

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CRYSVITA 10 mg injekční roztok

CRYSVITA 20 mg injekční roztok

CRYSVITA 30 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

CRYSVITA 10 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje burosumabum 10 mg v 1 ml roztoku.

CRYSVITA 20 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje burosumabum 20 mg v 1 ml roztoku.

CRYSVITA 30 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje burosumabum 30 mg v 1 ml roztoku.

Burosumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka IgG1 proti FGF23 a vyrábí se metodou rekombinantní DNA za použití savčí buněčné kultury z ovarií křečička čínského (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 45,91 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý až mírně opaleskující, bezbarvý až světle žlutohnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CRYSVITA je indikován k léčbě X-vázané hypofosfatemie (*X-Linked Hypophosphataemia*, XLH) u dětí a dospívajících ve věku od 1 do 17 let s rentgenograficky prokázanou nemocí kostí a u dospělých.

Přípravek CRYSVITA je indikován k léčbě hypofosfatemie spojené s FGF23 u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 17 let a dospělých s osteomalácií indukovanou tumorem (*tumour-induced osteomalacia*, TIO), spojenou s fosfaturickými mesenchymálními tumory, u kterých nelze provést kurativní resekci či lokalizaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu smí zahájit pouze lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s metabolickými nemocemi kostí.

Dávkování

Jeden týden před zahájením léčby je nutné ukončit podávání perorálního fosfátu a aktivních analogů vitamínu D (např. kalcitriolu). Nahrazení nebo doplnění vitamínu D jeho neaktivními formami se zahájí nebo proběhne podle místních pokynů za sledování hladiny vápníku a fosfátu v séru. Při zahájení léčby musí být koncentrace fosfátu v séru nalačno pod hranicí referenčního rozmezí pro daný věk (viz bod 4.3).

X-vázaná hypofosfatemie (XLH)

Dávkování u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 17 let s XLH

Doporučená úvodní dávka u dětí a dospívajících ve věku od 1 do 17 let je 0,8 mg na kg tělesné hmotnosti podávaná každé dva týdny. Dávky je nutné zaokrouhlit na nejbližších 10 mg. Maximální dávka je 90 mg.

Po zahájení léčby burosumabem je nutné stanovovat hladinu fosfátu v séru nalačno každé 2 týdny po dobu prvního měsíce léčby, každé 4 týdny po dobu dalších 2 měsíců a poté podle toho, jak je to vhodné. Hladina fosfátu v séru nalačno se má také stanovit za 2 týdny po jakékoli úpravě dávky. Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno v referenčním rozmezí pro daný věk, má se podávat stejná dávka.

Zvyšování dávky

Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno pod dolní hranicí referenčního rozmezí pro daný věk, je možné dávku zvyšovat postupně po 0,4 mg/kg k maximální dávce 2,0 mg/kg (maximální dávce 90 mg). Hladina fosfátu v séru nalačno se má stanovit za 2 týdny po úpravě dávky. Dávka burosumabu se nemá upravovat častěji než jednou za 4 týdny.

Snižování dávky

Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno nad horní hranicí referenčního rozmezí pro daný věk, musí se podání následující dávky pozastavit a hladina fosfátu v séru nalačno se má znovu stanovit za 2 týdny. Pacient musí mít hladinu fosfátu v séru nalačno pod dolní hranicí referenčního rozmezí pro daný věk, aby bylo možné znovu zahájit podávání burosumabu s poloviční dávkou oproti předchozí dávce, přičemž se množství zaokrouhlí, jak je popsáno výše.

Převedení dávky ve věku 18 let

Děti a dospívající ve věku 1 až 17 let je nutno léčit podle pokynů k dávkování uvedených výše. Ve věku 18 let je pacienta nutné převést na dávku a dávkovací režim pro dospělé, jak je uvedeno níže.

Dávkování u dospělých s XLH

Doporučená úvodní dávka u dospělých je 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti, zaokrouhlená na nejbližších 10 mg nahoru do maximální dávky 90 mg, podávaná každé 4 týdny.

Po zahájení léčby burosumabem je nutné měřit hladinu fosfátu v séru nalačno každé 2 týdny během prvního měsíce léčby, každé 4 týdny během následujících 2 měsíců, a poté podle potřeby. Hladina fosfátu v séru nalačno je zapotřebí měřit 2 týdny po předchozí dávce burosumabu. Pokud bude hladina fosfátu v séru v normálním rozmezí, má se pokračovat se stejnou dávkou.

Snižování dávky

Pokud bude hladina fosfátu v séru nad horní hranicí normálního rozmezí, nepodávejte další dávku a hladinu fosfátu v séru znovu vyšetřete během 2 týdnů. Pacient musí mít před opakovaným zahájením podávání burosumabu hladinu fosfátu v séru nižší než normální rozmezí. Jakmile bude hladina fosfátu v séru nižší než normální rozmezí, léčbu je možné opakovaně zahájit na polovině počáteční úvodní

dávky až do maximální dávky 40 mg každé 4 týdny. Hladinu fosfátu v séru je nutné znovu vyšetřit za 2 týdny po jakékoliv změně dávky.

Osteomalacie indukovaná tumorem (TIO)

Dávkování u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 17 let s TIO bylo stanoveno pomocí farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Dávkování u dětí ve věku 1 rok až 12 let s TIO

Doporučená úvodní dávka u dětí ve věku od 1 roku do 12 let je 0,4 mg na kg tělesné hmotnosti, podávaná každé 2 týdny. Dávky je nutné zaokrouhlit na nejbližších 10 mg. Maximální dávka je 90 mg.

Zvyšování dávky

Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno pod referenčním rozmezím pro daný věk, lze dávku postupně zvyšovat. Dávky se mají zvyšovat o počáteční přírůstek 0,6 mg/kg, s následnými přírůstky 0,5 mg/kg v závislosti na reakci pacienta na léčbu (až do maximální dávky 2,0 mg/kg), s výše popsáním zaokrouhlením, až do maximální dávky 90 mg podávané každé 2 týdny. Hladina fosfátu v séru nalačno se má stanovit 2 týdny po úpravě dávky. Dávka burosumabu se nemá upravovat častěji než jednou za 4 týdny.

Dávkování u dospívajících ve věku 13 až 17 let s TIO

Doporučená úvodní dávka u dospívajících ve věku od 13 do 17 let je 0,3 mg na kg tělesné hmotnosti, podávaná každé 2 týdny. Dávky je nutné zaokrouhlit na nejbližších 10 mg. Maximální dávka je 180 mg.

Zvyšování dávky

Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno pod referenčním rozmezím pro daný věk, lze dávku postupně zvyšovat. Dávky se mají zvyšovat o počáteční přírůstek 0,3 mg/kg, s následnými přírůstky 0,2 mg/kg až 0,5 mg/kg (přírůstek dávky závisí na hladině fosfátu v séru v reakci pacienta na léčbu), s výše popsáním zaokrouhlením, až do maximální dávky 2,0 mg/kg (maximální dávka 180 mg) podávané každé 2 týdny. Hladina fosfátu v séru nalačno se má stanovit 2 týdny po úpravě dávky. Dávka burosumabu se nemá upravovat častěji než jednou za 4 týdny.

Dávkování u dětí dospívajících ve věku 1 rok až 17 let s TIO

U všech pediatrických pacientů má být po zahájení léčby burosumabem stanovena hladina fosfátu v séru nalačno každé 2 týdny po dobu prvního měsíce léčby, každé 4 týdny po dobu následujících 2 měsíců a poté podle potřeby. Hladina fosfátu v séru nalačno se má taktéž stanovit 2 týdny po jakékoli úpravě dávky. Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno v referenčním rozmezí pro daný věk, má se zachovat stejná dávka.

Snižování dávky

Pokud je hladina sérových fosfátů nalačno nad referenčním rozmezím pro daný věk, má se další dávka pozdržet a za 2 týdny se má opět stanovit hladina sérových fosfátů nalačno. Jakmile bude hladina sérových fosfátů pod referenčním rozmezím pro daný věk, lze léčbu opět zahájit s poloviční dávkou než dříve, s výše popsáním zaokrouhlením. Hladina sérových fosfátů nalačno se má stanovit 2 týdny po úpravě dávky. Pokud po znovuzahájení léčby hodnota zůstává pod referenčním rozmezím pro daný věk, lze dávku dále upravit.

Převedení dávky ve věku 18 let

Ve věku 18 let je pacienta nutné převést na dávku a dávkovací režim pro dospělé, jak je uvedeno níže.

Dávkování u dospělých s TIO

Doporučená úvodní dávka u dospělých je 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti, zaokrouhlená na nejbližších 10 mg, podávaná každé 4 týdny.

Po zahájení léčby burosumabem je nutné stanovit hladinu fosfátu v séru nalačno 2 týdny po každé dávce, po dobu prvních 3 měsíců léčby a poté podle potřeby. Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno v referenčním rozmezí pro daný věk, má se zachovat stejná dávka.

Zvyšování dávky

Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno pod referenčním rozmezím, lze dávku postupně zvyšovat. Dávky se mají zvyšovat o počáteční přírůstek 0,3 mg/kg, s následnými přírůstky 0,2 mg/kg až 0,5 mg/kg (dávka závisí na reakci pacienta na léčbu), až do maximální dávky 2,0 mg/kg (maximální dávka 180 mg) podávané každé 4 týdny. Hladina fosfátu v séru nalačno se má stanovit 2 týdny po úpravě dávky.

U pacientů, jejichž hladina fosfátu v séru navzdory podávání maximální dávky každé 4 týdny setrvává pod referenčním rozmezím, lze předchozí dávku rozdělit a podávat každé 2 týdny, přičemž přírůstky dávky lze nastavit dle potřeby, jak je uvedeno výše; až do maximální dávky 2,0 mg/kg (maximální dávka 180 mg) podávané každé 2 týdny.

Snižování dávky

Pokud je hladina fosfátů v séru nalačno nad referenčním rozmezím, má se další dávka pozdržet a za 2 týdny se má opět stanovit hladina fosfátu v séru nalačno. Hladina fosfátu v séru pacienta před obnovením léčby burosumabem musí být pod referenčním rozmezím. Jakmile je hladina fosfátu v séru pod dolní hranici referenčního rozmezí, lze léčbu opět zahájit s přibližně poloviční dávkou oproti předchozí dávce, podávanou každé 4 týdny. Hladina fosfátu v séru se má opět stanovit 2 týdny po jakékoli úpravě dávky.

Pokud po znovuzahájení léčby zůstává hladiny pod referenčním rozmezím, lze dávku dále upravit.

Přerušeni podávání u pediatrických a dospělých pacientů s TIO

Pokud pacient podstupuje léčbu základního nádorového onemocnění (např. chirurgické odstranění nebo ozařování), je nutné léčbu burosumabem přerušit.

Po dokončení léčby základního nádorového onemocnění se má před opětovným zahájením léčby burosumabem opět stanovit hladina fosfátu v séru. Pokud hladina fosfátu v séru zůstává pod dolní hranici normálního referenčního rozmezí, má být léčba burosumabem opětovně zahájena s původní úvodní dávkou. Pro udržení hladiny fosfátu v séru v referenčním rozmezím normy pro daný věk následujte doporučené úpravy dávky znázorněné výše.

U všech pacientů s TIO má být léčba ukončena, pokud ošetřující lékař usoudí, že navzdory podané maximální dávce nedošlo k významnému zlepšení odpovědi podle biochemických nebo klinických markerů.

Všichni pacienti

Ke snížení rizika snížení rizika ektopické mineralizace se doporučuje, aby byla hladina fosfátu v séru nalačno cílena na dolní hranici normálního referenčního rozmezí pro daný věk (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Dávky je možné podávat 3 dny před nebo po naplánovaném datu léčby, je-li to z důvodu praktičnosti nutné. Pokud pacient vynechá dávku, je nutné obnovit podávání burosumabu v předepsané dávce co nejdříve.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Burosumab nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin. Burosumab se nesmí podávat pacientům s těžkým onemocněním ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu (viz bod 4.3).

Pediatriká populace

X-vázaná hypofosfatemie (XLH)

Bezpečnost a účinnost burosumabu u pediatriké populace s XLH ve věku do jednoho roku nebyly v klinických hodnoceních stanoveny.

Osteomalacie indukovaná tumorem (TIO)

Bezpečnost a účinnost burosumabu u pediatriké populace s TIO nebyly v klinických hodnoceních stanoveny.

Starší pacienti

U pacientů ve věku nad 65 let jsou k dispozici omezené údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Burosumab se podává injekcí do horní části paže, břicha, hýždě nebo stehna.

Maximální objem léčivého přípravku na jedno injekční místo je 1,5 ml. Pokud je nutné v jeden den podání podat více než 1,5 ml, musí se celkový objem léčivého přípravku rozdělit a podat do dvou nebo více injekčních míst. Injekční místa je nutné střídát a pečlivě sledovat s ohledem na výskyt známek možných reakcí (viz bod 4.4).

Zacházení s burosumabem před jeho podáním viz bod 6.6.

U některých pacientů může být vhodnější, když si burosumab aplikují sami nebo jim ho aplikuje pečovatel. Neočekávají-li se žádné okamžité úpravy dávky, podání může provést osoba, která byla proškolená v injekčních technikách. První takto podávanou dávku po zahájení léčby nebo změně dávky je třeba aplikovat pod dohledem zdravotnického pracovníka. Klinické sledování pacienta, včetně monitorování hladin fosfátů, musí pokračovat podle potřeby, a jak je uvedeno níže. Podrobný „Návod k použití“ určený pro pacienta je uveden na konci příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s perorálními fosfáty, aktivními analogy vitamínu D (viz bod 4.5).

Hladina fosfátu v séru nalačno nad horní hranici normálního rozmezí pro daný věk z důvodu rizika hyperfosfatemie (viz bod 4.4).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se do pacientovy dokumentace přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Ektopická mineralizace

U pacientů s XLH léčených perorálními fosfáty a aktivními analogy vitamínu D byla pozorována ektopická mineralizace, která se manifestovala jako nefrokalcinóza; podávání těchto léčivých přípravků musí být ukončeno nejméně 1 týden před zahájením léčby burosumabem (viz bod 4.2).

