Săptămâna 24 - n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
ÎI 95 %	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7)
Valoarea p ^a		< 0,0001

ÎI 95 % sunt calculate folosind metoda de scor Wilson.

^a Valoarea p provine din testarea Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pentru asocierea între obținerea criteriului final principal și grupul de tratament, cu ajustare pentru stratificările de randomizare.

Figura 3: Concentrațiile serice maxime medii (± ES) de fosfat (mg/dl [mmol/l])



Durerea, funcția fizică și rigiditatea raportate de pacienți

Modificarea în Săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial a evidențiat o diferență mai mare pentru burosumab comparativ cu placebo în ceea ce privește durerea (BPI), funcția fizică (Indice WOMAC) și rigiditatea (Indice WOMAC) raportate de pacienți. Diferența medie (ES) între grupele de tratament (burosumab-placebo) a atins semnificație statistică pentru rigiditatea WOMAC în Săptămâna 24. Detaliile sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Modificările scorului privind durerea, funcția fizică și rigiditatea raportate de pacienți de la momentul inițial în Săptămâna 24 și analiza diferenței în Săptămâna 24

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
<i>Durerea maximă conform BPI^a</i>		
Modificarea mediei celor mai mici pătrate (MCMMP) (ES) față de momentul inițial	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[Î 95 %]	[-0,76, 0,11]	[-1,20, -0,37]
Diferența medie MCMMP (ES) (Burosumab-Placebo)	-0,5 (0,28)	
Valoarea p	0,0919 ^c	
<i>Funcția fizică conform Indicelui WOMAC^b</i>		
Diferența medie MCMMP (ES) față de momentul inițial	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[Î 95 %]	[-3,54, 7,13]	[-8,12, 1,89]
Diferența medie MCMMP (ES)	-4,9 (2,5)	
Valoarea p	0,0478 ^c	
<i>Rigiditatea conform Indicelui WOMAC^b</i>		
Diferența medie MCMMP (ES) față de momentul inițial	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[Î 95 %]	[5,89, 6,39]	[-13,82, -1,91]
Diferența medie MCMMP (ES) (Burosumab-Placebo)	-8,12 (3,2)	
Valoarea p	0,0122	
^a Scorul BPI privind durerea maximă este cuprins între 0 (fără durere) și 10 (cea mai puternică durere imaginabilă)		
^b Domeniile de rigiditate și funcție fizică ale Indicelui WOMAC sunt cuprinse între 0 (cea mai bună stare de sănătate) și 100 (cea mai rea stare de sănătate)		
^c Nesemnificativ în urma ajustării Hochberg		

Testul de mers de 6 minute

Acest test de exercițiu a fost efectuat la toți pacienții la momentul inițial, în Săptămâna 12, 24, 36 și 48 (Diferența medie CMMP în modificarea față de momentul inițial, burosumab → placebo; Tabelul 7). Ameliorările au continuat până în Săptămâna 48, când distanța parcursă a crescut de la 357 m la momentul inițial la 393 m în săptămâna 48. Pacienții care au trecut de la placebo la burosumab au obținut ameliorări similare după 24 săptămâni de tratament.

Tabelul 7: Distanța de mers de 6 minute (DS) la momentul inițial și în Săptămâna 24; Diferența mediei celor mai mici pătrate (ES)

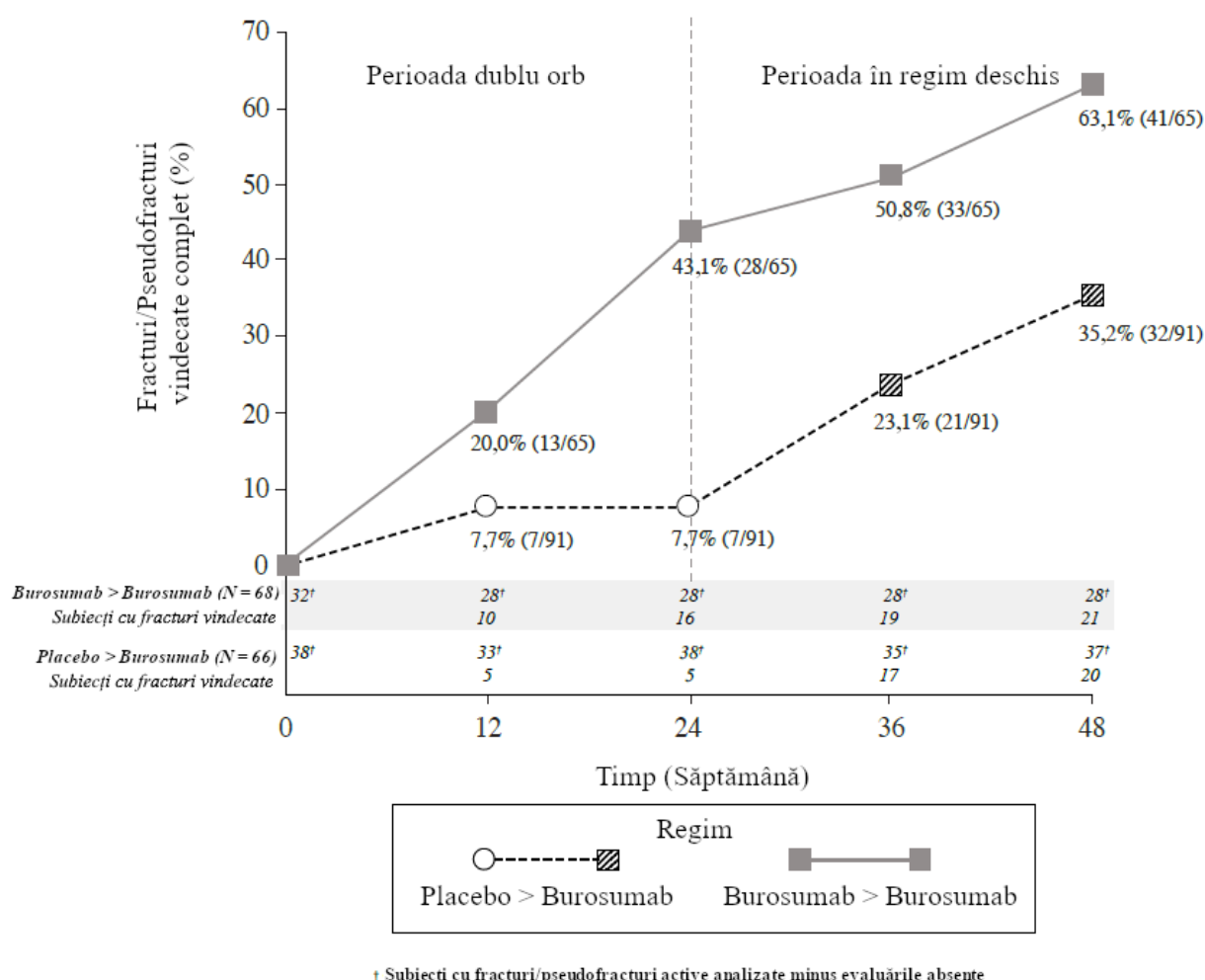
Testul de mers de 6 minute, m(DS)	Placebo	Burosumab
Momentul inițial	367 (103)	357 (109)
Săptămâna 24	369 (103)	382 (108)
Diferența medie CMMP burosumab-placebo (ES)	20 (7,7)	

Evaluarea radiografică a fracturilor și pseudofracturilor

În studiul UX023-CL303, la momentul inițial s-a efectuat o analiză a scheletului osos în scopul identificării fracturilor și pseudofracturilor legate de osteomalacie. 52 % (70/134) dintre pacienți au avut fracturi active (12 %, 16/134) sau pseudofracturi active (47 %, 63/134) la momentul inițial. În urma tratamentului cu burosumab, mai mulți pacienți au prezentat vindecări de fracturi și pseudofracturi comparativ cu grupul cu placebo (Figura 4). În perioada de tratament controlată cu placebo până în Săptămâna 24, un număr total de 6 fracturi sau pseudofracturi noi au apărut la 68 pacienți cărora li s-a administrat burosumab comparativ cu 8 anomalii noi la 66 pacienți cărora li s-

a administrat placebo. Dintre fracturile noi dezvoltate înainte de Săptămâna 48, majoritatea (10/18) au fost vindecate complet sau parțial la terminarea studiului.

Figura 4: Procentul de fracturi și pseudofracturi active vindecate în studiul UX023-CL303



La momentul inițial, afectarea cu entezopatie calcaneană totală medie (DS) (suma pintenilor calcaneeni superiori și inferiori) a fost de 5,64 (3,12) cm în grupul cu burosumab și 5,54 (3,1) cm în grupul cu placebo. În Săptămâna 24, afectarea cu entezopatie calcaneană totală medie (DS) a fost de 5,90 (3,56) cm în grupul burosumab→burosumab și de 4,07 (2,38) cm în grupul cu placebo→burosumab.

Pentru criteriile finale exploratorii privind scorul de interferență a durerii BPI, oboseala maximă BFI și oboseala globală BFI, nu s-au observat diferențe semnificative între brațele de tratament.

Histomorfometria osoasă la adulți

Studiul UX023-CL304

Studiul UX023-CL304 este un studiu cu durată de 48 săptămâni, în regim deschis, cu un singur braț, la pacienți adulți cu HXL, pentru a evalua efectele burosumabului asupra ameliorării osteomalaciei, determinate prin evaluarea histologică și histomorfometrică a biopsiilor osoase la nivelul crestei iliace. Pacienților li s-a administrat o doză de 1,0 mg/kg burosumab la interval de 4 săptămâni. În timpul studiului nu a fost permisă administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor activi ai vitaminei D.

Au fost înrolați 14 pacienți și, la intrarea în studiu, vârsta medie a pacienților a fost de 40 ani (interval cuprins între 25 și 52 ani) și 43 % au fost de sex masculin. După 48 săptămâni de tratament în studiul UX023-CL304, au fost disponibile biopsii prelevate înainte și după tratament de la 11 pacienți; vindecarea osteomalaciei a fost observată la toți cei zece pacienți care au putut fi evaluați, așa cum s-a demonstrat prin scăderi ale raportului volum osteoid/volum osos (OV/BV) de la un scor mediu (DS) de 26,1 % (12,4) la momentul inițial la 11,9 % (6,6), grosimea osteoidă (O.Th) a scăzut la 11 dintre pacienții care au putut fi evaluați de la o valoare medie (DS) de 17,2 (4,1) micrometri la 11,6 (3,1) micrometri.

Eficacitatea clinică la pacienții adulți cu osteomalacie indusă de tumori

Burosumabul a fost evaluat în două studii deschise, cu un singur braț, care au înrolat în total 27 pacienți adulți cu OIT. Administrarea orală de fosfat și analogi activi ai vitaminei D a fost oprită cu 2-10 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu burosumab. Pacienților li s-a administrat burosumab la interval de 4 săptămâni la o doză inițială bazată pe greutate de 0,3 mg/kg pentru a atinge o concentrație serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar de 2,5 până la 4,0 mg/dl [0,81 până la 1,29 mmol/l].

