

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas

Kiekvienaflakone 1 ml tirpalo yra 10 mg burosumabo.

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas

Kiekvienaflakone 1 ml tirpalo yra 20 mg burosumabo.

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas

Kiekvienaflakone 1 ml tirpalo yra 30 mg burosumabo.

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekvienaflakone užpildytame švirkšte 0,33 ml tirpalo yra 10 mg burosumabo.

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekvienaflakone užpildytame švirkšte 0,67 ml tirpalo yra 20 mg burosumabo.

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekvienaflakone užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 30 mg burosumabo.

Burosumabas yra rekombinantinis žmogaus monokloninis IgG1 antikūnas prieš FGF23, išgaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu, naudojant kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) žinduolių ląstelių kultūrą.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienaflakone yra 45,91 mg sorbitolio.

Kiekvienaflakone 10 mg užpildytame švirkšte yra 15,30 mg sorbitolio.

Kiekvienaflakone 20 mg užpildytame švirkšte yra 30,61 mg sorbitolio.

Kiekvienaflakone 30 mg užpildytame švirkšte yra 45,91 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškus rusvai gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

CRYSVITA skirtas su X chromosoma susijusiai hipofosfatemijai gydyti 1–17 metų vaikams ir paaugliams su radiografiniais kaulų ligos požymiais bei suaugusiesiems.

CRYSVITA skirtas su FGF23 susijusiai hipofosfatemijai gydyti esant naviko sukeltai osteomaliacijai, susijusiai su fosfaturiniais mezenchiminiais navikais, kurių negalima kliniškai radikaliai rezekuoti arba lokalizuoti, 1-17 metų vaikams ir paaugliams bei suaugusiesiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis pacientų, kurie serga metabolinėmis kaulų ligomis, gydymo patirties.

Dozavimas

Geriamojo fosfato ir aktyvaus vitamino D analogų (pvz., kalcitriolio) vartojimą reikia nutraukti likus 1 savaitei iki gydymo pradžios. Vitamino D pakeitimą ar papildymą neveikliomis formomis galima pradėti arba tęsti laikantis vietinių rekomendacijų, stebint kalcio ir fosfato koncentraciją serume. Pradedant gydymą, fosfatų koncentracija serume nevalgius turi būti mažesnė už pamatinį amžiaus intervalą (žr. 4.3 skyrių).

Su X chromosoma susijusi hipofosfatemija (angl. *X-linked hypophosphataemia*, XLH)

Dozavimas XLH sergantiems 1–17 metų vaikams ir paaugliams

Rekomenduojama pradinė dozė 1–17 metų vaikams ir paaugliams yra 0,8 mg/kg kūno svorio, leidžiama kas dvi savaites. Doses reikia suapvalinti iki artimiausių 10 mg. Didžiausia dozė yra 90 mg.

Pradėjus gydymą burosumabu, fosfatų koncentraciją serume nevalgius pirmąjį gydymo mėnesį reikia matuoti kas 2 savaites, kitus 2 mėnesius – kas 4 savaites, po to pagal poreikį. Pakoregavus dozę, fosfatų koncentraciją serume nevalgius taip pat reikia matuoti kas 2 savaites. Jeigu fosfatų koncentracija serume nevalgius įeina į pamatinį amžiaus intervalą, reikia palikti tą pačią dozę.

Dozės didinimas

Jeigu fosfatų koncentracija serume nevalgius yra mažesnė už pamatinį amžiaus intervalą, dozė gali būti palaipsniui didinama po 0,4 mg/kg iki didžiausios 2,0 mg/kg dozės (didžiausios 90 mg dozės). Pakoregavus dozę, fosfatų koncentraciją serume nevalgius reikia matuoti kas 2 savaites. Negalima koreguoti burosumabo dozės dažniau nei kas 4 savaites.

Dozės mažinimas

Jeigu fosfatų koncentracija serume nevalgius yra didesnė už pamatinį amžiaus intervalą, reikia neleisti kitos dozės ir per 2 savaites pakartotinai įvertinti fosfatų koncentraciją serume nevalgius. Paciento fosfatų koncentracija serume nevalgius turi būti mažesnė už pamatinį amžiaus intervalą, tik tada vėl galima leisti dozę, per pusę mažesnę už ankstesnę dozę, apvalinant kiekį, kaip aprašyta aukščiau.