Na začátku léčby, každých 6 měsíců po dobu prvních 12 měsíců léčby a poté jednou za rok se doporučuje sledování známek a příznaků nefrokalcinózy, např. ultrasonografickým vyšetřením ledvin. Doporučuje se sledování hladiny alkalické fosfatázy, vápníku, parathormonu (*parathyroid hormone*, PTH) a kreatininu v plazmě každých 6 měsíců (u dětí ve věku 1 – 2 roky každé 3 měsíce) nebo podle indikace.

Sledování hladin vápníku a fosfátu v moči se doporučuje každé 3 měsíce.

Hyperfosfatemie

Vzhledem k riziku hyperfosfatemie je nutné sledovat hladinu fosfátu v séru nalačno. Za účelem snížení rizika ektopické mineralizace se doporučuje udržovat cílovou hladinu fosfátu v séru nalačno při dolní hranici normálního referenčního rozmezí pro daný věk. Může být nutné přerušit podávání a/nebo snížení dávky (viz bod 4.2). Doporučuje se pravidelné sledování postprandiálních hodnot fosfátu v séru.

Za účelem prevence hyperfosfatemie se má léčba burosumabem přerušit u pacientů s osteomalacií indukovanou tumorem, kteří podstupují léčbu základního nádorového onemocnění. Léčbu burosumabem lze znovu zahájit za podmínky, že hladina fosfátu v séru zůstává pod dolní hranicí normy referenčního rozmezí (viz bod 4.2).

Parathormon v séru

U některých pacientů s XLH byla v průběhu léčby burosumabem pozorována zvýšení hladiny parathormonu v séru. Doporučuje se pravidelné sledování hladiny parathormonu v séru.

Reakce v místě injekce

Podávání burosumabu může vyvolat lokální reakce v místě injekce. Podávání musí být přerušeno u všech pacientů, u kterých se vyskytnou závažné reakce v místě injekce (viz bod 4.8) a musí být poskytnuta vhodná lékařská terapie.

Hypersenzitivita

Pokud se vyskytnou závažné hypersenzitivní reakce, musí být podávání burosumabu ukončeno a zahájena vhodná lékařská léčba.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 45,91 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 45,91 mg/ml.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání burosumabu s perorálními fosfáty a aktivními analogy vitamínu D je kontraindikováno, protože může být příčinou zvýšeného rizika hyperfosfatemie a hyperkalcemie (viz bod 4.3).

V případě kombinací burosumabu s kalcimimetiky (tj. s látkami, které mají prostřednictvím aktivace kalciového receptoru podobný účinek na tkáň jako vápník) je nutno postupovat s opatrností. Souběžné podávání těchto léčivých přípravků nebylo zkoumáno v klinických hodnoceních a existuje možnost exacerbace hypokalcemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání burosumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání burosumabu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se burosumab/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání burosumabu.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly účinky na samčí reprodukční orgány (viz bod 5.3). Klinické údaje týkající se účinků burosumabu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Zvláštní studie fertility s burosumabem na zvířatech nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Burosumab může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání burosumabu se může vyskytnout závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s XLH během klinických hodnocení na základě dokončených dlouhodobých studií s maximální expozicí burosumabu až 214 týdnů (s proměnlivou periodou expozice v rámci populace pro stanovení bezpečnosti) byly: kašel (55 %), reakce v místě injekce (54 %), pyrexie (50 %), bolest hlavy (48 %), zvracení (46 %), bolest v končetině (42 %), zubní absces (40 %), snížená hladina vitamínu D (28 %), průjem (27 %), nauzea (21 %), vyrážka (20 %), zácpa (12 %) a zubní kaz (11 %).

Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky hlášenými během klinických hodnocení u dospělých pacientů s XLH nebo s TIO, vycházejícími z dokončených dlouhodobých studií s maximální expozicí burosumabu po dobu až 300 týdnů (s variabilní periodou expozice v rámci skupiny pro hodnocení bezpečnosti) byly: bolest zad (30 %), reakce v místě injekce (29 %), bolest hlavy (28 %), zubní infekce (28 %), snížená hladina vitamínu D (28 %) svalové spasmy (18 %), syndrom neklidných nohou (16 %), závrať (16 %) a zácpa (13 %) (viz bod 4.4 a „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1 (XLH, pediatričtí pacienti) a v tabulce 2 (XLH a TIO, dospělí pacienti).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a kategorií frekvencí za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů ve věku 1 rok až 17 let s XLH, pozorované v klinických hodnoceních (n = 120) a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Kategorie frekvencí	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Zubní absces ¹
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel ²
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Velmi časté	Závrat ³
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení Nauzea Průjem Zácpa Zubní kazy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka ⁴
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie
		Bolest v končetině
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Reakce v místě injekce ⁵ Pyrexie
Vyšetření	Velmi časté	Snížená hladina vitamínu D ⁶
	Není známo	Zvýšená hladina fosforu v krvi ⁷

¹Zubní absces zahrnuje: *zubní absces, zubní infekci a bolest zubů.*

²Kašel zahrnuje: *kašel a produktivní kašel.*

³Závrat zahrnuje: *závrat' a závrat' z vyčerpání.*

⁴Vyrážka zahrnuje: *vyrážku, erytematózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, pruritickou vyrážku, makulopapulární vyrážku a pustulární vyrážku.*

⁵Reakce v místě injekce zahrnuje: *reakci v místě injekce, erytém v místě injekce, pruritus v místě injekce, otok v místě injekce, bolest v místě injekce, vyrážku v místě injekce, podlitinu v místě injekce, změnu zbarvení v místě injekce, diskomfort v místě injekce, hematom v místě injekce, hemoragie v místě injekce, zatvrdnutí v místě injekce, makulu v místě injekce, kopřivku v místě injekce.*

⁶Snížená hladina vitamínu D zahrnuje: *nedostatek vitamínu D, sníženou hladinu 25-hydroxycholecalciferolu a vitamínu D v krvi.*

⁷Zvýšená hladina fosforu v krvi zahrnuje: *Zvýšenou hladinu fosforu v krvi a hyperfosfatémii.*

Tabulka 2: Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních, hlášené u dospělých (n = 203) s XLH (n = 176) a s TIO (n = 27)

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Kategorie frekvencí	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Zubní infekce ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy ²
	Velmi časté	Závrať
	Velmi časté	Syndrom neklidných nohou
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka ³
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Bolest zad
	Velmi časté	Svalové spasmy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Reakce v místě injekce ⁴
Vyšetření	Velmi časté	Snížená hladina vitamínu D ⁵
	Časté	Zvýšená hladina fosforu v krvi ⁶

¹Zubní infekce zahrnuje: *zubní absces, zubní infekci a bolest zubů*

²Bolest hlavy zahrnuje: *bolest hlavy a nepříjemný pocit v hlavě*

³Vyrážka zahrnuje: *vyrážku, papulární vyrážku a erytematózní vyrážku*

⁴Reakce v místě injekce zahrnuje: *reakci v místě injekce, erytém v místě injekce, pruritus v místě injekce, otok v místě injekce, bolest v místě injekce, vyrážku v místě injekce, podlitiny v místě injekce, změnu zbarvení v místě injekce, diskomfort v místě injekce, hematom v místě injekce, hemoragii v místě injekce, zatvrdnutí v místě injekce, makulu v místě injekce, kopřivku v místě injekce, hypersenzitivitu v místě injekce a zánět v místě injekce*

⁵Snížená hladina vitamínu D zahrnuje: *nedostatek vitamínu D, sníženou hladinu 25-hydroxycholecalciferolu a vitamínu D v krvi.*

⁶Zvýšená hladina fosforu v krvi zahrnuje: *zvýšenou hladinu fosforu v krvi a hyperfosfatemii*

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

Pediatričtí pacienti s XLH:

V místě injekce se vyskytly lokální reakce (např. kopřivka, erytém, vyrážka, zduření, modřina, bolest, pruritus a hematom v místě injekce). V pediatrických studiích byla na základě údajů z klinických studií přibližně u 54 % pacientů zaznamenána reakce v místě injekce. Reakce v místě injekce byly obvykle mírného stupně závažnosti, objevovaly se do 1 dne od podání léčivého přípravku, většinou přetrvávaly 1 až 3 dny, nebyla nutná žádná léčba a reakce ve většině případů odezněla.

Dospělí pacienti s XLH nebo TIO:

Reakce v místě injekce byly obecně mírně závažné, nevyžadovaly léčbu a téměř ve všech případech odezněly.

U pacientů s XLH, v placebem kontrolované léčebné části studie UX023-CL303 byla frekvence reakcí v místě injekce 12 % jak ve skupině s burosumabem, tak ve skupině léčené placebem (reakce v místě injekce, erytém, vyrážka, vznik modřin, bolest, pruritus a hematom).

U pacientů s TIO byla frekvence reakcí v místě injekce na základě údajů z dlouhodobých studií 22 % (reakce v místě injekce, bolest v místě injekce a otok v místě injekce).

Hypersenzitivita

Pediatričtí pacienti s XLH:

Hypersenzitivní reakce (např. reakce v místě injekce, vyrážka, kopřivka, otok obličeje, dermatitida, atd.) byly na základě údajů z klinických studií hlášeny u 39 % pediatrických pacientů. Všechny hlášené účinky byly mírně nebo středně závažné.

Dospělí pacienti s XLH nebo TIO:

Hypersenzitivní reakce byly mírně nebo středně závažné.

U pacientů s XLH, v placebem kontrolované léčebné části studie UX023-CL303 byla incidence potenciálních hypersenzitivních reakcí podobná (6 %) u dospělých léčených burosumabem a léčených placebem.

U pacientů s TIO byla frekvence hypersenzitivních reakcí (vyrážka, léková erupce a hypersenzitivita) na základě údajů z dlouhodobých studií 30 %.

Snížení hladiny vitaminu D

Pediatričtí pacienti s XLH:

U přibližně 8 % pediatrických pacientů bylo po zahájení léčby burosumabem pozorováno snížení hladiny 25-hydroxy-vitaminu D v séru, pravděpodobně v důsledku zvýšené konverze na aktivovaný 1,25-dihydroxy-vitamin D. Doplnění inaktivním vitaminem D bylo úspěšné při navrácení jeho plazmatických hladin do normálu.

Hyperfosfatemie

Dospělí pacienti s XLH nebo TIO:

U pacientů s XLH, v placebem kontrolované léčebné části studie UX023-CL303 mělo ve skupině burosumabu během placebem kontrolovaného léčebného období 9 subjektů (13,2 %) vysokou hladinu fosfátu v séru nejméně jednou; u 5 z těchto 9 subjektů bylo zapotřebí snížení dávky předepsané protokolem. Po zahájení podávání burosumabu v otevřeném období pokračovací léčby mělo 8 subjektů (12,1 %) ve skupině placebo → burosumab vysoké hladiny fosfátu v séru. U čtyř z těchto 8 subjektů bylo zapotřebí snížení dávky předepsané protokolem. Dávka byla snížena o 50 % u všech pacientů splňujících kritéria předepsaná protokolem. U jednoho pacienta (1 %) došlo k druhému snížení dávky kvůli pokračující hyperfosfatemii.

U pacientů s TIO zaznamenalo na základě údajů z dokončených dlouhodobých studií 11 % pacientů příhody hyperfosfatemie, které byly léčeny snížením dávky.

Syndrom neklidných nohou

Dospělí pacienti s XLH nebo TIO:

U pacientů s XLH, v placebem kontrolované léčebné části studie UX023-CL303, došlo u přibližně 12 % pacientů ve skupině léčené burosumabem a u 8 % ve skupině léčené placebem ke zhoršení již přítomného syndromu neklidných nohou nebo novému nástupu syndromu neklidných nohou s mírným až středním stupněm závažnosti.

U pacientů s TIO zaznamenalo na základě údajů z dlouhodobých studií 11 % pacientů mírné až středně závažné příhody syndromu neklidných nohou.

Imunogenita

Pediatričtí pacienti s XLH:

Celkově byla u pediatrických pacientů, jimž byl burosumab podáván, incidence protilátek proti léku (*anti-drug antibodies*, ADA) burosumabu 10 % na základě údajů z klinických studií. Incidence neutralizujících ADA u pediatrických pacientů byla 3 %. S těmito nálezy nebyly spojeny žádné nežádoucí příhody, ztráta účinnosti nebo změny farmakokinetického profilu burosumabu.

Dospělí pacienti s XLH nebo TIO:

Incidence pacientů s pozitivními ADA proti burosumabu v klinických studiích s dospělými pacienty s XLH nebo TIO, na základě údajů z dlouhodobých klinických studií, byla 15 %. U žádných z těchto pacientů nedošlo k tvorbě neutralizačních ADA. S těmito nálezy nebyly spojené žádné nežádoucí účinky, ztráta účinnosti ani změny farmakokinetického profilu burosumabu.

Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů s TIO

U pediatrických pacientů s TIO nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním burosumabem nejsou zkušenosti. Burosumab byl podáván v pediatrických klinických hodnoceních pacientů s XLH bez toxicity limitující dávku za použití dávek až 2,0 mg/kg tělesné hmotnosti, při maximální dávce 90 mg každé dva týdny. V klinických hodnoceních u dospělých s XLH nebyla pozorována toxicita limitující dávku při dávkách až 1,0 mg/kg nebo maximální celkové dávce 128 mg každé 4 týdny. V klinických hodnoceních dospělých s TIO nebyla pozorována toxicita limitující dávku při použití dávek až do 2,0 mg/kg nebo maximální celkové dávky 184 mg každé 4 týdny.

Management

V případě předávkování se doporučuje přerušit podávání burosumabu a sledovat biochemickou odpověď.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí, jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kosti, ATC kód: M05BX05.