Studiul UX023T-CL201 a înrolat 14 pacienți adulți cu un diagnostic confirmat de hipofosfatemie legată de FGF23, indusă de o tumoare de bază care nu a fost eligibilă pentru rezecția chirurgicală sau nu a putut fi localizată. Opt pacienți au fost bărbați și intervalul de vârstă pentru toți pacienții a fost cuprins între 33 ani și 68 ani (mediana 59,5 ani). Doza medie (DS) de burosumab a fost de 0,83 (0,41) mg/kg în săptămâna 20, 0,87 (0,49) mg/kg în săptămâna 48, 0,77 (0,52) mg/kg în săptămâna 96 și 0,67 (0,54) mg/kg în săptămâna 144.

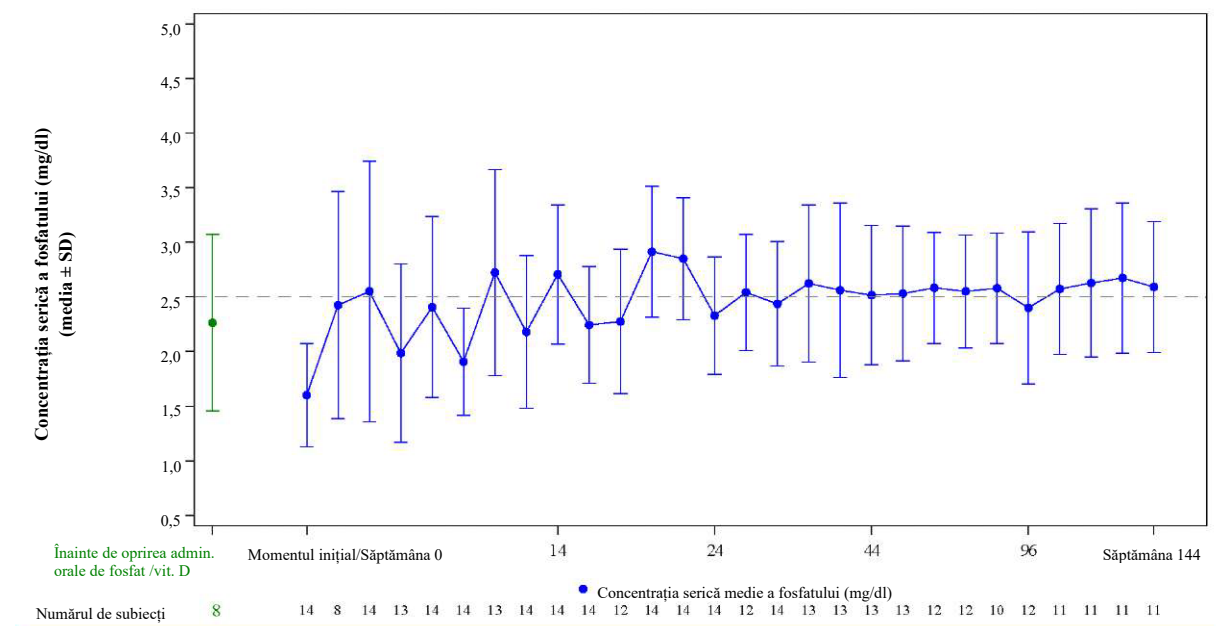
Studiul KRN23-002 a înrolat 13 pacienți adulți din Japonia și Coreea de Sud cu un diagnostic confirmat de OIT. Șase pacienți au fost bărbați și intervalul de vârstă pentru toți pacienții a fost cuprins între 41 ani și 73 ani (mediana 58,0 ani). Doza medie (DS) de burosumab a fost de 0,91 (0,59) mg/kg în săptămâna 48 și de 0,96 (0,70) mg/kg în săptămâna 88.

Concentrația serică a fosfatului

În ambele studii, burosumabul a crescut concentrațiile serice medii ale fosfatului și acestea au rămas stabile pe toată perioada studiului, așa cum se arată în Figurile 5 și, respectiv, 6.

Figura 5: Concentrația serică a fosfatului (mg/dl) (media ± SD) în studiul UX023T-CL201

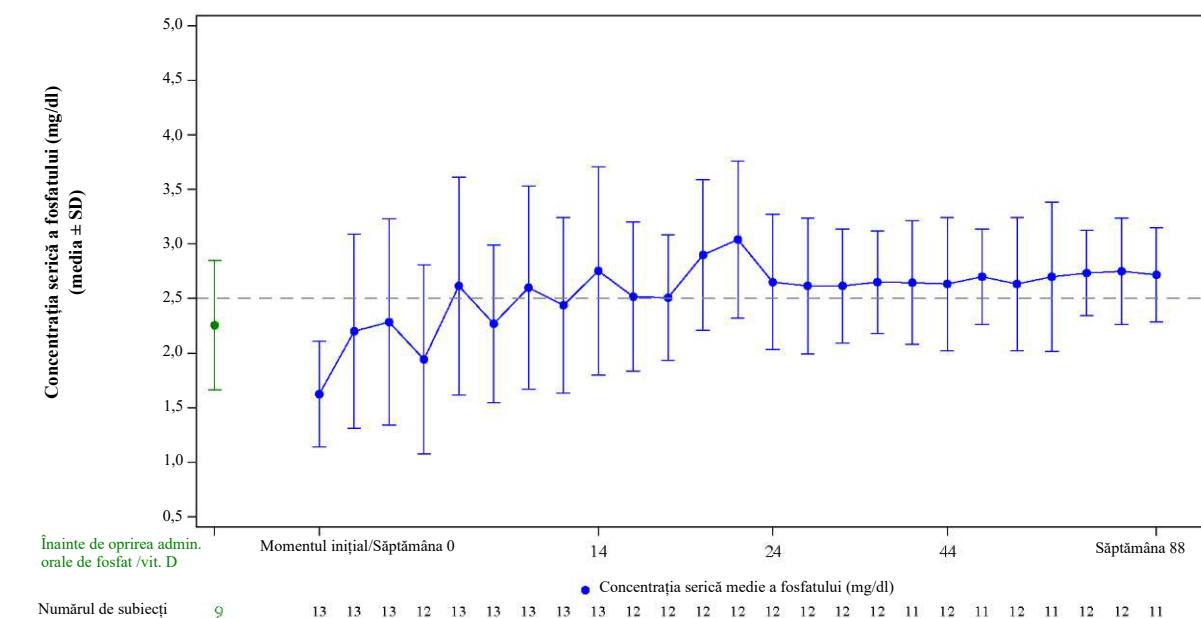
Notă: Linia întreruptă din figură indică limita inferioară a intervalului de referință al fosfatului seric, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Înainte de oprirea administrării orale de fosfat/vitamina D; aceste valori au fost obținute înainte de înscrierea în studiu

Figura 6: Concentrația serică a fosfatului (mg/dl) (media ± SD) în studiul KRN23-002

Notă: Linia întreruptă din figură indică limita inferioară a intervalului de referință al fosfatului seric, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Înainte de oprirea administrării orale de fosfat /vitamina D; aceste valori au fost obținute înainte de înscrierea în studiu

În studiul UX023T-CL201, raportul TmP/GFR a crescut la acești pacienți de la o medie (SD) de 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] la momentul inițial la 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] în săptămâna 48 și a rămas stabil până în săptămâna 144. În studiul KRN23-002, raportul TmP/GFR a crescut de la o medie (SD) de 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] la momentul inițial la 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] în săptămâna 48.

Histomorfometria osoasă

În Studiul UX023T-CL201, 11 pacienți au avut biopsii osoase pereche; modificările au fost evaluate după 48 săptămâni de tratament. Parametrii histomorfologici sunt prezentați mai jos în Tabelul 8, ca măsurători medii la nivel de grup la momentul inițial și în săptămâna 48, urmate de media modificărilor relative ale măsurătorilor individualizate.

Tabelul 8: Modificări ale parametrilor histomorfologici în studiul UX023T-CL201

Parametru	Scorul mediu (DS) la nivel de grup		Modificarea procentuală a valorilor medii la nivel de grup
	Momentul inițial	Săptămâna 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

Evaluarea radiografică

Au fost efectuate scanări osoase la nivelul întregului corp utilizând ^{99m}tehneciu și analize radiografice ale scheletului la momentul inițial și după tratament până în săptămâna 144 pentru a evalua numărul de fracturi și pseudofracturi. O reducere a fracturilor și pseudofracturilor a fost observată atât la scanările osoase, cât și la radiografii.

Pacienți copii și adolescenți cu OIT

Nu au fost efectuate studii clinice cu burosumab la copii și adolescenți de orice vârstă cu OIT. Dozele de burosumab la pacienții copii și adolescenți cu OIT au fost stabilite pe baza modelării și simulării farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu burosumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul osteomalaciei induse de tumori. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția burosumabului de la locurile de injecție subcutanată în circulația sanguină este aproape completă. În urma administrării subcutanate, timpul median până la atingerea concentrațiilor serice maxime de burosumab (T_{max}) este de aproximativ 7-13 zile. Concentrația serică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației serice în funcție de timp a burosumabului (ASC) este proporțională cu doza, în întreg intervalul de doze de 0,1-2,0 mg/kg.

Distribuție

La pacienții cu HXL, volumul de distribuție observat al burosumabului este aproximativ egal cu volumul de plasmă, ceea ce sugerează o distribuție extravasculară limitată.

Metabolizare

Burosumabul este compus exclusiv din aminoacizi și carbohidrați, ca și o imunoglobulină endogenă, și este improbabil ca acesta să fie eliminat prin mecanismele metabolice hepatice. Se preconizează că metabolizarea și eliminarea acestuia urmează căile de eliminare a imunoglobulinelor, determinând degradarea în peptide mici și aminoacizi individuali.

Eliminare

Din cauza dimensiunii sale moleculare, nu se preconizează ca burosumabul să fie excretat direct. Clearance-ul burosumabului este dependent de greutatea corporală și estimat la o valoare de 0,290 l/zi

la un pacient adult (70 kg) și, respectiv, 0,136 l/zi la un copil (30 kg) tipic cu HXL, cu un timp de înjumătățire serică prin eliminare ($t_{1/2}$) cuprins între 16 și 19 zile. Având în vedere estimările $t_{1/2}$, timpul estimat pentru atingerea platoului în cazul expunerilor la starea de echilibru este de aproximativ 67 zile. În urma administrării unor doze multiple la pacienții pediatrici, concentrațiile serice minime ating un platou până în a 8-a săptămână de la începerea tratamentului.

Liniaritate/Non-liniaritate

Burosumabul prezintă o farmacocinetică invariabilă în timp, liniară cu doza în intervalul de doze administrate subcutanat cuprins între 0,1 și 2,0 mg/kg.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În cazul administrării subcutanate, la subiecți cu HXL și OIT, se observă o relație FC-FD directă între concentrațiile serice de burosumab și creșterile concentrației serice a fosfatului, care este bine descrisă printr-un model E_{max}/EC_{50} . Concentrațiile serice de burosumab și fosfat, precum și raportul TmP/RFG, au crescut și au scăzut în paralel și au atins valorile maxime la aproximativ același reper temporal după administrarea fiecărei doze, ceea ce susține o relație FC-FD directă. Valoarea ASC pentru modificarea de la momentul inițial a concentrației serice a fosfatului, TmP/RFG și concentrația serică de 1,25(OH)₂-vitamină D au crescut liniar cu creșterea ASC a burosumabului.