Dozės keitimas sulaukus 18 metų

1–17 metų vaikai ir paaugliai turi būti gydomi vadovaujantis pirmiau aprašytais dozavimo gairėmis. Sulaukę 18 metų pacientai turi pereiti prie suaugusiųjų dozės ir dozavimo režimo, kaip nurodyta toliau.

Dozavimas XLH sergantiems suaugusiesiems

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiesiems yra 1,0 mg/kg kūno svorio, suapvalinta iki artimiausių 10 mg, iki didžiausios 90 mg dozės, leidžiamos kas 4 savaites.

Pradėjus gydymą burosumabu, fosfatų koncentraciją serume nevalgius pirmąjį gydymo mėnesį reikia matuoti kas 2 savaites, kitus 2 mėnesius – kas 4 savaites, po to pagal poreikį. Po ankstesnės burosumabo dozės fosfatų koncentraciją serume nevalgius reikia matuoti kas 2 savaites. Jeigu fosfatų koncentracija serume patenka į normos intervalo ribas, reikia toliau leisti tą pačią dozę.

Dozės mažinimas

Jeigu fosfatų koncentracija serume yra didesnė už viršutinę normos intervalo ribą, reikia neleisti kitos dozės ir per 2 savaites pakartotinai įvertinti fosfatų koncentraciją serume. Prieš vėl pradėdant paciento gydymą burosumabu, fosfatų koncentracija serume turi būti mažesnė už normalų intervalą. Kai fosfatų koncentracija serume yra mažesnė už normalų intervalą, gydymą galima vėl pradėti, leidžiant per pusę mažesnę už pradinę dozę, ją didinant iki didžiausios 40 mg dozės, leidžiamos kas 4 savaites. Fosfatų koncentraciją serume reikia pakartotinai įvertinti praėjus 2 savaitėms po bet kokio dozės pakeitimo.

Naviko sukelta osteomaliacija (angl. *tumour-induced osteomalacia*, TIO)

Dozavimas TIO sergantiems 1-17 metų vaikams ir paaugliams nustatytas atliekant farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą (žr. 5.2 skyrių).

Dozavimas TIO sergantiems 1-12 metų vaikams

Rekomenduojama pradinė dozė 1-12 metų vaikams yra 0,4 mg/kg kūno svorio, leidžiama kas 2 savaites. Doses reikia suapvalinti iki artimiausių 10 mg. Didžiausia dozė yra 90 mg.

Dozės didinimas

Jeigu fosfatų koncentracija serume yra mažesnė už pamatinį amžiaus intervalą, dozė gali būti palaipsniui didinama. Doses reikia didinti iš pradžių po 0,6 mg/kg, toliau didinant, priklausomai nuo paciento atsako į gydymą, po 0,5 mg/kg (iki didžiausios 2,0 mg/kg dozės), apvalinant kiekį kaip aprašyta pirmiau, iki didžiausios 90 mg dozės, leidžiamos kas 2 savaites. Pakoregavus dozę, fosfatų koncentraciją serume nevalgius reikia matuoti po 2 savaitių. Negalima koreguoti burosumabo dozės dažniau nei kas 4 savaites.

Dozavimas TIO sergantiems 13-17 metų paaugliams

Rekomenduojama pradinė dozė 13-17 metų paaugliams yra 0,3 mg/kg kūno svorio, leidžiama kas 2 savaites. Doses reikia suapvalinti iki artimiausių 10 mg. Didžiausia dozė yra 180 mg.

Dozės didinimas

Jeigu fosfatų koncentracija serume yra mažesnė už pamatinį amžiaus intervalą, dozė gali būti palaipsniui didinama. Doses reikia didinti iš pradžių po 0,3 mg/kg, toliau didinant, priklausomai nuo paciento atsako į gydymą, po 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (dozės didinimas priklauso nuo paciento fosfatų koncentracijos serume atsako į gydymą), apvalinant kiekį kaip aprašyta pirmiau, iki didžiausios 2,0 mg/kg (didžiausios 180 mg dozės), leidžiamos kas 2 savaites. Pakoregavus dozę, fosfatų koncentraciją serume nevalgius reikia matuoti po 2 savaitių. Negalima koreguoti burosumabo dozės dažniau nei kas 4 savaites.