Mechanismus účinku

Burosumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka (IgG1), která se váže na růstový faktor fibroblastů 23 (FGF23) a inhibuje jeho aktivitu. Inhibicí FGF23 burosumab zvyšuje tubulární reabsorpci fosfátů v ledvinách a zvyšuje koncentraci 1,25-dihydroxy-vitaminu D v séru.

Klinická účinnost u pediatrických pacientů s XLH

Studie UX023-CL301

V pediatrické studii UX023-CL301 bylo 61 pacientů ve věku 1 až 12 let (56 % žen; 44 % mužů, věk při první dávce, průměr 6,3 roku (směrodatná odchylka [*Standard Deviation*, SD]: 3,31 roku) randomizováno do skupiny s burosumabem (n = 29) nebo do skupiny s aktivní kontrolou (n = 32; perorální fosfát a aktivní vitamin D). Při vstupu do studie museli mít všichni pacienti absolvovanou léčbu perorálním fosfátem a aktivním vitaminem D po dobu nejméně 6 měsíců. Všichni pacienti měli rentgenograficky prokázané onemocnění kostí v důsledku XLH (skóre závažnosti rachitidy ≥ 2 [*Rickets Severity Score*, RSS]). Podávání burosumabu byl zahájeno dávkou 0,8 mg/kg každé 2 týdny a dávka byla zvýšena na 1,2 mg/kg, pokud nedošlo k dostatečné odpovědi, což bylo stanoveno za pomoci hladiny fosfátu v séru nalačno. Pacientům randomizovaným do skupiny s aktivní kontrolou byla podávána vícekrát denně dávka perorálního fosfátu a aktivního vitaminu D.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna závažnosti rachitidy ve 40. týdnů stanovená pomocí skóre celkového rentgenografického projevu změny (*Radiographic Global Impression of Change*, RGI-C) porovnaná mezi skupinou užívající burosumab a skupinou s aktivní kontrolou.

RGI-C je relativní hodnotící stupnice, která porovnává známky rachitidy před léčbou a po léčbě, k čemuž se využívá 7bodová stupnice hodnotící změny stejných abnormalit jako v případě RSS (jak je

popísáno níže). Skóre se pohybuje od -3 (což představuje závažné zhoršení rachitidy) do +3 (což představuje úplné vymizení rachitidy).

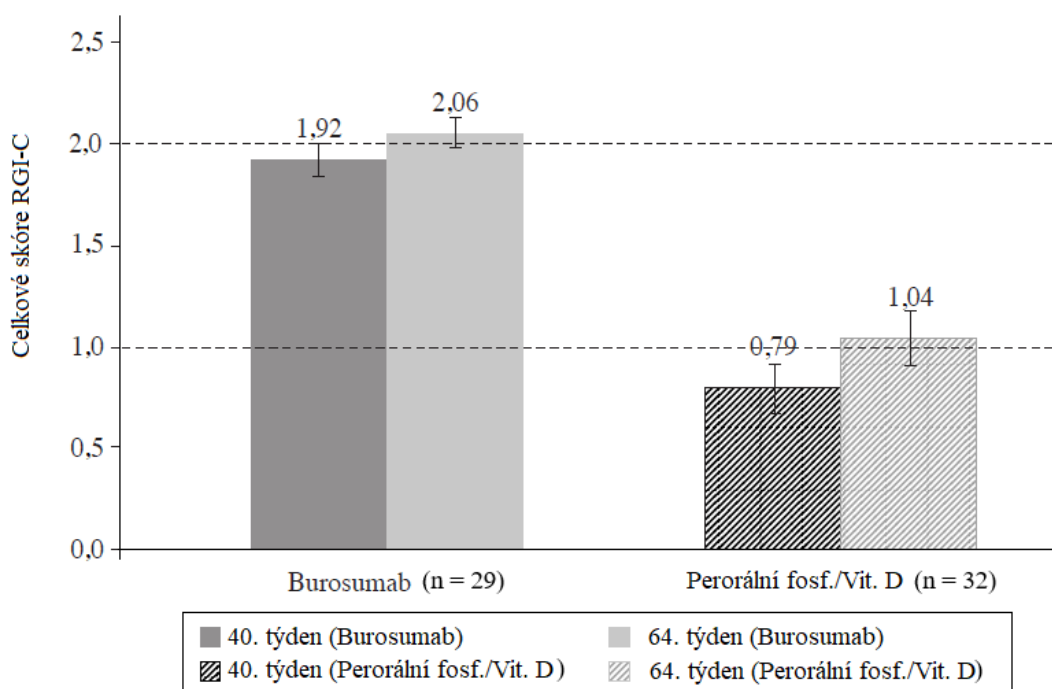
Závažnost rachitidy u pediatrických pacientů byla měřena pomocí RSS, rentgenografické skórovací metody založené na posouzení roztřepení metafýz, pohárkovitého tvaru metafýz a podílu postižení růstové ploténky. Ve studii UX023-CL301 bylo RSS hodnoceno pomocí předdefinované stupnice zaměřené na specifické abnormality na zápěstí a kolenou.

Všichni pacienti (n = 61) dokončili 64týdenní období randomizované léčby. U žádného pacienta nebyla dávka snížena a u 8 (28 %) pacientů léčených burosumabem byla dávka navýšena na 1,2 mg/kg. Do období prodloužení léčby vstoupilo celkem 51 pacientů, 26 pacientů ve skupině aktivní kontrola→burosumab a 25 pacientů ve skupině burosumab→burosumab, kteří byli léčeni burosumabem až 124 týdnů.

Výsledky primární účinnosti

Výraznější vymizení rachitidy ve 40. týdnu bylo pozorováno při léčbě burosumabem ve srovnání se skupinou s aktivní kontrolou a tento účinek byl pozorován i v 64. týdnu, jak je znázorněno na obrázku 1. Tyto výsledky se udržely až do 88. týdne (n = 21).

Obrázek 1: Skóre RGI-C (průměr ± SE) – primární cílový parametr účinnosti ve 40. týdnu a v 64. týdnu (kompletní sada pro analýzu)



40. týden (primární analýza)

Rozdíl LS průměru: 1,14 (95% CI: 0,83; 1,45),
p < 0,0001; model ANCOVA

64. týden

Rozdíl LS průměru: +1,02 (95% CI: +0,72; +1,33),
p < 0,0001; model GEE

Výsledky sekundární účinnosti

Výsledky klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti ve 40. týdnu a v 64. týdnu jsou uvedeny v tabulce 3. Tyto výsledky se udržely až do 88. týdne (n = 21).

Tabulka 3: Výsledky sekundárních cílových parametrů účinnosti

Cílový parametr	Týden	Aktivní kontrola LS průměr (SE)	Burosumab LS průměr (SE)	Rozdíl (burosumab – aktivní kontrola)
Deformita dolních končetin; hodnoceno pomocí RGI-C (model GEE)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95% CI: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95% CI:+0,57; +1,37] p < 0,0001
Výška; Z-skóre	Začátek studie	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95% CI: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95% CI: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Závažnost rachitidy, celkové skóre RSS	Začátek studie	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95% CI -1,74; 0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95% CI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Hladina ALP v séru (U/l)	Začátek studie	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95% CI: -138, -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95% CI: -192, -102] p < 0,0001
Šestiminutový test chůze (m)	Začátek studie	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95% CI:-0,3; 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95% CI: 2; 89]; p = 0,0399

CI – interval spolehlivosti (*Confidence Interval*); LS průměr – průměr stanovený metodou nejmenších čtverců (*Least Square*, LS); SE – standardní chyba (*Standard Error*)

a: změna od počáteční hodnoty do 40. týdne z modelu ANCOVA

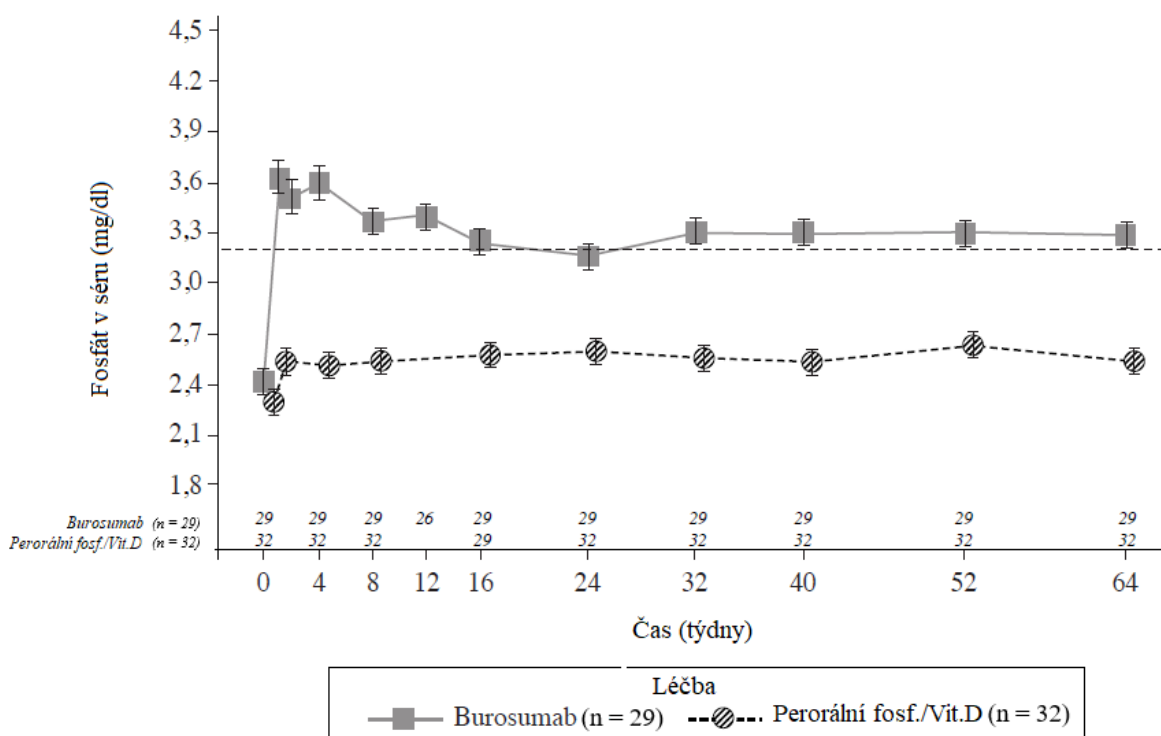
b: změna od počáteční hodnoty do 64. týdne z modelu GEE

Hladina fosfátu v séru

Při každé studijní návštěvě, při které byla v obou skupinách hodnocena hladina fosfátu v séru, byly změny fosfátu v séru na začátku studie větší ve skupině užívající burosumab ve srovnání s aktivní kontrolní skupinou (p < 0,0001; model GEE) (obrázek 2).

Obrázek 2: Koncentrace fosfátu v séru a změna od počáteční hodnoty (mg/dl) (průměr ± SE) dle léčebné skupiny (farmakodynamická sada pro analýzu)

Poznámka: Přerušovaná čára na obrázku označuje dolní mez normy referenčního rozmezí hladiny fosfátu v séru, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l).



Během období prodloužení léčby (66. týden až 140. týden) byly výsledky prodloužené léčby burosumabem v obou skupinách (burosumab→burosumab (n = 25) a aktivní kontrola→burosumab (n = 26)) zachovány.

Studie UX023-CL201

V pediatrické studii UX023-CL201 bylo léčeno 52 pediatrických pacientů s XLH ve věku od 5 do 12 let (průměr 8,5 let; směrodatná odchylka SD1,87) po úvodní období 64 týdnů, přičemž podání dávky probíhalo jednou za dva týdny (Q2W) nebo jednou za čtyři týdny (Q4W). Poté následovala dvě období prodloužení léčby s podáváním dávky Q2W všem pacientům; první období až 96 týdnů (celkem 160 týdnů) a další období až 56 týdnů pro účely analýzy bezpečnosti.

Skoro u všech pacientů byla rentgenograficky prokázána přítomnost rachitidy na začátku studie a skoro všichni pacienti byli dříve léčeni perorálními fosfáty a analogy vitamínu D v průměru (SD) po dobu 7 (2,4) let. Tato konvenční terapie byla ukončena 2 – 4 týdny před zahájením léčby burosumabem. Dávka burosumabu byla upravena tak, aby se cílová koncentrace fosfátu v séru nalačno pohybovala v rozmezí 3,50 až 5,02 mg/dl (1,13 až 1,62 mmol/l). V prvních 64 týdnech byl 26 z 52 pacientů burosumab podáván Q4W. Dvaceti šesti z 52 pacientů byl burosumab podáván Q2W v průměrných dávkách (min., max.) 0,73 (0,3; 1,5); 0,98 (0,4; 2,0) a 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg v 16., 40., resp. 64. týdnu a v maximální dávce 2,0 mg/kg.

Burosumab zvýšil koncentraci fosfátu v séru a zvýšil poměr maximální tubulární resorpce fosfátu (*Tubular Maximum Phosphate Reabsorption, TmP*) a míry glomerulární filtrace (*Glomerular Filtration Rate, GFR*) TmP/GFR. Ve skupině Q2W se průměrná (SD) koncentrace fosfátu v séru zvýšila z 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) na začátku studie na 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) ve 40. týdnu a tato koncentrace se udržela do 64. týdne s hodnotou 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Zvýšené hladiny fosfátu v séru se udržely až do 160. týdne (n = 52).

Aktivita alkalické fosfatázy

Průměrná (SD) celková aktivita alkalické fosfatázy (*alkaline phosphatase*, ALP) v séru byla 459 (105) U/l na začátku studie a snížila se na 369 (76) U/l v 64. týdnu (-19,6 %; $p < 0,0001$); pokles byl podobný v obou skupinách. Celkově se snížené hladiny ALP udržely až do 160. týdne.