FC/FD la copii și adolescenți

Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în farmacocinetica sau farmacodinamica la copii și adolescenți, comparativ cu FC/FD la populația adultă. Clearance-ul burosumabului și volumul de distribuție sunt dependente de greutatea corporală.

Pacienți copii și adolescenți cu OIT

Doza inițială de burosumab pentru pacienții copii și adolescenți cu OIT se bazează pe modelarea FC/FD populațională și pe simulări care indică faptul administrarea unei doze inițiale de 0,4 mg/kg la interval de 2 săptămâni la copiii cu vârsta cuprinsă între 1-12 ani și a unei doze inițiale de 0,3 mg/kg la interval de 2 săptămâni la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani este preconizată a avea ca rezultat atingerea concentrației serice normale a fosfatului la o parte din copiii și adolescenții cu OIT. Aceste doze pot fi titrate până la maximum 2,0 mg/kg, la interval de 2 săptămâni (cea mai mare doză simulată).

Grupe speciale de pacienți

Analizele farmacocinetice populaționale care au utilizat date de la subiecții copii, adolescenți și adulți cu HXL și pacienți adulți cu OIT au indicat faptul că vârsta, sexul, rasa, apartenența etnică, concentrațiile inițiale de albumină serică, fosfatază alcalină serică, alanin aminotransferază serică și clearance-ul creatininei la momentul inițial $\geq 49,9$ ml/min nu au fost factori predictivi semnificativi cu privire la farmacocinetica burosumabului. Pe baza analizei FC populaționale, caracteristicile FC ale burosumabului au fost similare între pacienții cu HXL și cei cu OIT.

Efectul postprandial asupra concentrațiilor serice de fosfat și calciu

Efectul burosumabului asupra concentrațiilor serice de fosfat și calciu după consumul de alimente a fost investigat în cadrul a două sub-studii (Studiul UX023-CL301 și UX023-CL303); 13 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta > 3 ani) și 26 pacienți adulți (cu vârsta cuprinsă între 24-65 ani). Concentrațiile serice de fosfat și calciu au fost măsurate la sfârșitul intervalului de tratament la pacienții copii și adolescenți și la mijlocul intervalului la adulți. Probele de sânge au fost recoltate după o perioadă de repaus alimentar și din nou după 1-2 ore de la administrarea unei mese standardizate.

În cadrul sub-studiilor, tratamentul cu burosumab nu a determinat variații post-prandiale care să depășească limitele superioare ale normalului, ajustate în funcție de vârstă, ale concentrațiilor serice de fosfat sau calciu la niciunul dintre pacienții copii, adolescenți sau adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse din studiile non-clinice efectuate la animale sănătoase au fost observate la expuneri care au determinat o concentrație serică a fosfatului mai mare decât valorile normale. Aceste efecte au fost în concordanță cu un răspuns exagerat la inhibarea concentrațiilor normale de FGF23, determinat de o creștere suprafiziologică a concentrației serice a fosfatului, peste limita superioară a valorilor normale.

Studiile efectuate la iepuri și la maimuțe *Cynomolgus* adulte și tinere au evidențiat creșteri dependente de doză ale concentrațiilor serice ale fosfatului și 1,25 (OH)₂-vitaminei D, care confirmă acțiunea farmacologică a burosumabului la aceste specii. La animalele sănătoase, în cazul administrării de doze de burosumab care au determinat concentrații serice ale fosfatului de peste aproximativ 8 mg/dl (2,6 mmol/l), în unele cazuri, au fost observate mineralizare ectopică la nivelul mai multor țesuturi și organe (de exemplu rinichi, inimă, plămâni și aortă) și consecințele secundare asociate (de exemplu nefrocalcinoză), induse de hiperfosfatemie. Într-un model murin al HXL, a fost observată o reducere semnificativă a mineralizării ectopice la concentrații echivalente ale concentrației serice a fosfatului, ceea ce sugerează că riscul de mineralizare este mai mic în prezența unei concentrații excesive de FGF23.

Efectele la nivelul osului observate la maimuțele adulte și tinere au inclus modificări ale markerilor metabolismului osos, creșteri ale grosimii și densității osului cortical, densitate crescută a masei osoase totale și îngroșare a oaselor lungi. Aceste modificări au fost o consecință a concentrațiilor serice de fosfat peste valorile normale, care au accelerat turnoverul osos și, de asemenea, au determinat hiperostoza periosteală și o scădere a rezistenței osoase la animalele adulte, dar nu și la animalele tinere, la dozele testate. Burosumabul nu a determinat dezvoltare osoasă anormală, nefiind observate modificări ale lungimii femurului sau ale rezistenței osoase la animalele tinere. Modificările osoase au fost în concordanță cu farmacologia burosumabului și cu rolul fosfatului în mineralizarea osoasă, metabolismul osos și turnoverul osos.

În studiile toxicologice cu doze repetate, cu durata de până la 40 săptămâni, efectuate la maimuțe *Cynomolgus*, a fost observată mineralizarea rețelei testiculare/tubulilor seminiferi la maimuțele masculine; cu toate acestea, nu au fost observate modificări la analiza spermei. La femele, în aceste studii, nu au fost observate efecte adverse la nivelul organelor reproducătoare.

În studiul toxicologic asupra funcției de reproducere și dezvoltării, efectuat la maimuțe *Cynomolgus* gestante, a fost observată o mineralizare moderată a placentei la animalele gestante cărora li s-a administrat burosumab 30 mg/kg, apărută la animalele cu o concentrație serică maximă a fosfatului de peste aproximativ 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Au fost observate scurtarea perioadei de gestație, cu asocierea unei incidențe mai mari a parturițiilor premature la maimuțele gestante, în cazul administrării de doze $\geq 0,3$ mg/kg, care au determinat expuneri la burosumab de $\geq 0,875$ până la 1,39 ori mai mari decât valorile clinice anticipate. Burosumabul a fost detectat în probele de ser prelevate de la fetoși, ceea ce indică faptul că burosumabul a fost transportat prin placenta către fetus. Nu au fost evidențiate efecte teratogene. Mineralizarea ectopică nu a fost observată la fetoși sau descendenți și burosumabul nu a afectat creșterea pre- și postnatală, inclusiv capacitatea de supraviețuire a descendenților.

În studiile preclinice, a fost observată mineralizare ectopică la animalele sănătoase, cel mai frecvent la nivelul rinichilor, în condițiile administrării burosumabului în doze care au determinat concentrații serice ale fosfatului mai mari de 8 mg/dl (2,6 mmol/l). În studiile clinice efectuate la pacienți cu HXL tratați cu burosumab în scopul atingerii unor valori normale ale concentrațiilor serice ale fosfatului, nu au fost observate nefrocalcinoză nou apărută sau o agravare semnificativă din punct de vedere clinic a nefrocalcinozei și nici mineralizare ectopică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
D-sorbitol (E 420)
Polisorbat 80
L-metionină
Acid clorhidric 10 % (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

CRYSVITA soluție injectabilă în seringă preumplută

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 48 de ore la 25 °C atunci când medicamentul este protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare în timpul utilizării intră în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

CRYSVITA soluție injectabilă în flacoane

Flacon din sticlă transparentă, cu dop din cauciuc butilic și sigiliu din aluminiu.

Mărimea ambalajului este de un flacon.

CRYSVITA soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringă transparentă din sticlă de tip I cu un ac fix din oțel inoxidabil. Seringa este închisă cu o protecție rigidă din polipropilenă deasupra unui capac din elastomer pentru ac, și un opritor pentru piston din cauciuc bromobutilic laminat cu fluoropolimer.

Diferitele concentrații ale medicamentului pot fi identificate prin culoarea diferită a tijei pistonului: 10 mg (albastru), 20 mg (roșu) și 30 mg (verde).

Mărimea ambalajului este de o seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

CRYSVITA soluție injectabilă în flacoane

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

A nu se agita flaconul înainte de utilizare.

Burosumabul trebuie administrat utilizând o tehnică aseptică și seringi și ace pentru injecție sterile, de unică folosință.

CRYSVITA soluție injectabilă în seringă preumplută

Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual. Lichidul trebuie să fie limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben-maro pal. Dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule, soluția nu trebuie utilizată.

După ce ați scos seringă preumplută din frigider, lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei timp de 45 de minute înainte de a injecta burosumabul.

La sfârșitul prospectului sunt furnizate instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a burosumabului într-o seringă preumplută.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 februarie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 10 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă
burosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține burosumab 10 mg în 1 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, D-sorbitol (E 420), polisorbitat 80, L-metionină, acid clorhidric 10 % și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.
A nu se agita înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1262/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRYSVITA 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CRYSVITA 10 mg injecție
burosumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 20 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă
burosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține burosumab 20 mg în 1 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, D-sorbitol (E 420), polisorbitat 80, L-metionină, acid clorhidric 10 % și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.
A nu se agita înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1262/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRYSVITA 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CRYSVITA 20 mg injecție
burosumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 30 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă
burosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține burosumab 30 mg în 1 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, D-sorbitol (E 420), polisorbitat 80, L-metionină, acid clorhidric 10 % și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.
A nu se agita înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1262/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRYSVITA 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON 30 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CRYSVITA 30 mg injecție
burosumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SERINGA PREUMPLUTĂ DE 10 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
burosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 10 mg în 0,33 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, D-sorbitol (E 420), polisorbitat 80, L-metionină, acid clorhidric 10 % și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.
A nu se agita înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1262/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRYSVITA 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CRYSVITA 10 mg injecție
burosumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,33 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 20 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
burosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 20 mg în 0,67 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, D-sorbitol (E 420), polisorbitat 80, L-metionină, acid clorhidric 10 % și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.
A nu se agita înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1262/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRYSVITA 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CRYSVITA 20 mg injecție
burosumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,67 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 30 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
burosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 30 mg în 1 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, D-sorbitol (E 420), polisorbitat 80, L-metionină, acid clorhidric 10 % și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.
A nu se agita înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1262/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRYSVITA 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 30 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CRYSVITA 30 mg injecție
burosumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă

burosumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CRYSVITA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CRYSVITA
3. Cum să utilizați CRYSVITA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CRYSVITA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CRYSVITA și pentru ce se utilizează

Ce este CRYSVITA

CRYSVITA conține substanța activă burosumab. Acesta este un tip de medicament numit anticorp monoclonal uman.

Pentru ce se utilizează CRYSVITA

CRYSVITA este utilizat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate. Acesta este utilizat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani și la adulți.

CRYSVITA este utilizat pentru tratarea osteomalaciei induse de tumori (OIT) în cazul în care tumoarea care provoacă această afecțiune nu poate fi îndepărtată chirurgical în totalitate sau nu poate fi găsită, la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani și la adulți.