Dozavimas TIO sergantiems 1-17 metų vaikams ir paaugliams

Visiems pacientams vaikams ir paaugliams pradėjus gydymą burosumabu, fosfatų koncentraciją serume nevalgius pirmąjį gydymo mėnesį reikia matuoti kas 2 savaites, kitus 2 mėnesius – kas 4 savaites, po to pagal poreikį. Pakoregavus dozę, fosfatų koncentraciją serume nevalgius taip pat reikia matuoti po 2 savaitių. Jeigu fosfatų koncentracija serume nevalgius įeina į pamatinį amžiaus intervalą, reikia palikti tą pačią dozę.

Dozės mažinimas

Jeigu fosfatų koncentracija serume yra didesnė už pamatinį amžiaus intervalą, reikia neleisti kitos dozės ir po 2 savaitių pakartotinai įvertinti fosfatų koncentraciją serume nevalgius. Kai fosfatų koncentracija serume tampa mažesnė už pamatinį amžiaus intervalą, vėl galima leisti dozę, per pusę mažesnę už ankstesnę dozę, apvalinant kiekį kaip aprašyta pirmiau. Pakoregavus dozę, fosfatų koncentraciją serume nevalgius reikia įvertinti po 2 savaitių. Jeigu vėl pradėjus leisti dozę, ši koncentracija išlieka mažesnė už pamatinį amžiaus intervalą, dozę galima dar koreguoti.

Dozės keitimas sulaukus 18 metų

Sulaukę 18 metų pacientai turi pereiti prie suaugusiųjų dozės ir dozavimo režimo, kaip nurodyta toliau.

Dozavimas TIO sergantiems suaugusiems

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems yra 0,3 mg/kg kūno svorio, suapvalinta iki artimiausių 10 mg, leidžiama kas 4 savaites.

Pradėjus gydymą burosumabu, fosfatų koncentraciją serume nevalgius pirmuosius 3 gydymo mėnesius reikia matuoti praėjus 2 savaitėms po kiekvienos dozės vartojimo, po to pagal poreikį. Jeigu fosfatų koncentracija serume nevalgius įeina į pamatinį intervalą, reikia palikti tą pačią dozę.

Dozės didinimas

Jeigu fosfatų koncentracija serume yra mažesnė už pamatinį intervalą, dozė gali būti palaipsniui didinama. Dozės reikia didinti iš pradžių po 0,3 mg/kg, toliau didinant po 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (dozė priklauso nuo paciento atsako į gydymą), iki didžiausios 2,0 mg/kg (didžiausios 180 mg dozės), leidžiamos kas 4 savaites. Pakoregavus dozę, fosfatų koncentraciją serume nevalgius reikia matuoti po 2 savaitių.

Pacientams, kurių fosfatų koncentracija serume vis tiek yra mažesnė už pamatinį intervalą, nepaisant didžiausios dozės leidimo kas 4 savaites, ankstesnę dozę galima padalyti ir leisti kas 2 savaites, didinant dozę pagal poreikį, kaip aprašyta pirmiau, iki didžiausios 2,0 mg/kg, leidžiamos kas 2 savaites (didžiausios 180 mg dozės).

Dozės mažinimas

Jeigu fosfatų koncentracija serume yra didesnė už pamatinį intervalą, reikia neleisti kitos dozės ir po 2 savaitių pakartotinai įvertinti fosfatų koncentraciją serume nevalgius. Paciento fosfatų koncentracija serume turi būti mažesnė už pamatinį intervalą, tik tada vėl galima leisti burosumabą. Kai paciento fosfatų koncentracija serume yra mažesnė už pamatinį intervalą, gydymą galima vėl pradėti, leidžiant maždaug per pusę mažesnę už ankstesnę dozę, leidžiamą kas 4 savaites. Fosfatų koncentraciją serume reikia pakartotinai įvertinti praėjus 2 savaitėms po bet kokio dozės pakeitimo.