Podíl alkalické fosfatázy v séru pocházející z kostí (*bone-derived alkaline phosphatase*, BALP) byl 165 (52) $\mu\text{g/l}$ [průměr (SD)] na začátku studie a 115 (31) $\mu\text{g/l}$ v 64. týdnu (průměrná změna: -28,5 %); pokles byl podobný v obou skupinách. Celkově se snížené hladiny BALP udržely až do 160. týdne.

Ve studii UX023-CL201 byl stupeň závažnosti rachitidy u pediatrických pacientů stanoven za použití RSS, jak je popsáno výše, což bylo stanoveno za použití předem definované stupnice přihlížející ke specifickým abnormalitám zápěstí a kolen. Jako doplněk k hodnocení RSS byla použita hodnotící stupnice RGI-C. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4: Odpověď rachitidy u dětí ve věku 5 – 12 let, kterým byl podáván burosumab ve studii UX023-CL201

Cílový parametr	Doba podávání burosumabu (týdny)	Velikost účinku	
		Q2W (n = 26)	Q4W (n = 26)
Celkové skóre RSS Počáteční průměr (SD) Změna LS průměru (SE) celkového skóre ^a oproti počátku studie (snížené skóre RSS je známkou zmírnění závažnosti rachitidy)	40	1,92 (1,2) -1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	1,67 (1,0) -0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
	64	-1,00 (0,1) ($p < 0,0001$)	-0,84 (0,1) ($p < 0,0001$)
Celkové skóre RGI-C LS průměrné skóre (SE) ^a (pozitivní je známkou uzdravování)	40	+1,66 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,47 (0,1) ($p < 0,0001$)
	64	+1,56 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,58 (0,1) ($p < 0,0001$)

a) Výpočty průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců a p-hodnot vycházejí z odhadnutého zobecněného modelu rovnice, zohledňujícího RSS na začátku studie, návštěvy a režim a jejich interakce.

Studie UX023-CL205

V pediatrické studii UX23-CL205 byl burosumab hodnocen u 13 pacientů s XLH ve věku 1 až 4 roky (průměr 2,9 let; SD 1,1) po léčebné období 64 týdnů. Dvanácti pacientům byl nadále podáván burosumab po dobu dalších 96 týdnů během prodlouženého období, s maximální délkou podávání 160 týdnů. U všech pacientů byla rentgenograficky prokázána přítomnost rachitidy na začátku studie a 12 pacientů bylo dříve léčeno perorálními fosfáty a analogy vitamínu D v průměru (SD) po dobu 16,7 (14,4) měsíců. Tato konvenční terapie byla ukončena 2 – 6 týdnů před zahájením léčby burosumabem. Burosumab byl pacientům podáván v dávce 0,8 mg/kg každé dva týdny.

Průměrná (SD) koncentrace fosfátu v séru nalačno se zvýšila z 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) na začátku studie na 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) ve 40. týdnu a zvýšené hodnoty přetrvávaly do 160. týdne.

Aktivita alkalické fosfatázy v séru

Průměrná (SD) celková aktivita alkalické fosfatázy v séru byla 549 (193,8) U/l na začátku studie a snížila se na 335 (87,6) U/l ve 40. týdnu (průměrná změna: -36,3 %). Snížená celková aktivita alkalické fosfatázy v séru se během dlouhodobé léčby udržela do 160. týdne.

Skóre závažnosti rachitidy (Rickets Severity Score, RSS)

Průměrná hodnota celkového RSS snížila z 2,92 (1,387) na začátku studie na 1,19 (0,522) ve 40. týdnu, což odpovídá změně průměru stanoveného metodou nejmenších čtverců (standardní chyba [Standard Error, SE]) oproti začátku studie -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). RSS se udržela do 64., 112. a 160. týdne.

Celkový rentgenografický projev změny (Radiographic Global Impression of Change, RGI-C)

Po 40 týdnech léčby burosumabem byla průměrná hodnota celkového skóre RGI-C stanovená metodou nejmenších čtverců (SE) +2,21 (0,071) u všech 13 pacientů ($p < 0,0001$), což prokazuje zmírnění příznaků rachitidy. Podle celkového skóre RGI-C $\geq +2,0$ bylo všech 13 pacientů považováno za RGI-C respondéry. Celkové skóre RGI-C se udrželo do 64., 112. a 160. týdne.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s burosumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci X-vázané hypofosfatemie. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Klinická účinnost u dospělých s XLH

Studie UX023-CL3030

Studie UX023-CL303 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 134 dospělých pacientů s XLH. Studie zahrnovala 24týdenní placebem kontrolovanou léčebnou fázi, po níž následovalo 24týdenní otevřené období, v němž všichni pacienti dostávali burosumab. Během studie nebylo povoleno podávání perorálního fosfátu a aktivních analogů vitamínu D. Burosumab byl podáván v dávce 1 mg/kg každé 4 týdny. Primárním cílovým parametrem této studie byla normalizace hladiny fosfátu v séru během 24týdenního dvojitě zaslepeného období. Sekundární klíčové cílové parametry zahrnovaly nejhorší bolest naměřenou pomocí škály krátkého inventáře bolesti (Brief Pain Inventory, BPI) a ztuhlost a fyzických funkce měřené indexem WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis, WOMAC). Výzkumné cílové parametry zahrnovaly hojení fraktury a pseudofraktury, entezopatii, šestiminutový test chůze, ovlivnění bolesti podle BPI, nejhorší únavu podle krátkého inventáře únavy (Brief Fatigue Inventory, BFI) a celkové skóre únavy podle BFI.

Při vstupu do studie byl střední věk pacientů 40 let (v rozmezí od 19 do 66 let) a 35 % pacientů byli muži. 66 pacientů bylo randomizováno pro léčbu placebem a 68 pro léčbu burosumabem; na počátku studie byla průměrná (SD) koncentrace fosfátu v séru 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] ve skupině s placebem a 0,66 (0,1) mmol/l [2,03 (0,30) mg/dl] ve skupině léčené burosumabem.

V případě primárního cílového parametru účinnosti dosáhl během 24. týdne větší podíl pacientů léčených burosumabem průměrné hladiny fosfátu v séru nad dolní hranici normálu (*lower limit of normal*, LLN) v porovnání se skupinou s placebem (tabulka 5 a obrázek 3).

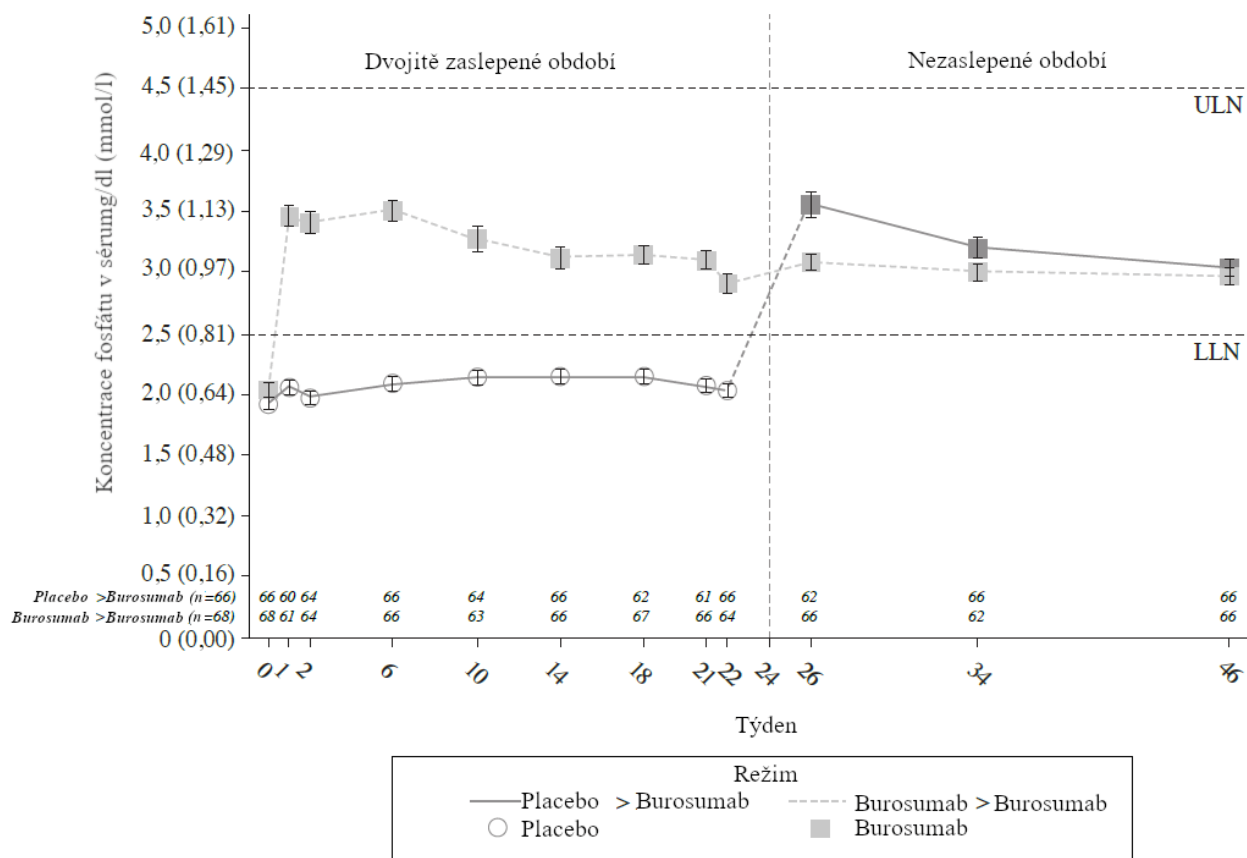
Tabulka 5: Podíl dospělých pacientů dosahujících průměrných hodnot koncentrací fosfátu v séru nad LLN při dávkách ze středu dávkového intervalu ve studii UX023-CL303 (dvojitě zaslepené období)

	Placebo (n = 66)	Burosumab (n = 68)
Dosažená průměrná hodnota fosfátu v séru > LLN během 24. týdne při dávkách napříč středu dávkových intervalů – n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
95% CI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
Hodnota p ^a		< 0,0001

95% CI jsou vypočítány metodou Wilsonova skóre.

^a Hodnota p je z Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CMH) testování na spojení mezi dosažením primárního cílového parametru a léčebnou skupinou upraveného podle randomiční stratifikace.

Obrázek 3: Průměrné (\pm SE) maximální koncentrace fosfátu v séru (mg/dl [mmol/l])



LLN, dolní hranice normálních hodnot ULN, horní hranice normálního referenčního rozmezí hladiny fosfátu v séru

Pacientem hlášená bolest, fyzická funkce a ztuhlost

Změna oproti počáteční hodnotě ve 24. týdnu se projevila větším rozdílem u burosumabu v porovnání s placebem u bolesti hlášené pacientem (BPI), fyzické funkce (index WOMAC) a ztuhlosti (index WOMAC). Průměrný (SE) rozdíl mezi léčebnými skupinami (burosumab-placebo) dosahuje statistické významnosti pro ztuhlost podle WOMAC v 24. týdnu. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Změny skóre bolesti hlášené pacientem, fyzické funkce a ztuhlosti oproti počáteční hodnotě do 24. týdne a analýza rozdílů ve 24. týdnu

	Placebo	Burosumab
	n = 66	n = 68
Nejhorší bolest podle BPI^a		
Průměrná změna LS (SE) oproti počáteční hodnoty	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95% CI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Průměrný rozdíl LS (SE) (Burosumab–Placebo)	-0,5 (0,28)	
Hodnota p	0,0919 ^c	
Fyzické funkce dle indexu WOMAC^b		
Průměrná změna LS (SE) oproti počáteční hodnotě	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95% CI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
Průměrný rozdíl LS (SE)	-4,9 (2,5)	
Hodnota p	0,0478 ^c	
Ztuhlost dle indexu WOMAC^b		
Průměrná změna LS (SE) oproti počáteční hodnotě	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95% CI]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
Průměrný rozdíl LS (SE) (Burosumab–Placebo)	-8,12 (3,2)	
Hodnota p	0,0122	
^a Skóre položky nejhorší bolest podle BPI se pohybuje od 0 (bez bolesti) do 10 (nejhorší bolest, jakou si umíte představit)		
^b Oblasti ztuhlosti a fyzické funkce dle indexu WOMAC se pohybují v rozsahu od 0 (nejlepší zdraví) do 100 (nejhorší zdraví)		
^c Není významné po Hochbergově úpravě		

Šestimínutový test chůze

Tento test fyzické námahy byl proveden u všech pacientů na počátku studie, ve 12., 24., 36. a 48. týdnu (průměrný rozdíl LS ve změně oproti počáteční hodnotě, burosumab → placebo, tabulka 7). Zlepšení pokračovalo až do 48. týdne, kdy ušlá vzdálenost vzrostla z 357 m na počátku studie na 393 m v 48. týdnu. Pacienti, kteří byli převedeni z placebo na burosumab dosáhli podobných zlepšení po 24 týdnech léčby.