Ce este hipofosfatemia X-linkată (HXL)

Hipofosfatemia X-linkată (HXL) este o boală genetică.

- Persoanele cu HXL au valori mai mari ale unui hormon numit factorul 23 de creștere a fibroblaștilor (FGF23).
- FGF23 scade concentrația de fosfat din sânge.
- Concentrația scăzută a fosfatului poate:
 - face ca oasele să nu se poată întări corespunzător, și la copii și adolescenți, să nu poată crește corespunzător
 - duce la apariția durerii și rigidității la nivelul oaselor și articulațiilor

Ce este osteomalacia indusă de tumori (OIT)

- Persoanele cu OIT au valori mai mari ale unui hormon numit FGF23 produs de anumite tipuri de tumori.
- FGF23 scade concentrația de fosfat din sânge.

- Concentrația scăzută a fosfatului poate duce la fragilizarea oaselor, slăbiciune musculară, oboseală, dureri osoase și fracturi.

Cum acționează CRYSVITA

CRYSVITA se atașează la FGF23 din sânge, fapt ce împiedică acțiunea FGF23 și crește concentrațiile de fosfat din sânge, astfel încât să poată fi atinse concentrații normale ale fosfatului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CRYSVITA

Nu utilizați CRYSVITA dacă

- sunteți alergic la burosumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- luați orice suplimente de fosfat sau anumite suplimente cu vitamina D (care conțin așa-numita vitamina D activă, de exemplu, calcitriol);
- aveți deja o concentrație mare a fosfatului în sânge („hiperfosfatemie”);
- aveți o boală de rinichi severă sau insuficiență renală.

Reacții alergice

Încetați să luați CRYSVITA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, întrucât acestea pot fi semnele unei reacții alergice:

- erupție trecătoare pe piele și mâncărimi pe tot corpul,
- umflare severă a pleoapelor, gurii sau buzelor (angioedem),
- scurtare a respirației,
- bătăi rapide ale inimii,
- transpirație.

Nu utilizați CRYSVITA dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza CRYSVITA dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Reacții ale pielii

Este posibil să aveți reacții ale pielii la locul de administrare a injecției; vezi pct. 4 pentru informații suplimentare. Dacă aceste reacții sunt severe, spuneți medicului dumneavoastră.

Analize și controale

Medicul dumneavoastră va monitoriza concentrația fosfatului și a calciului în sângele și urina dumneavoastră și poate, de asemenea, să vă efectueze o ecografie renală în cursul tratamentului, pentru a se reduce riscul de apariție a hiperfosfatemiei (o concentrație prea mare de fosfat în sânge) și a mineralizării ectopice (o acumulare de calciu în țesuturi, precum cele ale rinichilor). Vi se vor monitoriza periodic, de asemenea, concentrațiile serice ale hormonului paratiroidian.

Copii cu vârsta sub 1 an

CRYSVITA nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 1 an, întrucât siguranța și efectele medicamentului nu au fost studiate la această grupă de vârstă.

CRYSVITA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați CRYSVITA și spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- suplimente cu fosfat

- anumite suplimente cu vitamina D (care conțin așa-numita vitamina D activă, de exemplu, calcitriol). Există unele suplimente cu vitamina D pe care puteți continua să le luați sau pe care puteți începe să le luați. Acestea vă vor fi recomandate de medicul dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua CRYSVITA:

- dacă luați medicamente care au aceeași acțiune în organism ca și calciul („calcimimetice”). Dacă sunt utilizate împreună, acestea pot scădea concentrațiile de calciu din sânge.
- dacă sunteți pacient cu OIT și urmează să efectuați tratament pentru tumoarea de bază (adică radioterapie sau îndepărtarea chirurgicală a acesteia). În acest caz, tratamentul cu CRYSVITA nu va fi început decât după tratamentul tumorii de bază și dacă valorile serice ale fosfatului sunt scăzute.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Acest lucru este necesar întrucât nu se cunoaște dacă CRYSVITA va afecta copilul.

CRYSVITA nu este recomandat în sarcină.

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă (anticoncepțională) eficientă în timp ce utilizați CRYSVITA. Trebuie să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă CRYSVITA trece în laptele matern și nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți sau sugari. Trebuie să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă și folosirea utilajelor

Este posibil ca CRYSVITA să cauzeze amețală și să vă afecteze capacitatea de a merge pe bicicletă, de a folosi unelte sau utilaje sau de a conduce vehicule. Dacă credeți că sunteți afectat, nu mergeți pe bicicletă, nu folosiți unelte sau utilaje, nu conduceți vehicule și informați-vă medicul.

CRYSVITA conține sorbitol

Acest medicament conține sorbitol 45,91 mg, echivalent cu 45,91 mg/ml, în fiecare flacon.

3. Cum să utilizați CRYSVITA

CRYSVITA trebuie administrat prin injecție sub piele (administrare subcutanată) la nivelul părții superioare a brațului, abdomenului, feselor sau coapselor.

Acest medicament vă va fi administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră de către un profesionist din domeniul sănătății. Alternativ, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să vă autoadministrați injecția sau să o efectuați copilului dumneavoastră. Un profesionist din domeniul sănătății vă va arăta cum să faceți acest lucru. Prima autoinjectare după începerea tratamentului sau după orice ajustare a dozei trebuie efectuată în prezența acestuia. O secțiune de „Instrucțiuni de utilizare” detaliată este furnizată la finalul acestui prospect. Respectați întotdeauna cu atenție aceste instrucțiuni atunci când vă autoadministrați sau administrați copilului dumneavoastră injecția cu CRYSVITA.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu asistenta medicală sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult CRYSVITA vă va fi necesar

Doza este bazată pe greutatea dumneavoastră corporală. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră.

Doza pentru HXL și OIT

Doza dumneavoastră de CRYSVITA va trebui injectată:

- la interval de două săptămâni la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani
- la interval de patru săptămâni la adulți

Medicul dumneavoastră va efectua controale, pentru a se asigura că vi se administrează doza corectă și vă poate ajusta doza sau frecvența administrării dozelor, dacă este necesar.

Doza maximă pentru pacienții cu HXL

Doza maximă care vi se va administra pentru tratamentul HXL este de 90 mg.

Doza maximă pentru pacienții cu OIT

Doza maximă care vi se va administra pentru tratamentul OIT:

- pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani, este de 90 mg
- pentru adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani și pentru adulți, este de 180 mg

Pacienții cu OIT

Dacă sunteți pacient cu OIT și urmează să vi se efectueze tratament pentru tumoarea de bază (adică radioterapie sau îndepărtarea chirurgicală a acesteia), tratamentul cu CRYSVITA vă va fi oprit de către medicul dumneavoastră. După terminarea tratamentului tumorii, medicul dumneavoastră vă va efectua analize ale valorilor fosfatului și vă va recomanda reluarea tratamentului cu CRYSVITA, dacă valorile serice ale fosfatului sunt scăzute.

Dacă vi se administrează mai mult CRYSVITA decât trebuie

Dacă credeți că vi s-a administrat prea mult CRYSVITA, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă omiteți o doză de CRYSVITA

Dacă omiteți o doză, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Doza omisă trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil și medicul dumneavoastră va modifica schema de administrare a dozelor ulterioare în consecință.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse la copii și adolescenți cu HXL

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 copii și adolescenți)

- Abces dentar (infecție dentară),
- Tuse,
- Durere de cap,
- Amețeală,
- Vărsături,
- Greață,
- Diaree,
- Constipație,
- Cariii dentare
- Erupție trecătoare pe piele,
- Durere la nivelul mușchilor (mialgie) și al mâinilor și picioarelor,
- Reacții la locul administrării injecției, care pot include:
 - înroșire sau erupție trecătoare pe piele,
 - durere sau mâncărimi,
 - umflare,
 - sângerare sau vânătăi.

Aceste reacții la locul injecției sunt de obicei ușoare și apar în decurs de o zi după administrarea injecției, ameliorându-se în mod obișnuit în aproximativ 1-3 zile.

- Febră
- Concentrații scăzute de vitamină D în sânge

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Concentrații crescute de fosfat în sânge

Reacții adverse la copii și adolescenți cu OIT

Reacțiile adverse la copii și adolescenți nu sunt cunoscute, deoarece nu au fost efectuate studii clinice.

Reacții adverse la adulți cu HXL și OIT

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 adulți)

- Abces dentar (infecție dentară)
- Durere de cap
- Amețeală
- Sindromul picioarelor neliniștite (necesitatea irezistibilă de a vă mișca picioarele pentru a opri senzațiile inconfortabile, dureroase sau neobișnuite la nivelul picioarelor, în special înainte de a adormi sau în timpul nopții)
- Constipație
- Durere de spate
- Spasme musculare
- Reacții la locul administrării injecției, care pot include durere sau umflare
- Concentrații scăzute de vitamină D în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 adulți)

- Erupție trecătoare pe piele
- Concentrații crescute de fosfat în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CRYSVITA

Nu lăsați CRYSVITA la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați CRYSVITA după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul exterior, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați CRYSVITA dacă acesta conține particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Dacă vă autoadministrați injecția, consultați etapa 5 a „Instrucțiunilor de utilizare” de la finalul Prospectului pentru instrucțiuni privind eliminarea medicamentelor și a materialelor consumabile neutilizate.

Dacă aveți întrebări despre cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți, adresați-vă profesionistului din domeniul sănătății sau farmacistului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CRYSVITA

Substanța activă este burosumab. Fiecare flacon conține burosumab 10 mg, 20 mg sau 30 mg. Celelalte componente sunt L-histidină, D-sorbitol (E 420), polisorbat 80, L-metionină, acid clorhidric 10 % și apă pentru preparate injectabile. (Vezi pct. 2 „CRYSVITA conține sorbitol” pentru mai multe informații.)

Cum arată CRYSVITA și conținutul ambalajului

CRYSVITA se prezintă ca o soluție injectabilă transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la galben/maroniu pal, într-un flacon mic din sticlă. Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza CRYSVITA:

- Autoadministrați-vă injecția sau administrați-o copilului dumneavoastră numai dacă medicul v-a spus să faceți acest lucru.
- Trebuie să efectuați injecția numai după ce ați fost instruit privind tehnica de injectare. Prima autoinjectare după începerea tratamentului sau după orice ajustare a dozei trebuie efectuată în prezența unui profesionist din domeniul sănătății.
- Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală (profesionistul din domeniul sănătății). Discutați cu profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății dacă nu sunteți sigur.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza adecvată. Doza dumneavoastră este măsurată în miligrame (mg). CRYSVITA este disponibil în flacoane cu trei concentrații diferite: 10 mg, 20 mg și 30 mg. Fiecare flacon este de unică folosință. Utilizați întotdeauna un flacon CRYSVITA nou pentru fiecare injecție; vezi etapa 5 despre cum se aruncă flacoanele utilizate și alte materiale consumabile.
- Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății vă va spune cât de mult CRYSVITA să vă autoadministrați sau să administrați copilului dumneavoastră. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vi se poate administra mai mult de un flacon pentru a obține doza adecvată.
- Dacă profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății vă spune că pentru a vi se administra doza adecvată sunt necesare mai multe injecții, trebuie să repetați următoarele etape 2-5 pentru fiecare injectare. Pentru fiecare injectare, utilizați consumabile noi și un loc diferit de pe corp.
- Utilizați numai seringă și acele furnizate sau prescrise de profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății pentru administrarea injecției.
 - Utilizați întotdeauna un ac mare pentru a extrage lichidul și amintiți-vă să îl înlocuiți cu acul mic pentru a injecta lichidul.
 - Utilizarea seringii sau acului greșit poate genera o eroare privind doza dumneavoastră sau poate face ca injecția să fie mai dureroasă.
- Atunci când administrați CRYSVITA unui copil mic, poate fi util ca o altă persoană să fie prezentă pentru a oferi susținere.
- Nu utilizați CRYSVITA în caz de alergie la oricare dintre componentele acestui medicament. Încetați să utilizați CRYSVITA dacă ați manifestat o reacție alergică în timpul sau după injecție și contactați imediat profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății. Vezi pct. 2 din prospect pentru informații suplimentare.

Etapa 1. Pregătirea și verificarea materialelor necesare

Scoateți din frigider flacoanele de CRYSVITA de care aveți nevoie.

Verificați doza de pe eticheta fiecărui flacon.

Asigurați-vă că aveți numărul corect de flacoane care să se potrivească dozei exprimate în mg, așa cum v-a recomandat profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății pentru recomandări.

Lăsați flacoanele să se încălzească la temperatura camerei timp de 30 de minute. Nu încălziți flacoanele în alt mod, de exemplu cu apă caldă sau în cuptorul cu microunde. Nu expuneți flacoanele la lumina solară directă.

Verificați data de expirare (indicată după EXP) de pe eticheta flaconului.

Inspectați lichidul din flacon. Nu agitați.

Nu utilizați flaconul dacă:

- data expirării a fost depășită
- conținutul prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conține particule. Lichidul CRYSVITA trebuie să fie transparent până la ușor opalescent, incolor până la galben-marونیu deschis.



Puneți toate materialele consumabile de care aveți nevoie pe o suprafață curată, plană. Pentru fiecare injectare veți avea nevoie de:

- A. Flacon de CRYSVITA pentru injectare
- B. O seringă cu piston
- C. Un ac de seringă mare pentru a extrage CRYSVITA
- D. Un ac de seringă mic pentru a injecta CRYSVITA
- E. Tampoane cu alcool
- F. Recipient pentru obiecte ascuțite
- G. Plasture (dacă este cazul)
- H. Compresă de tifon sau vată

Discutați cu profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății dacă nu aveți aceste materiale consumabile.

Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății vă va explica cum să utilizați diferite ace.

Acul mare este folosit pentru extragerea CRYSVITA din flacon.

Acul mic este utilizat pentru injectarea CRYSVITA.

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății pentru recomandări înainte de utilizare.

Nu utilizați niciun material consumabil care prezintă componente lipsă sau care este deteriorat în orice mod.

Nu scoateți capacele acelor până când nu sunteți pregătit(ă) să le utilizați.

Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun înainte de a trece la etapa 2.

Etapa 2. Extragerea CRYSVITA și prepararea injectiei

Scoateți capacul de sigilare al flaconului pentru a descoperi dopul din cauciuc.

Curățați dopul din cauciuc cu un tampon îmbibat în alcool și lăsați-l să se usuce. Nu atingeți dopul din cauciuc după ce l-ați curățat.



Alegeți acul **mare** și scoateți-l din ambalajul steril, însă nu scoateți capacul acului.

Pentru a atașa acul la seringă, țineți acul **mare** de capacul de protecție într-o mână și în cealaltă mână, de corpul seringii.

În funcție de materialele consumabile care v-au fost oferite:

- va trebui să împingeți în jos acul și să îl rotiți în sens orar pe seringă până când este strâns
- **sau** să împingeți în jos acul până când este fixat ferm.

Nu atingeți acul în sine sau capătul seringii de care este atașat acul.

Odată ce acul este fixat ferm, țineți seringă de cilindru, cu acul orientat în sus. Scoateți capacul acului trăgându-l în sus.

Nu aruncați capacul acului.

Nu atingeți acul sau nu lăsați acul să atingă nicio suprafață după ce capacul a fost scos.

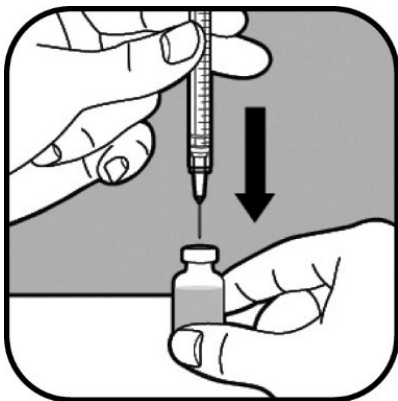
După ce ați scos capacul, nu utilizați seringă dacă o scăpați pe jos sau dacă acul pare să fie deteriorat.



Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății vă va spune ce cantitate de lichid trebuie să injectați. Aceasta va fi în mod normal de 1 ml pentru fiecare injecție. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății vă va arăta care este linia care indică volumul pe care să îl utilizați dacă trebuie să injectați mai puțin de 1 ml.

Utilizați întotdeauna linia care indică volumul corespunzător dozei dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății pentru recomandări înainte de utilizare.

Scoateți pistonul seringii până când capătul pistonului se aliniază cu linia care indică volumul corespunzător dozei dumneavoastră. Acest lucru va determina umplerea seringii cu aer.

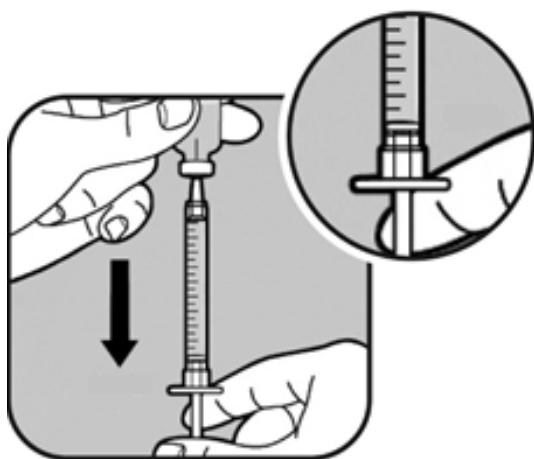


Puneți flaconul pe o suprafață plană.
Introduceți încet acul mare, prin dopul de cauciuc, în interiorul flaconului.
Nu lăsați vârful acului să atingă lichidul din flacon.
Dacă vârful acului atinge lichidul, trageți încet acul până când nu mai atinge lichidul.

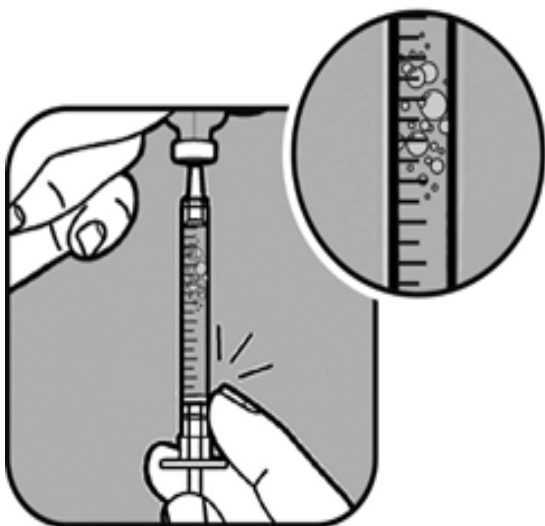
Apăsați încet pistonul în seringă.
Astfel, aerul din seringă va fi introdus în flacon.



Mențineți acul în flacon și răsturnați flaconul cu susul în jos.
Asigurați-vă că vârful acului se află în partea inferioară a lichidului.



Trageți lent de lent piston pentru a umple seringă, până când capătul pistonului se aliniază cu linia care indică volumul corespunzător dozei dumneavoastră.
Mențineți vârful acului în permanență în lichid.



Inspectați vizual lichidul din seringă pentru a depista eventuale bule de aer.

Dacă observați bule,

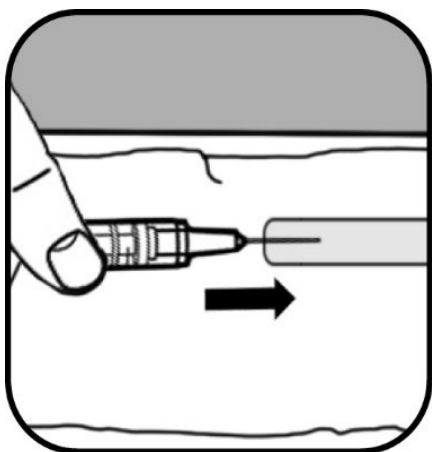
- țineți seringă în poziție verticală, cu acul în interiorul flaconului,
- loviți ușor cilindrul cu degetul pentru a deplasa bulele de aer,
- dacă bulele de aer se află la vârful seringii, apăsați încet pistonul pentru a împinge în afară bulele de aer.

Verificați din nou doza în funcție de marcajele de la nivelul seringii.

Dacă este cazul, extrageți mai mult lichid pentru a ajunge la nivelul liniei corespunzătoare dozei dumneavoastră.

Verificați din nou pentru a depista eventuale bule de aer și repetați procesul, dacă este cazul.

Atunci când nu mai există bule de aer în seringă, scoateți seringă și acul din flacon.



Scoateți acul mare din seringă.

- Pentru a face acest lucru, luați capacul acului mare și plasați-l pe o suprafață plană.
- Cu o mână, introduceți prin glisare acul mare în capac și împingeți pentru a acoperi acul fără a vă folosi cealaltă mână, pentru a evita înțeparea. Apoi, cu cealaltă mână, fixați capacul în poziție.
- În funcție de materialele consumabile dumneavoastră va trebui să:
 - rotiți acul mare cu capac în sens invers acelor de ceasornic pentru a-l scoate din seringă
 - sau să trageți acul mare cu capac direct din seringă și să îl introduceți în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Alegeți acul **mic** și scoateți-l din ambalajul steril, însă nu scoateți capacul acului.

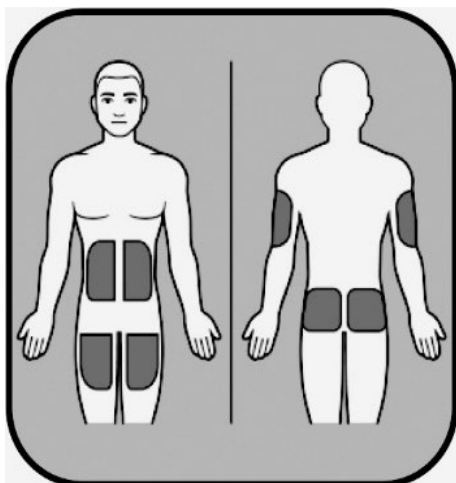
Pentru a atașa acul la seringă, țineți acul **mic** de capacul de protecție într-o mână și cu cealaltă mână țineți de cilindrul seringii.