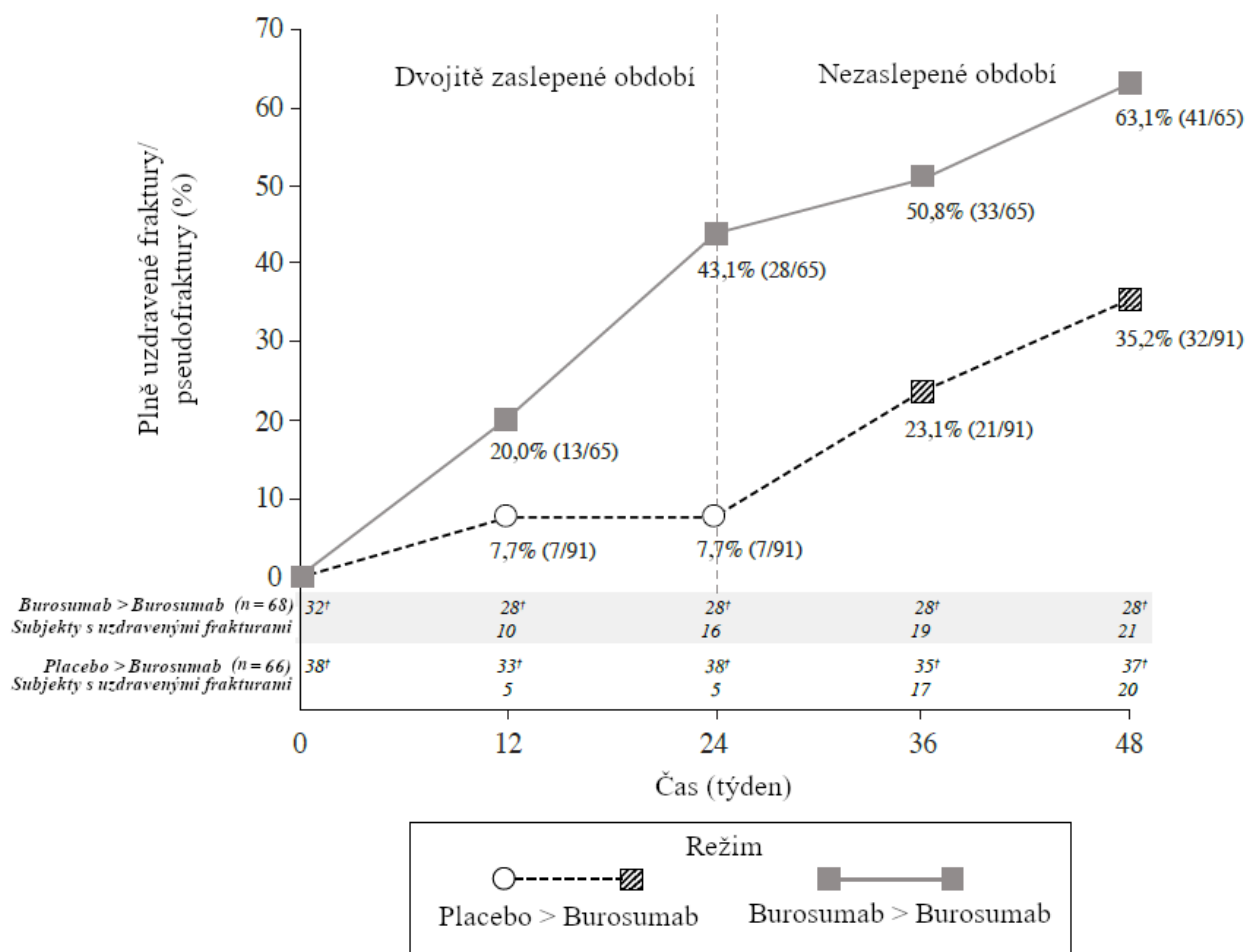
Tabulka 7: Šestimínutový test chůze (SD) na počátku studie a v 24. Týdnu, metoda nejmenších čtverců (SE)

Šestimínutový test chůze, m(SD)	Placebo	Burosumab
Počáteční hodnota	367 (103)	357 (109)
24. týden	369 (103)	382 (108)
Průměrný rozdíl LS pro burosumab–placebo (SE)	20 (7,7)	

Radiografické hodnocení fraktur a pseudofraktur

Ve studii UX023-CL303 byl proveden průzkum kostry na počátku studie, aby byly odhaleny fraktury a pseudofraktury spojené s osteomalácií. U 52 % (70/134) pacientů se na počátku studie objevily buď aktivní fraktury (12 %, 16/134), nebo aktivní pseudofraktury (47 %, 63/134). Po léčbě burosumabem vykazovalo více pacientů hojení fraktur a pseudofraktur v porovnání se skupinou s placebem (obrázek 4). Během období placebem kontrolované léčby až do 24. týdne se u 68 pacientů dostávajících burosumab objevilo 6 nových fraktur nebo pseudofraktur v porovnání s 8 novými abnormalitami u 66 pacientů dostávajících placebo. Z nových fraktur vzniklých před 48. týdnem se většina (10/18) uzdravila nebo částečně uzdravila do konce studie.

Obrázek 4: Procento uzdravených aktivních fraktur a pseudofraktur ve studii UX023-CL303



† Subjekty s analyzovanými aktivními frakturami/pseudofrakturami bez chybějících vyhodnocení.

Na počátku studie bylo průměrné (SD) celkové zatížení kalkaneární entezopatií (součet superiorních a inferiorních kalkaneálních ostruh) 5,64 (3,12) cm ve skupině léčené burosumabem a 5,54 (3,1) cm ve skupině s placebem. Ve 24. týdnu bylo průměrné (SD) celkové zatížení kalkaneární entezopatií 5,90 (3,56) cm ve skupině burosumab→burosumab a 4,07 (2,38) cm ve skupině placebo→burosumab.

U výzkumných cílových parametrů skóre ovlivnění bolesti podle BPI, nejhorší únavy podle BFI a celkové únavy podle BFI nebyl v léčebných ramenech pozorován žádný významný rozdíl.

Histomorfometrie kostí u dospělých

Studie UX023-CL304

Studie UX023-CL3034 je 48týdenní, otevřená studie s jedním ramenem u dospělých pacientů s XLH za účelem vyhodnocení účinků burosumabu na zlepšení osteomalacie na základě histologického a histomorfometrického vyhodnocení biopsií z hřebenu kyčelní kosti. Pacienti dostávali 1,0 mg/kg burosumabu každé 4 týdny. Během studie nebylo povoleno podávání perorálního fosfátu a aktivních analogů vitamínu D.

Do studie bylo zařazeno 14 pacientů a na jejím počátku byl průměrný věk pacientů 40 let (v rozmezí od 25 do 52 let), přičemž 43 % pacientů byli muži. Po 48 týdnech léčby ve studii UX023-CL304 byly k dispozici párové biopsie od 11 pacientů, uzdravení osteomalacie bylo pozorováno u všech deseti vyhodnotitelných pacientů, což se projevilo snížením poměru osteoidního objemu a kostního objemu (*osteoid volume/bone volume*, OV/BV) na 11,9 % (6,6) oproti průměrnému (SD) skóre 26,1 % (12,4)

na počátku studie. Tloušťka osteoidu (*osteoid thickness*, O.Th) klesla u 11 vyhodnotitelných pacientů z průměru (SD) 17,2 (4,1) mikrometru na 11,6 (3,1) mikrometru.

Klinická účinnost u dospělých pacientů s osteomalácií indukovanou tumorem

Burosumab byl hodnocen ve dvou jednoramenných otevřených studiích, do kterých bylo zařazeno celkem 27 dospělých pacientů s TIO. Perorálně podávané fosfáty a aktivní analoga vitaminu D byla vysazena 2-10 týdnů před zahájením léčby burosumabem. Pacientům byl podáván burosumab každé 4 týdny v počáteční dávce 0,3 mg/kg podle tělesné hmotnosti tak, aby bylo dosaženo hladiny fosfátu v séru nalačno 2,5 až 4,0 mg/dl [0,81 až 1,29 mmol/l].

Do studie UX023T-CL201 bylo zařazeno 14 dospělých pacientů s potvrzenou diagnózou hypofosfatemie spojené s FGF23, která byla indukována základním nádorem, který nebylo možné chirurgicky odstranit nebo jej nebylo možné lokalizovat. Osm pacientů byli muži a věkové rozmezí všech pacientů bylo od 33 do 68 let (medián 59,5 roku). Průměrná (SD) dávka burosumabu byla 0,83 (0,41) mg/kg ve 20. týdnu, 0,87 (0,49) mg/kg ve 48. týdnu, 0,77 (0,52) mg/kg v 96. týdnu a 0,67 (0,54) mg/kg ve 144. týdnu.

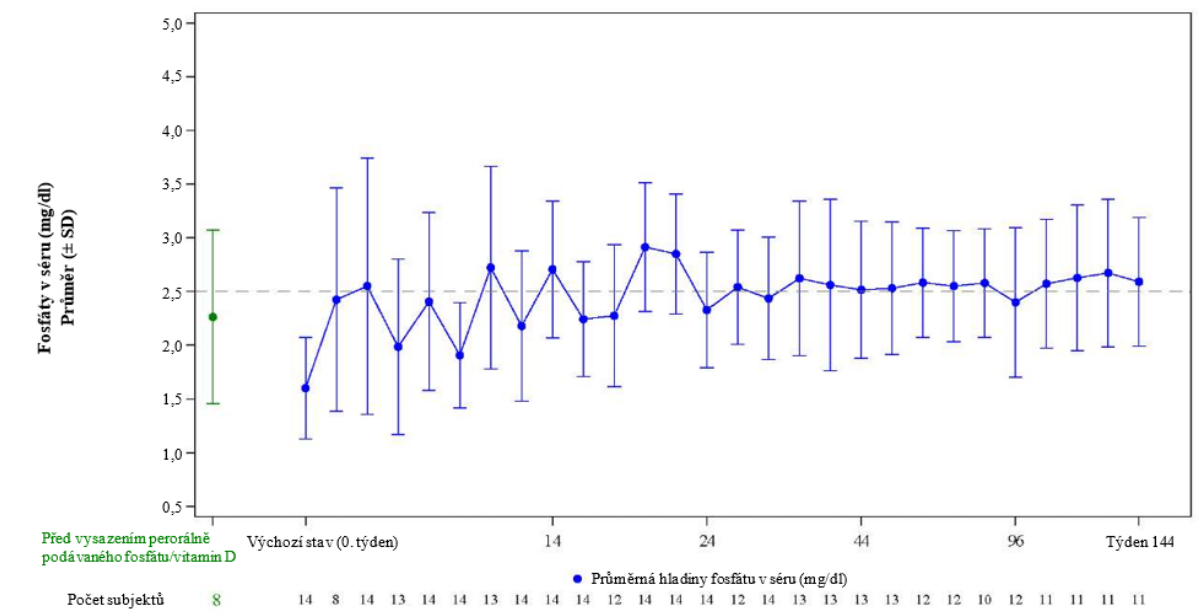
Do studie KRN23-002 bylo zařazeno 13 dospělých pacientů z Japonska a Jižní Koreje s potvrzenou diagnózou TIO. Šest pacientů byli muži a věkové rozmezí všech pacientů bylo od 41 do 73 let (medián 58,0 let). Průměrná (SD) dávka burosumabu byla 0,91 (0,59) mg/kg ve 48. týdnu a 0,96 (0,70) mg/kg v 88. týdnu.

Fosfáty v séru

V obou studiích burosumab zvýšil průměrné hladiny fosfátů v séru, které zůstaly stabilní po celou dobu studie, jak je znázorněno na obrázcích 5 a 6, v uvedeném pořadí.

Obrázek 5: Studie UX023T-CL201 koncentrace fosfátu v séru (mg/dl) (průměr ± SD)

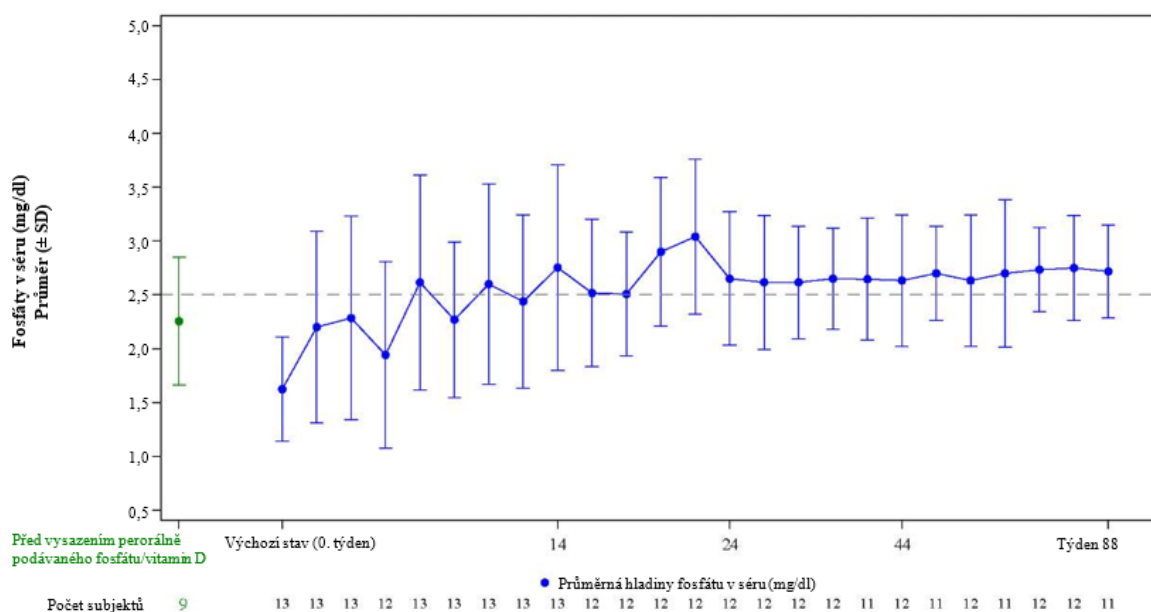
Poznámka: Přerušovaná linka na obrázku označuje dolní limit referenčního rozmezí fosfátu v séru, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Před vysazením perorálně podávaných fosfátů/vitaminu D; tyto hodnoty byly odečteny před zařazením do studie

Obrázek 6: Studie KRN23-002 koncentrace fosfátu v séru (mg/dl) (průměr ± SD)

Poznámka: Přerušovaná linka na obrázku označuje dolní limit referenčního rozmezí fosfátu v séru, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Před vysazením perorálně podávaných fosfátů/vitaminu D; tyto hodnoty byly odečteny před zařazením do studie

Ve studii UX023T-CL201 se poměr TmP/GFR u těchto pacientů zvýšil z průměrné výchozí hodnoty (SD) 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] na 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] ve 48. týdnu a zůstal stabilní až do 144. týdne. Ve studii KRN23-002 se poměr TmP/GFR zvýšil z průměrné výchozí hodnoty (SD) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] na 2,30 mg/dl (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] ve 48. týdnu.