În funcție de materialele consumabile care v-au fost furnizate,

- va trebui să împingeți acul în jos și să îl rotiți în sens orar pe seringă până când este strâns
- **sau** să împingeți acul în jos până când este ferm fixat.

Nu atingeți acul sau capătul seringii de care se atașează acul.

Etapă 3. Pregătirea locului de injecție



Injecția trebuie administrată în stratul de țesut gras, imediat sub piele. Va trebui să alegeți un loc de injecție. Dacă vă autoadministrați injecția, zonele potrivite sunt:

- zona stomacului, partea superioară a coapselor

Dacă administrați injecția altcuiva, zonele potrivite sunt:

- zona stomacului, partea superioară a coapselor, zona exterioră a părții superioare a brațelor, fesele

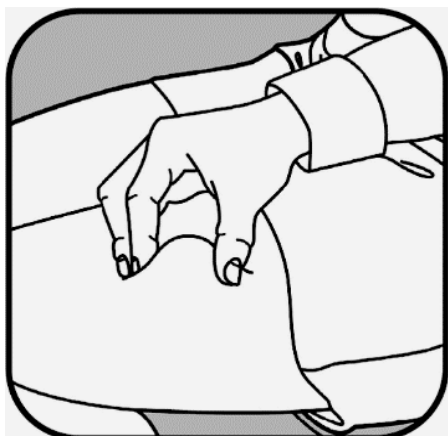
Nu injectați:

- într-o zonă care este dureroasă, roșie, învinețită sau unde pielea este lezată
- într-o zonă care prezintă vergeturi sau cicatrici (inclusiv arsuri)
- direct într-o aluniță sau într-o zonă din jurul unei alunițe

Dacă administrați mai multe injecții, utilizați un loc diferit pentru fiecare injecție. Curățați locul de injecție cu un nou tampon cu alcool și lăsați pielea să se usuce.

CRYSVITA trebuie injectat în pielea curată, uscată.

Etapă 4. Injecția CRYSVITA



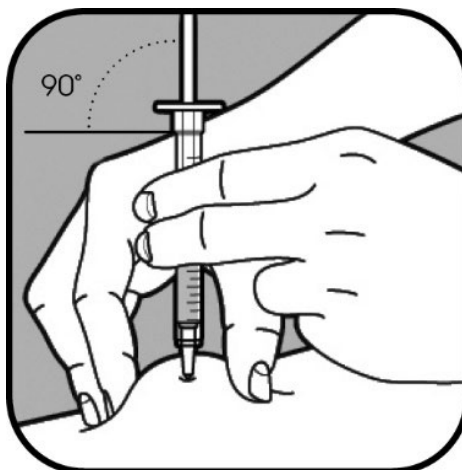
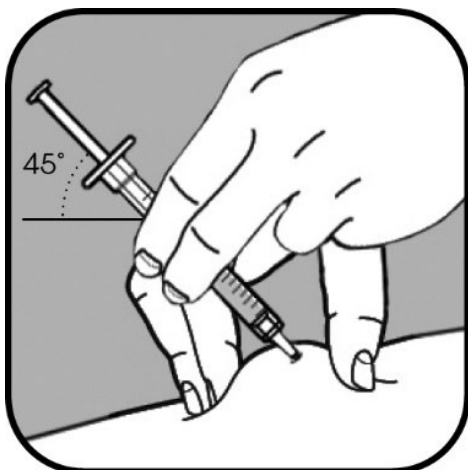
Scoateți capacul acului trăgându-l direct.

Apucați pielea cu fermitate între degetul mare și celelalte degete, creând o zonă cu lățimea de aproximativ 5 cm.

Țineți seringă între degetul mare și arătător al mâinii cu care faceți injecția.

Acul trebuie introdus în piele sub un unghi de 45° sau 90°.

Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății vă va arăta ce unghi să utilizați.



Cu o mișcare rapidă, ca pentru înfigerea unei săgeți, introduceți acul în pielea apucată. Nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul.



Când acul este introdus, nu îl mișcați.

Continuați să țineți pielea apucată. Apăsați încet pistonul în seringă, timp de până la 30 de secunde, până când seringă este golită.



După ce ați administrat doza completă, trageți seringă cu acul, ușor, în sus.

Eliberați pielea apucată. Apăsați pe locul de injectare cu un tampon de vată sau o compresă din tifon, timp de câteva secunde, pentru a opri sângerarea. Aplicați un plastru dacă este necesar.

Nu masați locul de injectare.

Pentru a evita înțeparea, nu puneți înapoi capacul peste acul mic. Puneți acul fără capac în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Etapă 5. După fiecare injecție

Puneți acele, capacele și seringile utilizate în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite, flacoanele trebuie să fie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

Nu aruncați acele sau seringile cu gunoiul menajer.

Nu păstrați flacoanele cu resturi de medicament pentru utilizare viitoare și nu le oferiți altor persoane

Atunci când recipientul pentru obiecte ascuțite este aproape plin, va trebui să respectați ghidurile dumneavoastră locale pentru a solicita un alt recipient și pentru a-l elimina în mod corect.

Reamintire: Dacă administrați mai multe injecții, repetați etapele 2-5 pentru fiecare injecție.

Utilizați consumabile noi pentru fiecare injecție.

Notați data injecției și toate locurile în care ați efectuat injecții, astfel încât să puteți utiliza locuri diferite pentru următoarea injecție.

Un videoclip care vă arată cum să preparați și să administrați injecția este disponibil la următorul link:

www.myinject.eu

Prospect: Informații pentru utilizator

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

burosumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CRYSVITA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CRYSVITA
3. Cum să utilizați CRYSVITA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CRYSVITA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CRYSVITA și pentru ce se utilizează

Ce este CRYSVITA

CRYSVITA conține substanța activă burosumab. Acesta este un tip de medicament numit anticorp monoclonal uman.

Pentru ce se utilizează CRYSVITA

CRYSVITA este utilizat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate. Acesta este utilizat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani și la adulți.

CRYSVITA este utilizat pentru tratarea osteomalaciei induse de tumori (OIT) în cazul în care tumora care provoacă această afecțiune nu poate fi îndepărtată chirurgical în totalitate sau nu poate fi găsită, la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani și la adulți.

Ce este hipofosfatemia X-linkată (HXL)

Hipofosfatemia X-linkată (HXL) este o boală genetică.

- Persoanele cu HXL au valori mai mari ale unui hormon numit factorul 23 de creștere a fibroblaștilor (FGF23).
- FGF23 scade nivelul de fosfat din sânge.
- Nivelul scăzut al fosfatului poate:
 - face ca oasele să nu se poată întări corespunzător, iar în cazul copiilor și adolescenților, aceștia să nu poată crește corespunzător
 - duce la apariția durerii și rigidității la nivelul oaselor și articulațiilor

Ce este osteomalacia indusă de tumori (OIT)

- Persoanele cu OIT au valori mai mari ale unui hormon numit FGF23 produs de anumite tipuri de tumori.
- FGF23 scade nivelul de fosfat din sânge.

- Nivelul scăzut al fosfatului poate duce la înmuiera oaselor, slăbiciune musculară, oboseală, dureri osoase și fracturi.

Cum acționează CRYSVITA

CRYSVITA se atașează la FGF23 din sânge, fapt ce împiedică acțiunea FGF23 și crește nivelul de fosfat din sânge, astfel încât să poată fi atinse nivelurile normale ale fosfatului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CRYSVITA

Nu utilizați CRYSVITA dacă

- sunteți alergic la burosumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- luați orice suplimente de fosfat sau anumite suplimente cu vitamina D (care conțin așa-numita vitamină D activă, de exemplu, calcitriol);
- aveți deja un nivel crescut al fosfatului în sânge („hiperfosfatemie”);
- aveți o boală de rinichi severă sau insuficiență renală.

Reacții alergice

Încetați să luați CRYSVITA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, întrucât acestea pot fi semne ale unei reacții alergice:

- erupție trecătoare pe piele și mâncărimi pe tot corpul,
- umflare severă a pleoapelor, gurii sau buzelor (angioedem),
- dificultăți de respirație,
- bătăi rapide ale inimii,
- transpirație.

Nu utilizați CRYSVITA dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza CRYSVITA dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Reacții ale pielii

Este posibil să manifestați reacții ale pielii la locul injectiei; vezi pct. 4 pentru informații suplimentare. Dacă aceste reacții sunt severe, spuneți medicului dumneavoastră.

Analize și controale

Medicul dumneavoastră va verifica nivelul fosfatului și calciului în sângele și urina dumneavoastră și poate, de asemenea, să vă efectueze o ecografie renală în cursul tratamentului, pentru a se reduce riscul de apariție a hiperfosfatemiei (prea mult fosfat în sânge) și a mineralizării ectopice (o acumulare de calciu în țesuturi, precum cele ale rinichilor). Vi se va controla ocazional și nivelul seric al hormonului paratiroidian.

Copii cu vârsta sub 1 an

CRYSVITA nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 1 an, întrucât siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost studiate la această grupă de vârstă.

CRYSVITA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați CRYSVITA și spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- suplimente cu fosfat

- anumite suplimente cu vitamina D (care conțin așa-numita vitamină D activă, de exemplu, calcitriol). Există unele suplimente cu vitamină D pe care puteți continua să le luați sau veți începe să le luați. Acestea vă vor fi recomandate de medicul dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a utiliza CRYSVITA:

- dacă luați medicamente care au același efect în organism ca și calciul („calcimimetice”). Dacă sunt utilizate împreună, acestea pot scădea nivelul de calciu din sânge.
- dacă sunteți un pacient cu OIT și urmează să efectuați tratament pentru tumora de bază (adică radioterapie sau îndepărtarea chirurgicală a acesteia). În acest caz, tratamentul cu CRYSVITA nu va fi început decât după tratamentul tumorii de bază și dacă valorile fosfatului în sânge sunt scăzute.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Acest lucru este necesar întrucât nu se cunoaște dacă CRYSVITA va afecta copilul.

CRYSVITA nu este recomandat în sarcină.

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă (anticoncepțională) eficientă în timp ce utilizați CRYSVITA. Trebuie să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă CRYSVITA trece în laptele matern și nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți sau sugari. Trebuie să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă și folosirea utilajelor

CRYSVITA poate cauza amețală și să vă afecteze capacitatea de a merge pe bicicletă, folosirea oricăror unelte sau utilaje și conducerea vehiculelor. Dacă credeți că sunteți afectat, nu mergeți pe bicicletă, nu folosiți niciun fel de unelte sau utilaje, nu conduceți vehicule și spuneți medicului dumneavoastră.

CRYSVITA conține sorbitol

CRYSVITA 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută: Acest medicament conține sorbitol 15,30 mg în fiecare seringă preumplută.

CRYSVITA 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută: Acest medicament conține sorbitol 30,61 mg în fiecare seringă preumplută.

CRYSVITA 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută: Acest medicament conține sorbitol 45,91 mg în fiecare seringă preumplută.