Histomorfometrie kostí

Ve studii UX023T-CL201 byly u 11 pacientů provedeny párové kostní biopsie; změny byly hodnoceny po 48 týdnech léčby. Histomorfologické parametry jsou uvedeny níže v tabulce 8 jako průměrná skupinová měření na začátku a ve 48. týdnu, následovaná průměrem relativních změn individualizovaných měření.

Tabulka 8: Změny histomorfologických parametrů ve studii UX023T-CL201

Parametr	Průměrné (SD) skupinové skóre		Procentuální změna v průměrných skupinových hodnotách
	Před léčbou	48. týden	
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

Radiografické posouzení

Před léčbou a po léčbě až do 144. týdne byly prováděny skeny kostí celého těla pomocí značeného ^{99m}technecia a rentgenových skeletálních vyšetření, za účelem zhodnocení množství fraktur a pseudofraktur. Z obou vyšetření (skenů kostí i rentgenu) bylo patrné snížené množství fraktur a pseudofraktur.

Pediatrickí pacienti s TIO

S pediatrickými pacienty s TIO v jakémkoliv věku nebyla provedena žádná klinická hodnocení. Dávkování burosumabu u pediatrických pacientů s TIO bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s burosumabem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě osteomalacie indukované tumorem. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce burosumabu ze subkutánních injekčních míst do krevního oběhu je skoro úplná. Po subkutánním podání je medián doby do dosažení maximální koncentrace burosumabu v séru (T_{max}) přibližně 7–13 dnů. Maximální koncentrace v séru (C_{max}) a plocha pod křivkou závislosti koncentrace burosumabu v séru na čase (*Area Under Curve*, *AUC*) jsou v rozmezí dávek 0,1 – 2,0 mg/kg úměrné dávce.

Distribuce

U pacientů s XLH se pozorovaný distribuční objem burosumabu blížil objemu plazmy, což svědčí pro omezenou extravaskulární distribuci.

Biotransformace

Burosumab jako původní imunoglobulin je složen pouze s aminokyselin a sacharidů a je nepravděpodobné, že by se eliminoval prostřednictvím jaterních metabolických mechanismů. Předpokládá se, že jeho metabolismus a eliminace probíhají cestami clearance imunoglobulinů, které vedou k jeho degradaci na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Vzhledem k velikosti molekuly se nepředpokládá, že by se burosumab vylučoval přímo. Clearance burosumabu závisí na tělesné hmotnosti a odhaduje se na 0,290 l/den u typické dospělé osoby (70 kg) s XLH a 0,136 l/den u typického pediatrického pacienta (30 kg) s XLH, což odpovídá jeho dispozičnímu poločas (t_{1/2}) v séru pohybujícímu se přibližně od 16 do 19 dnů. Na základě odhadů t_{1/2} je odhadovaná doba k dosažení plató expozic ustáleného stavu přibližně 67 dnů. Po podání více dávek pediatrickým pacientům dosáhnou pozorované koncentrace v séru rovnovážného stavu za 8 týdnů po zahájení léčby.

Linearita/nelinearita

Burosumab vykazuje časově invariantní farmakokinetiku, která je lineární vzhledem k dávce v rozmezí subkutánních dávek 0,1 až 2,0 mg/kg.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

U subjektů s XLH a TIO je při subkutánní cestě podání přímý farmakokineticko-farmakodynamický vztah mezi koncentracemi burosumabu v séru a zvýšenými koncentracemi fosfátu v séru pozorován a dobře popsán pomocí modelu E_{max}/EC_{50} . Koncentrace burosumabu a fosfátu v séru, stejně jako TmP/GFR, se zvyšovaly a snižovaly paralelně a dosahovaly maximálních hodnot přibližně ve stejném časovém bodě po každé dávce, což svědčí pro přímý farmakokineticko-farmakodynamický vztah. Hodnota AUC pro změnu fosfátu v séru, TmP/GFR a 1,25(OH)₂D se oproti začátku studie lineárně zvětšovala se zvětšující se hodnotou AUC burosumabu.

Farmakokinetika/farmakodynamika v pediatrické populaci

Ve farmakokinetice a farmakodynamice nebyl u pediatrických pacientů pozorován významný rozdíl v porovnání s farmakokinetikou/farmakodynamikou v dospělé populaci. Clearance a distribuční objem burosumabu jsou závislé na tělesné hmotnosti.

Pediatrickí pacienti s TIO

Úvodní dávka burosumabu pro pediatrické pacienty s TIO je založena na populačním PK/PD modelu a simulacích, které naznačují, že úvodní dávka 0,4 mg/kg každé 2 týdny pro děti ve věku 1 rok - 12 let a 0,3 mg/kg každé 2 týdny pro dospívající ve věku 13-17 let předpokládá, že u části pediatrických pacientů s TIO dosáhne hladina fosfátu v séru normálních hodnot. U těchto pacientů lze titrovat dávku až na maximum 2,0 mg/kg každé 2 týdny (nejvyšší simulovaná dávka).

Zvláštní populace

Populační FK analýzy používající data od pediatrických a dospělých subjektů s XLH a dospělých pacientů s TIO naznačují, že věk, pohlaví, rasa, etnický původ, hladina albuminu v séru na počátku studie, hladina alkalické fosfatázy v séru na počátku studie, hladina alaninaminotransferázy v séru na počátku studie a clearance kreatininu $\geq 49,9$ ml/min na počátku studie nebyly významnými prediktory FK burosumabu. Na základě populační PK analýzy byly PK charakteristiky burosumabu u pacientů s XLH a TIO podobné.

Postprandiální účinek na fosfát a vápník v séru

Účinek burosumabu na hladiny fosfátu a kalcia v séru po jídle byl zkoumán ve dvou dílčích studiích (studie UX023-CL301 a UX023-CL303) s 13 pediatrickými pacienty (ve věku > 3 roky) a 26 dospělými pacienty (ve věku 24–65 let). Na konci léčebného intervalu u pediatrických pacientů a uprostřed intervalu u dospělých byly měřeny hodnoty fosfátu a vápníků v séru. Vzorky krve byly odebrány nalačno a za 1–2 hodiny po standardizovaném jídle.

Léčba burosumabem nezpůsobila postprandiální výchyly hladin fosfátu v séru nebo vápníku v séru nad horní hranice normálních hodnot upravené podle věku u jakéhokoli pediatrického nebo dospělého subjektu v dílčích studiích.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích s normálními zvířaty byly nežádoucí účinky pozorovány při expozicích, které vedly ke koncentraci fosfátu v séru převyšující horní hranici normálních hodnot. Tyto účinky odpovídaly přehnané odpovědi na inhibici normálních hladin FGF23, což mělo za následek suprafyziologické zvýšení fosfátu v séru nad horní hranici normálních hodnot.

Ve studiích u králíků a dospělých a juvenilních makaků jávských (*Macaca fascicularis*) byla prokázána zvýšení fosfátu a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v séru závislá na dávce, což potvrzuje farmakologické působení burosumabu u těchto živočišných druhů. U normálních zvířat byly z důvodu hyperfosfatemie pozorovány ektopická mineralizace v mnoha tkáních a orgánech (např. v ledvinách, srdci, plicích a aortě) a v některých případech s tím související sekundární následky (např. nefrokalcinóza) při dávkách burosumabu, které u zvířat vedly ke koncentracím fosfátu v séru vyšší než přibližně 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Na myším modelu XLH bylo při odpovídajících hladinách fosfátu v séru pozorováno významné snížení incidence ektopické mineralizace, což svědčí pro hypotézu, že riziko mineralizace je menší za přítomnosti nadbytku FGF23.

Mezi kostní účinky pozorované u dospělých a juvenilních opic patřily změny markerů kostního metabolismu, zvýšení tloušťky a denzity kortikální kosti, zvýšená denzita celé kosti a ztlustění dlouhých kostí. Tyto změny byly následkem hladin fosfátu v séru převyšujících horní hranici normálních hodnot, které urychlily obrát kosti a při testovaných dávkách vedly také k periostální hyperostóze a snížení síly kosti u dospělých zvířat, ale ne u juvenilních zvířat. Burosumab nepodporoval abnormální vývoj kosti, protože u juvenilních zvířat nebyly zaznamenány změny v délce femuru ani v síle kosti. Kostní změny odpovídaly farmakologii burosumabu a roli fosfátu při mineralizaci, metabolismu a obrátu kosti.

V toxikologických studiích s opakovanou dávkou u makaků jávských, s délkou trvání až 40 týdnů, byla u samců pozorována mineralizace rete testis / semenotvorných kanálků; při analýze spermatu

však nebyly pozorovány žádné změny. V těchto studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samičí reprodukční orgány.

V reprodukční a vývojové toxikologické studii, provedené u březích makaků jávských, byla pozorována středně silná mineralizace placenty u březích zvířat, kterým byl podán burosumab v dávce 30 mg/kg, a objevila se u zvířat s maximální koncentrací fosfátu v séru vyšší než přibližně 8 mg/dl (2,6 mmol/l). U březích opic byly při dávkách $\geq 0,3$ mg/kg, odpovídajících expozicím burosumabu, které jsou $\geq 0,875$ - až 1,39násobkem předpokládaných klinických hladin, pozorovány zkrácení období gestace a s tím související zvýšená incidence předčasných porodů. Burosumab byl detekován v séru plodů, což prokazuje, že byl burosumab transportován přes placentu do plodu. Nebyly prokázány teratogenní účinky. Ektopická mineralizace nebyla pozorována u plodů ani potomků a burosumab neměl vliv na prenatální a postnatální růst včetně přežití potomků.

V předklinických studiích byla pozorována ektopická mineralizace u normálních zvířat, nejčastěji v ledvinách, při podání burosumabu v dávkách, které vedly ke koncentraci fosfátu v séru vyšší než 8 mg/dl (2,6 mmol/l). U pacientů s XLH léčených burosumabem za účelem dosažení normálních hladin fosfátu v séru nebylo v klinických hodnoceních pozorováno nové ani klinicky významné zhoršení nefrokalcinózy ani ektopické mineralizace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Sorbitol E 420
Polysorbát 80
Methionin
Zředěná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Velikost balení: jedna injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.

Před použitím injekční lahvičku neprotřepávejte.

Při podávání burosumabu je nutné dodržovat aseptické postupy a používat jednorázové sterilní injekční stříkačky a injekční jehly.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. února 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 21. února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení

význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

10 mg KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRYSVITA 10 mg injekční roztok
burosumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje burosumabum 10 mg v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, sorbitol E 420, polysorbát 80, methionin, zředěná kyselina chlorovodíková a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím neprotřepávejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1262/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CRYSVITA 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

10 mg INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

CRYSVITA 10 mg injekce
burosumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

20 mg KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRYSVITA 20 mg injekční roztok
burosumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje burosumabum 20 mg v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, sorbitol E 420, polysorbát 80, methionin, zředěná kyselina chlorovodíková a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím neprotřepávejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1262/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CRYSVITA 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

20 mg INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

CRYSVITA 20 mg injekce
burosumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

30 mg KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRYSVITA 30 mg injekční roztok
burosumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje burosumabum 30 mg v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, sorbitol E 420, polysorbát 80, methionin, zředěná kyselina chlorovodíková a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím neprotřepávejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1262/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CRYSVITA 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

30 mg INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

CRYSVITA 30 mg injekce
burosumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

CRYSVITA 10 mg injekční roztok
CRYSVITA 20 mg injekční roztok
CRYSVITA 30 mg injekční roztok

burosumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek CRYSVITA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CRYSVITA používat
3. Jak se přípravek CRYSVITA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CRYSVITA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek CRYSVITA a k čemu se používá

Co je přípravek CRYSVITA

Přípravek CRYSVITA obsahuje léčivou látku burosumabum. Je to typ léku, který se označuje jako lidská monoklonální protilátka.

K čemu se přípravek CRYSVITA používá

Přípravek CRYSVITA se používá k léčbě X-vázané hypofosfatemie (*X-Linked Hypophosphataemia*, XLH). Používá se u dětí a dospívajících ve věku od 1 do 17 let a u dospělých.

Přípravek CRYSVITA se používá u dětí a dospívajících ve věku 1 rok až 17 let a u dospělých k léčbě osteomalacie indukované tumorem (TIO), kde nádor, který toto onemocnění způsobuje, nelze úspěšně odstranit či nalézt.

Co je X-vázaná hypofosfatemie (XLH)

X-vázaná hypofosfatemie (XLH) je genetické onemocnění.

- Lidé s XLH mají vyšší hladiny hormonu, který se označuje jako fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23).
- FGF23 snižuje množství fosfátu v krvi.
- Nízká hladina fosfátu může způsobit, že kosti:
 - u dětí a dospívajících nemohou řádně růst, u dětí, dospívajících a dospělých nemohou řádně tvrdnout,
 - a klouby mohou bolet a být ztuhlé u všech pacientů.

Co je osteomalacie indukovaná tumorem (TIO)

- Lidé s TIO mají vyšší hladiny hormonu nazývaného FGF23 produkovaného určitými typy nádorů.
- FGF23 snižuje množství fosfátu v krvi.
- Nízká hladina fosfátu může vést k měknutí kostí, svalové slabosti, únavě, bolesti kostí a zlomeninám.

Jak přípravek CRYSVITA působí

Přípravek CRYSVITA se váže na FGF23 v krvi, což brání působení FGF23 a zvyšuje hladiny fosfátu v krvi tak, že je možné dosáhnout normálních hladin fosfátu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CRYSVITA používat

Nepoužívejte přípravek CRYSVITA

- jestliže jste alergický(á) na burosumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže užíváte jakékoli doplňky fosfátu nebo určité doplňky vitamínu D (které obsahují tzv. aktivní vitamín D, např. kalcitriol),
- jestliže už máte vysokou hladinu fosfátu v krvi („hyperfosfatemii“),
- jestliže máte závažné onemocnění ledvin nebo selhání ledvin.