3. Cum să utilizați CRYSVITA

CRYSVITA trebuie utilizat prin injectare sub piele (administrare subcutanată) în partea de sus a brațului, în abdomen, fese sau coapse. Un profesionist din domeniul sănătății vă poate face injecția cu acest medicament sau alternativ, medicul dumneavoastră poate recomanda să vă faceți singur injecția cu CRYSVITA, sau persoana care vă îngrijește. Dacă primiți recomandarea să vă faceți singur injecția, un profesionist din domeniul sănătății vă va instrui și vă va arăta, dumneavoastră și persoanei care vă îngrijește, modul corect de utilizare a CRYSVITA înaintea primei injecții.

Prima autoadministrare a injecției după începerea tratamentului sau după orice modificare a dozei trebuie efectuată în prezența cadrului medical calificat. La finalul acestui prospect găsiți capitolul „Instrucțiuni de utilizare” cu detaliile de utilizare ale seringii preumplute. Urmați aceste instrucțiuni cu atenție atunci când vă faceți singur, sau faceți copilului dumneavoastră, injecția cu CRYSVITA.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu asistenta medicală sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult CRYSVITA vă va fi necesar

Doza este bazată pe greutatea dumneavoastră corporală. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră.

Doza pentru HXL și OIT

Veți primi doza dumneavoastră de CRYSVITA sub formă de injecție:

- la interval de două săptămâni la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani
- la interval de patru săptămâni la adulți

Medicul dumneavoastră va efectua controale pentru a se asigura că primiți doza corectă și vă poate ajusta doza sau frecvența administrării dozelor, dacă este necesar.

Doza maximă pentru pacienții cu HXL

Doza maximă utilizată pentru tratamentul HXL este de 90 mg.

Doza maximă pentru pacienții cu OIT

Doza maximă utilizată pentru tratamentul OIT:

- pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani este de 90 mg
- pentru adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani și pentru adulți este de 180 mg

Pacienții cu OIT

Dacă sunteți pacient cu OIT și urmează să vi se efectueze tratament pentru tumora de bază (adică radioterapie sau îndepărtarea chirurgicală a acesteia), tratamentul dumneavoastră cu CRYSVITA va fi oprit de către medic. După terminarea tratamentului tumorii, medicul dumneavoastră va verifica nivelul fosfatului și va relua tratamentul cu CRYSVITA, dacă nivelul fosfatului din sânge este scăzut.

Dacă este utilizat mai mult CRYSVITA decât trebuie

Dacă credeți că ați primit prea mult CRYSVITA, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă omiteți o doză de CRYSVITA

Dacă omiteți o doză, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Doza omisă trebuie utilizată în cel mai scurt timp posibil, iar medicul dumneavoastră va modifica corespunzător schema de tratament pentru dozele ulterioare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse la copii și adolescenți cu HXL

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 copii și adolescenți)

- Abces dentar (infecție dentară)
- Tuse
- Durere de cap
- Amețeală
- Vărsături
- Greață
- Diaree
- Constipație
- Cariii dentare
- Erupție trecătoare pe piele

- Dureri musculare (mialgie) și durere la nivelul mâinilor și picioarelor
- Reacțiile la locul injecției pot include:
 - înroșire sau erupție trecătoare pe piele
 - durere sau mâncărime
 - umflare
 - sângerare sau vânătăi

Aceste reacții la locul injecției sunt de obicei ușoare și apar în decurs de o zi de la efectuarea injecției, ameliorându-se în mod obișnuit în aproximativ 1-3 zile.

- Febră
- Nivel scăzut de vitamină D în sânge

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Nivel crescut de fosfat în sânge

Reacții adverse la copii și adolescenți cu OIT

Reacțiile adverse la copii și adolescenți nu sunt cunoscute, deoarece nu au fost efectuate studii clinice.

Reacții adverse la adulți cu HXL și OIT

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 adulți)

- Abces dentar (infecție dentară)
- Durere de cap
- Amețeală
- Sindromul picioarelor neliniștite (necesitatea irezistibilă de a vă mișca picioarele pentru a opri senzațiile neplăcute, neobișnuite sau durerea de la nivelul picioarelor, în special înainte de a adormi sau pe timpul nopții)
- Constipație
- Durere de spată
- Spasme musculare
- Reacții la locul injecției, care pot include durere sau umflare
- Nivel scăzut de vitamină D în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 adulți)

- Erupție trecătoare pe piele
- Nivel crescut de fosfat în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CRYSVITA

Nu lăsați CRYSVITA la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați CRYSVITA după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul exterior, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați CRYSVITA dacă acesta conține particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Dacă vă faceți singur injecția, vedeți capitolul „Instrucțiuni de utilizare” de la finalul Prospectului pentru recomandări privind aruncarea medicamentelor și a materialelor consumabile neutilizate.

Dacă aveți întrebări despre cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți, adresați-vă profesionistului din domeniul sănătății sau farmacistului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CRYSVITA

Substanța activă este burosumab.

Seringa preumplută de 10 mg:

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 10 mg în 0,33 ml soluție.

Seringa preumplută de 20 mg:

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 20 mg în 0,67 ml soluție.

Seringa preumplută de 30 mg:

Fiecare seringă preumplută conține burosumab 30 mg în 1 ml soluție.

Celelalte componente sunt L-histidină, D-sorbitol (E 420), polisorbit 80, L-metionină, acid clorhidric 10 % și apă pentru preparate injectabile. (Vezi pct. 2 „CRYSVITA conține sorbitol” pentru mai multe informații.)

Cum arată CRYSVITA și conținutul ambalajului

CRYSVITA este o soluție injectabilă limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben/maroniu pal, într-o seringă preumplută. Fiecare ambalaj conține 1 seringă preumplută.

Diferitele concentrații ale medicamentului pot fi identificate prin culoarea diferită a tijei pistonului: 10 mg (albastru), 20 mg (roșu) și 30 mg (verde).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Olanda

medinfo@kyowakirin.com

Fabricantul

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Germania

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Următoarele instrucțiuni de utilizare sunt pentru:

- pacientul care își face singur injecția

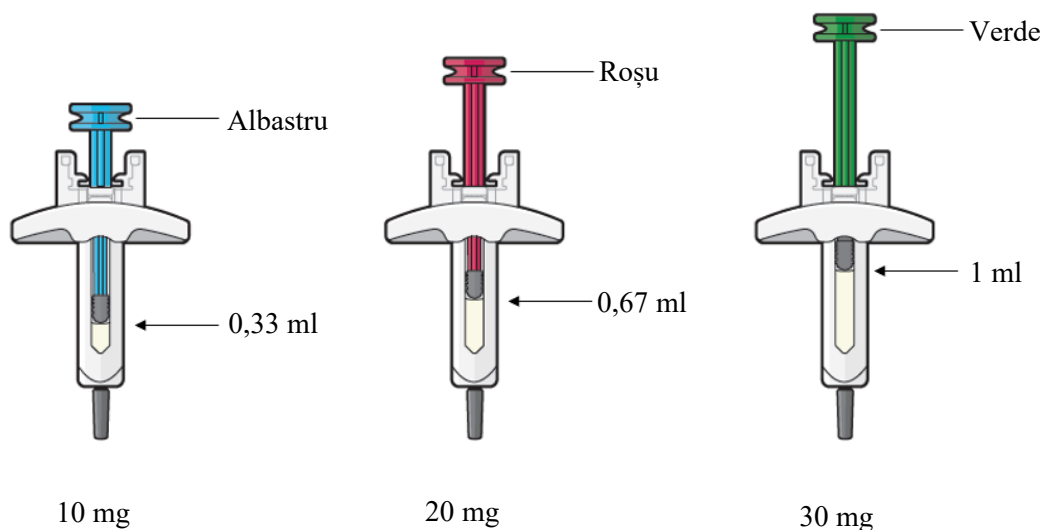
- o persoană care îngrijește pacientul sau un profesionist din domeniul sănătății

Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza CRYSVITA:

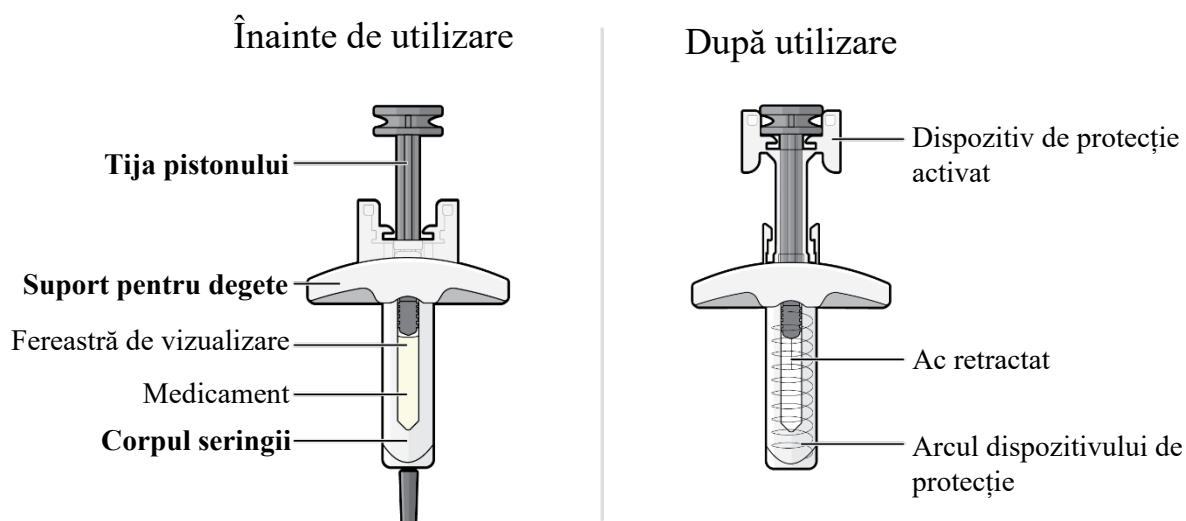
- Utilizați acest medicament pentru dumneavoastră sau pentru altcineva numai dacă medicul v-a spus să faceți acest lucru.
- Trebuie să utilizați acest medicament pentru dumneavoastră sau pentru altcineva numai după ce ați fost instruit privind tehnica efectuării injecției. Prima injecție pe care v-o faceți singur după începerea tratamentului, sau după orice ajustare a dozei, va avea loc în prezența unui medic, farmacist sau asistentă medicală (un cadru medical care vă asigură îngrijire medicală).
- Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus profesionistul din domeniul sănătății care vă asigură îngrijirea medicală. Discutați cu acesta dacă nu sunteți sigur.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza adecvată. Doza dumneavoastră este măsurată în miligrame (mg).
- Profesionistul care vă asigură îngrijirea medicală vă va spune cât de mult CRYSVITA să utilizați la dumneavoastră sau pentru altcineva. Puteți avea nevoie de mai mult de o seringă preumplută pentru a obține doza corectă.
- Dacă profesionistul care vă asigură îngrijirea medicală vă spune că aveți nevoie de mai mult de o injecție pentru a obține doza necesară, trebuie să urmați din nou pașii 2-4 pentru fiecare injecție.
- Folosiți consumabile noi pentru fiecare injecție.
- Fiecare seringă preumplută este numai pentru o singură utilizare. Utilizați întotdeauna o seringă preumplută CRYSVITA nouă pentru fiecare injecție, revedeți etapa 4 despre cum să aruncați seringile folosite și alte consumabile.
- Atunci când este posibil, utilizați un loc diferit de pe corp pentru fiecare injecție.
- Atunci când utilizați CRYSVITA pentru un copil mic, poate fi util ca o altă persoană să fie prezentă pentru a oferi susținere.
- Nu utilizați CRYSVITA în caz de alergie la oricare dintre componentele acestui medicament. Opriți CRYSVITA dacă ați manifestat o reacție alergică în timpul sau după injecție și spuneți imediat profesionistului care vă asigură îngrijirea medicală. Vezi pct. 2 din prospect pentru informații suplimentare.