Alergické reakce

Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte ihned používat přípravek CRYSVITA a obraťte se na svého lékaře, protože se může jednat o známky alergické reakce:

- vyrážka a svědění po celém těle,
- závažný otok očních víček, úst nebo rtů (angioedém),
- dušnost,
- rychlý srdeční tep,
- pocení.

Nepoužívejte přípravek CRYSVITA, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených účinků. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před použitím přípravku CRYSVITA se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Kožní reakce

V místě podání injekce se mohou vyskytnout různé typy kožních reakcí; více informací je uvedeno v bodě 4. Pokud jsou tyto reakce závažné, sdělte to svému lékaři.

Vyšetření a kontroly

Za účelem snížení rizika hyperfosfatemie (nadměrného množství fosfátu v krvi) a ektopické mineralizace (ukládání vápníku ve tkáních, např. v ledvinách) bude Váš lékař v průběhu léčby provádět kontrolu hladiny fosfátu a vápníku v krvi a moči a může také provést ultrasonografické vyšetření ledvin (ultrazvuk ledvin). Příležitostně také provede kontrolu hladiny parathormonu v séru.

Děti do 1 roku věku

Přípravek CRYSVITA se nesmí podávat dětem do 1 roku věku, protože bezpečnost a účinnost tohoto přípravku nebyly v této věkové skupině zkoumány.

Další léčivé přípravky a přípravek CRYSVITA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Nepoužívejte přípravek CRYSVITA a informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- doplňky obsahující fosfáty.
- určité doplňky vitamínu D (které obsahují tzv. aktivní vitamin D, např. kalcitriol). Existují doplňky obsahující vitamin D, v jejichž užívání můžete pokračovat nebo které můžete začít používat. Poradte se se svým lékařem, o které doplňky se jedná.

Před použitím přípravku CRYSVITA se poradte se svým lékařem:

- pokud užíváte přípravky, které v organismu působí stejným způsobem jako vápník („kalcimimetika“). Při souběžném použití mohou snížit hladinu vápníku v krvi.
- pokud jste pacient/ka s TIO a chystáte se podstoupit léčbu základního nádorového onemocnění (např. ozařování nebo chirurgické odstranění). V tom případě nebude léčba přípravkem CRYSVITA zahájena až do léčby základního nádorového onemocnění a pokud je hladina fosfátů v séru nízká.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Důvodem je, že není známo, zda bude mít přípravek CRYSVITA vliv na dítě.

Přípravek CRYSVITA se v těhotenství nedoporučuje.

V případě, že můžete otěhotnět, musíte při léčbě přípravkem CRYSVITA používat účinnou metodu antikoncepcce (kontroly početí). Informujte se u svého lékaře.

Není známo, zda přípravek CRYSVITA přechází do lidského mateřského mléka, a riziko pro novorozence nebo děti nelze vyloučit. Informujte se u svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků, jízda na kole a obsluha strojů

Přípravek CRYSVITA může vyvolat závrať a ovlivnit Vaši schopnost jezdit na kole, obsluhovat přístroje nebo stroje nebo řídit dopravní prostředky. Pokud si myslíte, jsou Vaše schopnosti v tomto směru ovlivněny, nejezděte na kole, neobsluhujte přístroje či stroje ani neřid'te dopravní prostředky a informujte svého lékaře.

Přípravek CRYSVITA obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 45,91 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 45,91 mg/ml.

3. Jak se přípravek CRYSVITA používá

Přípravek CRYSVITA se podává podkožní injekcí (subkutánní podání) do horní části paže, břicha, hýždě nebo stehna. Tento léčivý přípravek Vám nebo Vašemu dítěti podá zdravotnický pracovník. Případně Vám může lékař doporučit, abyste si nebo svému dítěti přípravek aplikoval(a) sám(sama). Zdravotnický pracovník Vám ukáže, jak se přípravek aplikuje. První takové podání injekce po zahájení léčby nebo jakékoliv změně dávky je třeba provést v jeho přítomnosti. Na konci této příbalové informace je uvedený podrobný „Návod k použití“. Při podání injekce přípravku CRYSVITA sobě nebo svému dítěti vždy postupujte pečlivě podle tohoto návodu.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Jaké množství přípravku CRYSVITA budete potřebovat

Dávka vychází z Vaší tělesné hmotnosti. Lékař Vám vypočítá správnou dávku.

Dávka při XLH a TIO

Dávku přípravku CRYSVITA je třeba aplikovat:

- každé dva týdny u dětí a dospívajících ve věku 1–17 let

- každé čtyři týdny u dospělých

Váš lékař bude provádět kontroly, aby zajistil, že jste léčen(a) správnou dávkou, a v případě potřeby může dávku nebo frekvenci podávání změnit.

Maximální dávka pro pacienty s XLH

Maximální dávka přípravku, která Vám může být podána při léčbě XLH, je 90 mg.

Maximální dávka pro pacienty s TIO

Maximální dávka přípravku, která Vám může být podána při léčbě TIO:

- je 90 mg pro děti ve věku 1 rok až 12 let
- je 180 mg pro dospívající ve věku 13 až 17 let

Pacienti s TIO

Pokud jste pacient/ka s TIO a Váš stav vyžaduje léčbu základního nádorového onemocnění (např. ozařování nebo chirurgické odstranění), léčba přípravkem CRYSVITA bude Vaším lékařem přerušena. Po dokončení protinádorové léčby Vám lékař zkontroluje hladinu fosfátů, a pokud bude nízká, obnoví léčbu přípravkem CRYSVITA.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku CRYSVITA, než mělo

Pokud se domníváte, že Vám bylo podáno více přípravku CRYSVITA, sdělte to ihned svému lékaři.

Jestliže vynecháte dávku přípravku CRYSVITA

Pokud dojde k vynechání dávky, informujte ihned svého lékaře. Vynechanou dávku je nutno podat co nejdříve a Váš lékař podle toho provede úpravy dalšího podávání.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících s XLH

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 dětí a dospívajících)

- zubní absces (infekce)
- kašel
- bolest hlavy
- závrať
- zvracení
- pocit na zvracení
- průjem
- zácpa
- zubní kaz nebo dutiny
- vyrážka
- bolest svalů (myalgie), rukou a chodidel
- Různé typy reakcí v místě, kam byla podána injekce, mohou zahrnovat:
 - zarudnutí nebo vyrážku,
 - bolest nebo svědění,
 - otok,
 - krvácení nebo tvorbu modřin.

Tyto reakce v místě injekce jsou zpravidla mírné, objevují se jeden den po podání injekce a obvykle se zlepšují přibližně za 1 až 3 dny.

- horečka
- nízká hladina vitamínu D v krvi

Neznámo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- zvýšená hladina fosforu v krvi

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících s TIO

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících nejsou známy, jelikož nebyly provedeny žádné klinické studie.

Nežádoucí účinky u dospělých s XLH a TIO

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 dospělých)

- zubní absces (infekce)
- bolest hlavy
- závrať
- syndrom neklidných nohou (neodolatelné nutkání pohybovat nohama, aby se zastavily, nepohodlné, bolestivé nebo divné smyslové vjemy v nohách, zvláště před usnutím nebo v noci)
- zácpa
- bolest zad
- svalové spasmy
- reakce v místě, kde byla podána injekce, což může zahrnovat bolest nebo otok
- nízká hladina vitamínu D v krvi

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 dospělých)

- vyrážka
- zvýšená hladina fosfátu v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CRYSVITA uchovávat

Uchovávejte přípravek CRYSVITA mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek CRYSVITA po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte přípravek CRYSVITA, pokud obsahuje viditelné částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Pokud si budete injekci podávat sám(sama), postupujte podle kroku 5 v části „Návod k použití“, kde najdete informace o likvidaci nepoužitých léčivých přípravků a spotřebního materiálu.

Pokud máte otázky týkající se likvidace léčivých přípravků, které již nepoužíváte, zeptejte se zdravotnického pracovníka nebo lékárníka.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CRYSVITA obsahuje

Léčivou látkou je burosumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje burosumabum 10, 20 nebo 30 mg. Dalšími složkami jsou histidin, sorbitol (E 420), polysorbát 80, methionin, zředěná kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. (Více informací viz „Přípravek CRYSVITA obsahuje sorbitol“ v bodě 2).

Jak přípravek CRYSVITA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek CRYSVITA je čirý až mírně opaleskující, bezbarvý až světle žlutohnědý injekční roztok v malé skleněné injekční lahvičce. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

NÁVOD K POUŽITÍ

Přečtěte si pečlivě tento návod k použití dříve, než začnete přípravek CRYSVITA používat.

- Injekci podávejte sobě nebo svému dítěti pouze na doporučení lékaře.
- Injekci můžete podávat až po té, co budete proškolen(a) v technice podání injekce. První samostatné podání injekce po zahájení léčby nebo jakékoliv změně dávky má proběhnout v přítomnosti zdravotnického pracovníka.
- Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry (zdravotnického pracovníka). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se zdravotnickým pracovníkem.
- Lékař Vám předepíše správnou dávku. Dávka se udává v miligramech (mg). Přípravek CRYSVITA je k dispozici v injekčních lahvičkách ve třech různých silách: 10 mg, 20 mg a 30 mg. Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití. Pro každou injekci použijte vždy novou injekční lahvičku přípravku CRYSVITA, způsob likvidace použitých injekčních lahviček a spotřebního materiálu viz krok 5.
- Zdravotnický pracovník Vám řekne, kolik přípravku CRYSVITA máte aplikovat sobě nebo svému dítěti. Pro dosažení správné dávky může být Vám nebo Vašemu dítěti podána více než jedna injekční lahvička.
- Pokud Vám zdravotnický pracovník sdělí, že je k podání požadované dávky zapotřebí více než jedna injekce, musíte opakovat následující kroky 2 až 5 pro každou injekci. Pro každou injekci použijte nový spotřební materiál a jiné místo na těle.
- K aplikaci injekce používejte pouze stříkačku a jehly poskytnuté nebo předepsané zdravotnickým pracovníkem.
 - K natažení roztoku vždy používejte velkou jehlu a před podáním injekce ji nezapomeňte vyměnit za malou.
 - Použití nesprávné stříkačky nebo jehly může vést k chybě ve Vaší dávce nebo větší bolesti v místě vpichu.
- Při podávání přípravku CRYSVITA malému dítěti může být užitečná asistence další osoby.
- Nepoužívejte přípravek CRYSVITA, jste-li alergický(á) na kteroukoliv složku tohoto přípravku. Pokud během injekce nebo po podání injekce zaznamenáte jakoukoliv alergickou reakci, přestaňte přípravek CRYSVITA používat a ihned se obraťte na zdravotnického pracovníka. Více informací naleznete v bodu 2 příbalové informace.

Krok 1. Připravte si a překontrolujte spotřební materiál

Z chladničky vyndejte injekční lahvičky přípravku CRYSVITA, které potřebujete.

Překontrolujte sílu na štítku každé injekční lahvičky.

Ujistěte se, že máte správný počet injekčních lahviček, který odpovídá dávce v mg, dle doporučení zdravotnického pracovníka.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se zdravotnickým pracovníkem.

Injekční lahvičky nechejte 30 minut zahřát na pokojovou teplotu. Injekční lahvičky neohřívajte jiným způsobem, například horkou vodou nebo v mikrovlnné troubě. Nevystavujte injekční lahvičky přímému slunečnímu světlu.

Překontrolujte dobu použitelnosti (uvedeno za EXP) na štítku injekční lahvičky.

Překontrolujte roztok v injekční lahvičce. Injekční lahvičkou netřepejte.

Injekční lahvičku nepoužívejte, pokud:

- uplynulo datum expirace,
- má roztok změněnou barvu, je zakalený nebo obsahuje jakékoli částice. Roztok přípravku CRYSVITA musí být čirý až slabě opaleskující, bezbarvý až světle hnědožlutý.



Položte všechny potřebné předměty na čistý a rovný povrch. Pro každou injekci budete potřebovat:

- A. injekční lahvičku (injekční lahvičky) s přípravkem CRYSVITA,
 - B. jednu stříkačku s pístem,
 - C. jednu velkou injekční jehlu k natažení přípravku CRYSVITA,
 - D. jednu malou injekční jehlu k podání injekce přípravku CRYSVITA,
 - E. tampony napuštěné alkoholem,
 - F. nádobu na ostré předměty,
 - G. náplast (v případě potřeby),
 - H. gázový polštářek nebo vatou.
- Nemáte-li tento spotřební materiál, obraťte se na zdravotnického pracovníka.

Zdravotnický pracovník Vám vysvětlí použití různých jehel.

Velká jehla se používá k natažení přípravku CRYSVITA z injekční lahvičky.

Malá jehla se používá k podání injekce přípravku CRYSVITA.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před použitím se zdravotnickým pracovníkem.

Nepoužívejte žádné předměty, kterým chybí nějaké části nebo které jsou jakkoli poškozeny.

Nesundávejte krytky z jehel, dokud nejste připraven(a) je použít.

Před přechodem ke kroku 2 si důkladně umyjte ruce mýdlem a vodou.

Krok 2. Natáhněte přípravek CRYSVITA a připravte injekci

Odstraňte z injekční lahvičky uzavírací krytku, abyste odkryl(a) pryžovou zátku.

Pryžovou zátku očistíte tamponem napuštěným alkoholem a nechte oschnout. Po očištění se nedotýkejte pryžové zátky.



Vyberte **velkou** jehlu a vyjměte ji ze sterilního obalu, ale nesundávejte krytku z jehly.

Při nasazování jehly na stříkačku uchopte **velkou** jehlu jednou rukou za ochrannou krytku a druhou rukou držte tělo stříkačky.