CRYSVITA este disponibil în trei seringi preumplute cu concentrații diferite: 10 mg (albastru), 20 mg (roșu) și 30 mg (verde). Cantitatea de lichid din seringile preumplute variază în funcție de doză. Seringile pe care le veți primi vor depinde de doza prescrisă.

Aceste instrucțiuni de utilizare sunt pentru toate cele trei concentrații ale medicamentului.



Componentele seringii preumplute CRYSVITA sunt prezentate mai jos:



Etapă 1. Pregătirea și verificarea materialelor necesare

CRYSVITA trebuie păstrat la frigider înainte de utilizare. Atunci când trebuie să vă faceți injecția cu CRYSVITA dumneavoastră sau altcuiva, scoateți CRYSVITA din frigider, dar păstrați medicamentul în cutie. Așezați cutia pe o suprafață plană și curată.

Inspectați cutiile de CRYSVITA pentru a verifica concentrația fiecărei seringi preumplute care v-a fost furnizată.

Asigurați-vă că aveți numărul corect de seringi și concentrațiile corecte pentru fiecare seringă preumplută, care să se potrivească dozei exprimate în mg, așa cum v-a recomandat profesionistul care vă asigură îngrijirea medicală.

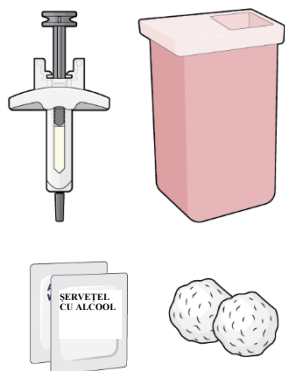
Dacă nu sunteți sigur, cereți sfatul profesionistului care vă asigură îngrijirea medicală.

Lăsați cutia seringii preumplute să se încălzească la temperatura camerei **timp de 45 de minute**.
Nu încălziți seringă preumplută în alt mod, de exemplu cu apă caldă sau în cuptorul cu microunde.
Nu expuneți seringă preumplută direct la lumina solară.

După 45 de minute, deschideți cutia și scoateți tava de plastic. Prindeți ușor seringă preumplută de corpul seringii și scoateți-o din tavă.

Nu ridicați seringă de tija pistonului sau de capacul acului.

Nu atingeți tija pistonului și nu îndepărtați capacul acului până când nu sunteți gata să le utilizați.



Așezați toate materialele de care aveți nevoie pe o suprafață curată și plană. Pentru fiecare injecție veți avea nevoie de:

- Seringă preumplută cu CRYSVITA
- Șervețele cu alcool
- Recipient pentru obiecte ascuțite
- Tampon de tifon sau vată

Contactați profesionistul din domeniul sănătății dacă nu aveți aceste materiale consumabile.

Nu utilizați seringă preumplută dacă capacul acului lipsește sau nu este bine atașat.

Nu utilizați seringă preumplută dacă este crăpată sau ruptă în vreun fel.

Verificați concentrația de pe eticheta fiecărei seringi preumplute.

Verificați data de expirare (indicată după EXP) de pe eticheta seringii preumplute.

Nu utilizați seringă preumplută dacă aceasta a depășit data de expirare.

Inspectați lichidul din seringă preumplută. Nu agitați.

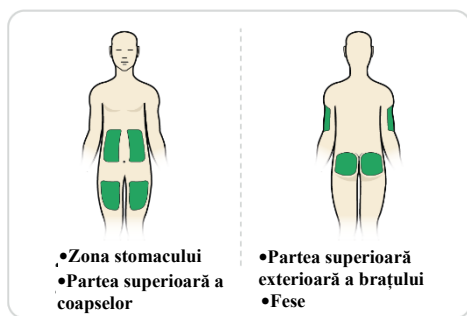
Lichidul CRYSVITA trebuie să fie limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben-marونیu deschis.

Notă: Este normal ca medicamentul să aibă bule de aer. Bulele de aer nu vă vor răni și nu vă vor afecta doza.

Nu utilizați seringă preumplută dacă lichidul prezintă modificări de culoare, are aspect tulbure sau conține particule.

Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun înainte de a trece la etapa 2.

Etapă 2. Pregătirea locului de injecție



Injecția trebuie administrată în stratul de țesut gras, imediat sub piele. Va trebui să alegeți un loc de injecție. Dacă vă faceți singur injecția, zonele potrivite sunt:

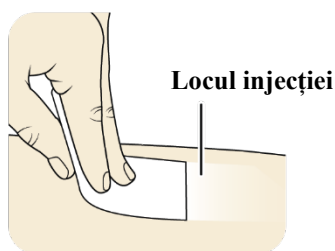
- zona stomacului, partea superioară a coapselor

Dacă faceți injecția altcuiva, zonele potrivite sunt:

- zona stomacului, partea superioară a coapselor, partea superioară exterioră a brațelor, fesele

Nu injectați:

- într-o zonă dureroasă, înroșită, învinețită sau cu pielea lezată
- într-o zonă care prezintă vergeturi sau cicatrici (inclusiv arsuri)
- direct într-o aluniță sau într-o zonă din jurul unei alunițe



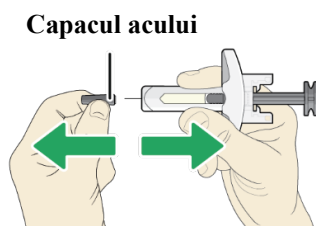
Dezinfectați locul injecției cu un șervețel cu alcool și lăsați-l să se usuce la aer.

Nu atingeți și nu suflați peste locul dezinfectat unde veți face injecția.

Dacă urmează să faceți mai multe injecții, utilizați un **loc diferit** pentru fiecare injecție. Dezinfectați locul injecției cu un nou tampon cu alcool și lăsați pielea să se usuce la aer.

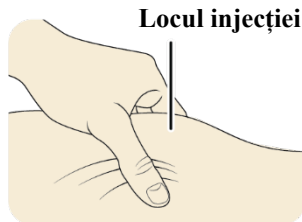
CRYSVITA trebuie injectat sub pielea curată, uscată.

Etapă 3. Injectarea CRYSVITA

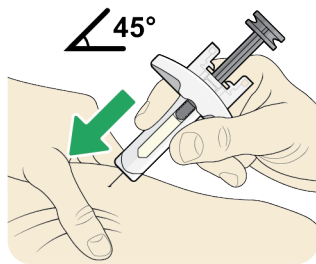


Țineți de **corpul seringii** cu o mână, cu capacul acului îndreptat departe de dumneavoastră. Trageți **capacul acului direct** cu cealaltă mână. **Nu** răsuciți capacul acului. Aruncați capacul acului într-un recipient special pentru obiecte ascuțite.

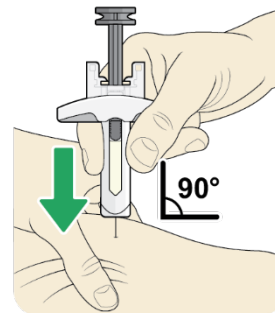
- **Nu** atingeți acul sau tija pistonului.
- **Nu** lăsați acul să atingă nicio suprafață după ce capacul a fost îndepărtat.
- După ce ați scos capacul, **nu** utilizați seringă dacă ați scăpat-o pe jos sau acul pare deteriorat.



Fără a atinge locul dezinfectat al injectiei, prindeți ferm pielea din jur între degetul mare și celelalte degete, creând o zonă de aproximativ 5 cm în lățime.

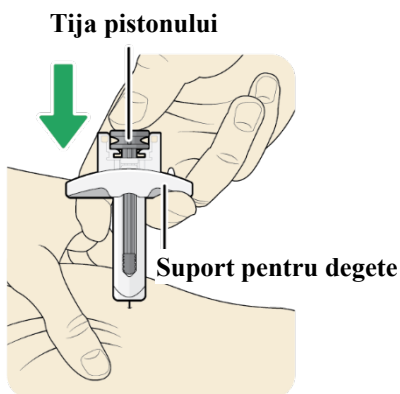


SAU



Țineți seringă între degetul mare și degetul arătător al mâinii dumneavoastră dominante. Acul trebuie introdus în piele la un **unghi de 45° sau 90°**.
Profesionistul din domeniul sănătății vă va arăta ce unghi trebuie să utilizați.

Cu o mișcare rapidă și fermă, introduceți acul în pliul de piele apucat.
Nu împingeți pistonul atunci când introduceți acul.



Atunci când acul este introdus, nu îl mișcați.

Continuați să țineți pielea apucată.
Prindeți **suportul pentru degete** cu o mână și **împingeți lent și constant tija pistonului** până la capăt, până când seringă este goală.

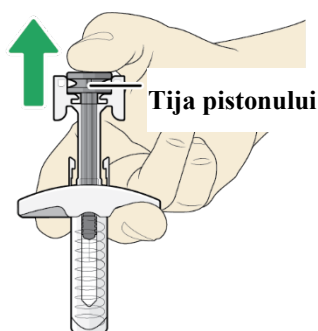
Nu scoateți încă acul.

După ce ați injectat toată doza, mențineți seringă la același unghi de injectare și îndepărtați-o trăgând delicat seringă drept afară.

Nu înclinați seringă în timp ce o scoateți.

Nu frecați locul injecției.

Eliberați pliul de piele.



Eliberați tija pistonului. Dispozitivul de protecție se va activa și va acoperi acul.

Pentru a evita orice vătămare, **nu** puneți capacul înapoi pe ac.

Nu atingeți niciodată un ac expus.

Dacă există sângerare, apăsați pe locul de injecție cu un tampon de vată sau o compresă din tifon, timp de câteva secunde.

Etapa 4. După fiecare injecție

Puneți capacele și seringile utilizate în recipientul în care aruncați materialele ascuțite.

Nu aruncați acele sau seringile în același loc cu gunoiul menajer.

Atunci când recipientul pentru materiale ascuțite este aproape plin, va trebui să respectați ghidurile de procedură locală pentru a solicita un recipient gol și pentru a elimina în mod corect recipientul plin.

Reamintire: Dacă administrați mai multe injecții, repetați etapele 2-4 pentru fiecare injecție.

Utilizați consumabile noi pentru fiecare injecție.

Notați data injecției și toate locurile în care ați efectuat injecții, astfel încât să puteți utiliza locuri diferite pentru următoarea injecție.