V závislosti na dodaném spotřebním materiálu

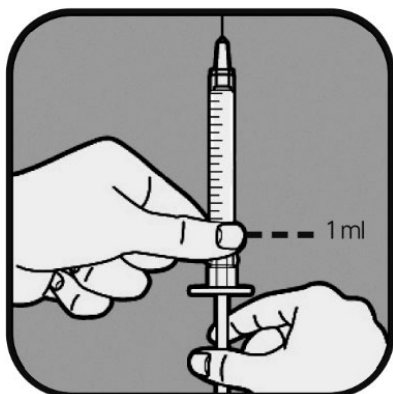
- zatlačte jehlu na stříkačku a otáčejte po směru hodinových ručiček, dokud nebude pevně utažena,
- **nebo** zatlačte jehlu, dokud nebude pevně nasazena.

Nedotýkejte se samotné jehly ani konce stříkačky, kde je nasazena jehla.

Po připevnění jehly držte tělo stříkačky s jehlou směřující vzhůru.

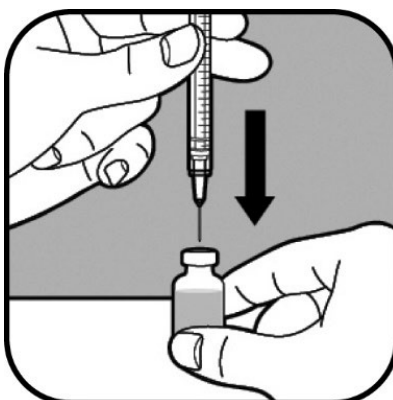
Sejměte krytku z jehly tahem rovně směrem od stříkačky.
Krytku nevyhazujte.

Po sejmutí krytky se nedotýkejte jehly a nedovolte, aby se jehla čehokoliv dotkla.
Stříkačku nepoužívejte, pokud Vám po sejmutí krytky spadne nebo pokud jehla vypadá poškozeně.



Zdravotnický pracovník Vám řekne, jaké množství roztoku je třeba podat. Obvykle to bude 1 ml pro každou injekci. Zdravotnický pracovník Vám ukáže, jakou značku musíte použít k podání méně než 1 ml. Vždy používejte značku odpovídající Vaší dávce. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před použitím se zdravotnickým pracovníkem.

Povytáhněte píst stříkačky dozadu tak, aby se konec pístu shodoval se značkou odpovídající Vaší dávce. Stříkačka se naplní vzduchem.

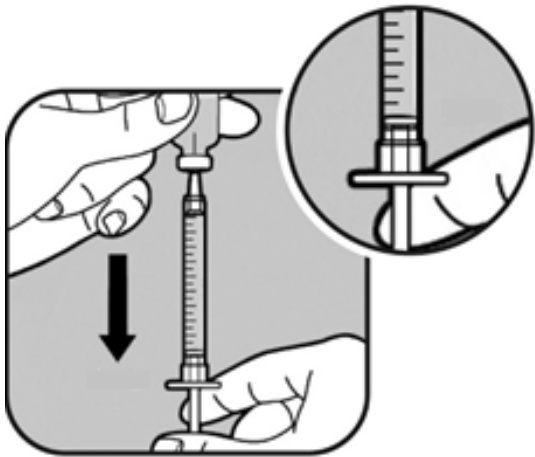


Injekční lahvičku postavte na rovný povrch. Pomalu zapíchněte velkou jehlu skrze pryžovou zátku do lahvičky. Nedovolte, aby se hrot jehly dotýkal roztoku v injekční lahvičce. Dotýká-li se hrot jehly roztoku, pomalu jehlu povytáhněte tak, aby se roztoku nedotýkala.

Pomalu zatlačte píst do stříkačky. Tím se vzduch ze stříkačky natlačí do injekční lahvičky.



Držte jehlu v injekční lahvičce a otočte injekční lahvičku dnem vzhůru. Ujistěte se, že je hrot jehly na dně roztoku.



Pro naplnění stříkačky pomalu vytahujte píst, dokud se konec pístu neshoduje se značkou odpovídající Vaší dávce.

Hrot jehly musí být po celou dobu v roztoku.



Překontrolujte roztok ve stříkačce, zda v něm nejsou vzduchové bubliny.

Uvidíte-li bubliny,

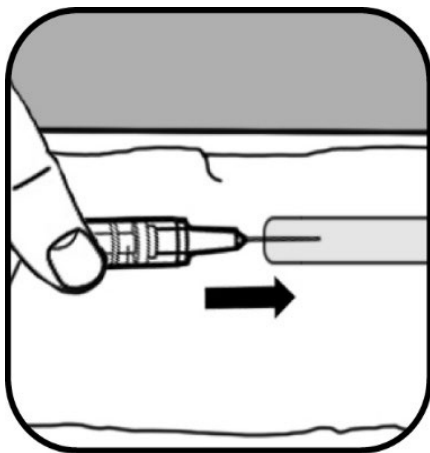
- držte stříkačku ve svislé poloze s jehlou stále uvnitř injekční lahvičky,
- jemně poklepejte prstem na tělo stříkačky, aby se vzduchové bubliny posunuly,
- jakmile budou bubliny nahoře, pomalu stlačte píst a vytlačte je.

Znovu překontrolujte dávku podle značek na stříkačce.

V případě potřeby natáhněte více roztoku, aby se dorovnal se značkou odpovídající Vaší dávce.

Znovu překontrolujte přítomnost bublin a v případě potřeby postup zopakujte.

Pokud nejsou ve stříkačce žádné bubliny, vytáhněte stříkačku a jehlu přímo z injekční lahvičky.



Sejměte velkou jehlu ze stříkačky.

- Proveďte to takto: vezměte krytku velké jehly a položte ji na rovný povrch.
- Jednou rukou zasuňte velkou jehlu do krytky a zvedněte nahoru, abyste zakryl(a) jehlu, aniž byste použil(a) druhou ruku, aby nedošlo ke zranění. Druhou rukou pak připevněte krytku a zacvakněte.
- V závislosti na spotřebním materiálu, který máte k dispozici
 - otočte velkou jehlu opatřenou krytkou proti směru hodinových ručiček, abyste ji mohl(a) sejmout ze stříkačky,
 - nebo stáhněte velkou jehlu opatřenou krytkou přímo ze stříkačky a umístěte ji do nádoby na ostré předměty.

Vyberte **malou** jehlu a vyjměte ji ze sterilního obalu, ale nesundávejte krytku z jehly.

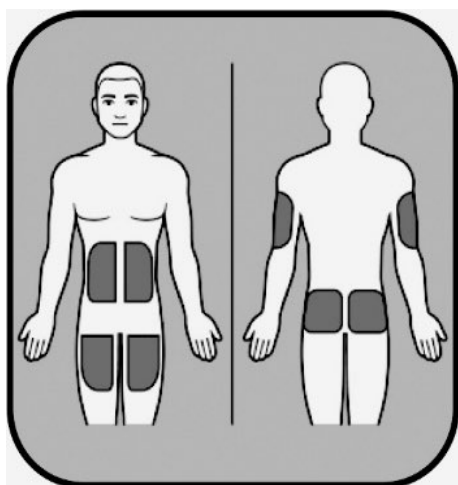
Při nasazování jehly na stříkačku uchopte **malou** jehlu jednou rukou za ochrannou krytku a druhou rukou držte tělo stříkačky.

V závislosti na dodaném spotřebním materiálu,

- zatlačte jehlu na stříkačku a otáčejte po směru hodinových ručiček, dokud nebude pevně utažena,
- **nebo** zatlačte jehlu, dokud nebude pevně nasazena.

Nedotýkejte se samotné jehly ani konce stříkačky, kde je připojena jehla.

Krok 3. Připravte místo vpichu



Injekce musí být aplikována do tukové vrstvy těsně pod kůži. Vyberete si místo vpichu. Pokud injekci podáváte sám(sama) sobě, vhodnými místy jsou:

- oblast břicha, horní část stehen.

Pokud injekci podáváte někomu jinému, vhodnými místy jsou:

- oblast břicha, horní část stehen, vnější oblast horní části paží, hýždě.

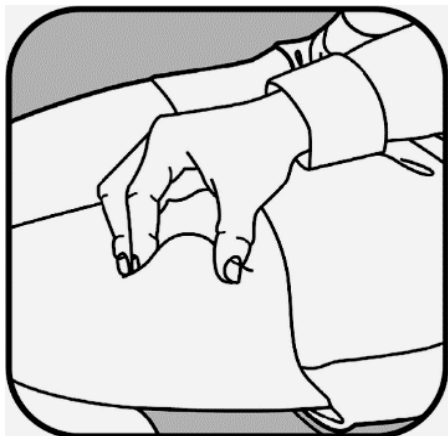
Injekci neaplikujte:

- do bolavých, zarudlých a pohmožděných míst, ani do míst s poškozenou kůží,
- do míst se striemi nebo jizvami (včetně popálenin),
- přímo do mateřského znaménka či oblastí kolem mateřského znaménka.

Aplikujete-li více než jednu injekci, použijte pro každou injekci jiné místo. Každé místo vpichu očistěte novým tamponem napuštěným alkoholem a kůži nechejte oschnout.

Přípravek CRYSVITA je třeba aplikovat do čisté a suché kůže.

Krok 4. Podejte injekci přípravku CRYSVITA



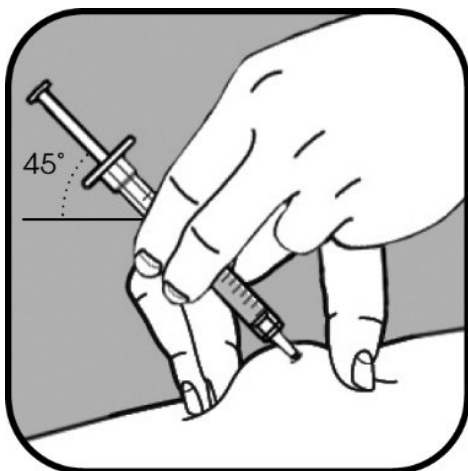
Sejměte krytku z malé jehly tahem rovně směrem od stříkačky.

Pevně stiskněte kůži mezi palec a prsty a vytvořte plochu asi 5 cm širokou.

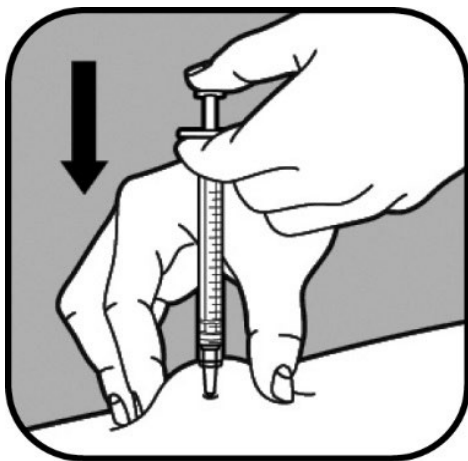
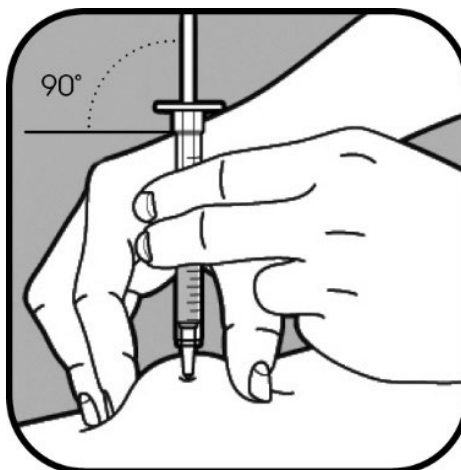
Přidrže stříkačku mezi palcem a ukazováčkem Vaší dominantní ruky.

Jehlu je třeba vpíchnout do kůže pod úhlem 45 ° nebo 90 °.

Zdravotnický pracovník Vám ukáže, jaký úhel je třeba použít.

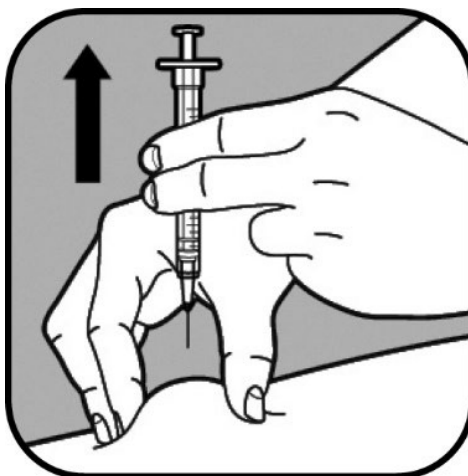


Rychlým pohybem vpíchněte jehlu do sevřené kůže, jako při házení šipkou.
Při vpichování jehly netlačte na píst.



Po vpíchnutí s jehlou nehýbejte.

Kůži neustále přidržujte.
Pomalu zatlačujte píst do stříkačky, asi 30 sekund,
dokud se stříkačka nevyprázdní.



Po podání celé dávky jemně vytáhněte stříkačku rovně ven.

Uvolněte sevřenou kůži.
Stiskněte místo vpichu na několik sekund vatovým tamponem nebo gázovým tamponem, aby se zastavilo krvácení. V případě potřeby přelepte náplastí.

Místo vpichu si netřete.

Abyste předešel(předešla) případnému zranění,
nenasazujte krytku zpět na malou jehlu. Jehlu bez krytky zlikvidujte do nádoby na ostré předměty.

Krok 5. Po každé injekci

Použité jehly, krytky a stříkačky vložte do nádoby na ostré předměty, injekční lahvičky zlikvidujte dle platných místních předpisů.

Jehly ani stříkačky nevyhazujte do domácího odpadu.

Neuchovávejte injekční lahvičky se zbytky léku pro další použití, ani je nedávejte jiným osobám.

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, je třeba postupovat podle místních pokynů a požádat o další nádobu a provést řádnou likvidaci.

Upozornění: Aplikujete-li více než jednu injekci, zopakujte kroky 2 až 5 pro každou injekci.

Pro každou injekci použijte nový spotřební materiál.

Poznamenejte si datum injekce a všechna místa, na která jste aplikoval(a) injekci, abyste pro další injekci použil(a) jiná místa.

Video znázorňující přípravu a podání injekce je k dispozici na následujícím odkazu:

www.myinject.eu.