Jeigu vėl pradėjus leisti dozę, ši koncentracija išlieka mažesnė už pamatinį intervalą, dozę galima dar koreguoti.

Vaistinio preparato vartojimo nutraukimas TIO sergantiems vaikams ir suaugusiems pacientams

Jeigu pacientui taikomas esamo naviko gydymas (t. y., chirurginis pašalinimas arba radioterapija), gydymą burosumabu reikia nutraukti.

Užbaigus esamo naviko gydymą, prieš vėl pradedant gydymą burosumabu, reikia pakartotinai įvertinti fosfatų koncentraciją serume. Jeigu fosfatų koncentracija serume išlieka mažesnė už apatinę normalaus pamatinio intervalo ribą, reikia vėl pradėti gydymą burosumabu, skiriant pacientui paskirtą pradinę dozę. Laikytis pirmiau pateiktų dozės koregavimo rekomendacijų, kad fosfatų koncentracija serume išliktų normalaus pamatinio amžiaus intervalo ribose.

Visiems TIO sergantiems pacientams gydymą reikia visiškai nutraukti, jeigu gydančio gydytojo nuomone, reikšmingo pagerėjusio atsako pagal biocheminius arba klinikinius žymenis nenustatyta, nors leidžiama didžiausia dozė.

Visi pacientai

Ektopinės mineralizacijos rizikai sumažinti rekomenduojama, kad fosfatų koncentracija serume nevalgius būtų normalaus standartinio amžiaus intervalo apatinėse ribose (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė

Jei to reikia dėl praktinių priežasčių, gydymas gali būti skiriamas 3 dienas iki arba po paskirtos gydymo datos. Jeigu pacientas praleido dozę, reikia vėl kiek galima greičiau suleisti paskirtą burosumabo dozę.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Burosumabo tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Burosumabo negalima skirti pacientams, sergantiems sunkia arba galutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Su X chromosoma susijusi hipofosfatemija (XLH)

Burosumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei vienerių metų XLH sergantiems vaikams klinikiniais tyrimais neištirti.

Naviko sukelta osteomaliacija (TIO)

Burosumabo saugumas ir veiksmingumas TIO sergantiems vaikams klinikiniais tyrimais neištirti.

Pagyvenę pacientai

Duomenų apie vyresnius nei 65 metų pacientus yra nedaug.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Burosumabą reikia leisti į žastą, pilvą, sėdmenis arba šlaunis.

Didžiausias vaistinio preparato tūris vienoje injekcijos vietoje yra 1,5 ml. Jeigu tam tikrą dozavimo dieną reikia suleisti didesnę nei 1,5 ml dozę, reikia padalyti bendrą vaistinio preparato tūrį ir leisti dviejose ar daugiau skirtingų injekcijos vietų. Reikia keisti injekcijos vietas ir atidžiai stebėti, ar nėra galimų reakcijų požymių (žr. 4.4 skyrių).

Burosumabo ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Kai kurie pacientai vaistinį preparatą gali susileisti patys arba jį gali suleisti slaugytojas, naudojant flakoną ir (arba) užpildytą švirkštą. Kai nebebus tikėtinas nedelsiamas dozės koregavimas, suleisti vaistinį preparatą gali asmuo, kuris buvo tinkamai išmokytas leidimo technikos. Pradėjus vartoti vaistinį preparatą arba pakoregavus jo dozę, pirmąją dozę patiems susileisti reikia prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Pagal poreikį ir kaip nurodyta toliau, reikalinga tolesnė klinikinė paciento stebėsena, įskaitant fosfatų koncentracijos stebėseną. Pakuotės lapelio pabaigoje pateikiama pacientui skirta išsami „Vartojimo instrukcija“.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su geriamuoju fosfatu, aktyvaus vitamino D analogais (žr. 4.5 skyrių).

Dėl hiperfosfatemijos rizikos fosfatų koncentracija serume nevalgius yra didesnė už normalų pamatinį amžiaus intervalą (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento dokumentuose reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Ektopinė mineralizacija

XLH (su X chromosoma susijusia hipofosfatemija) sergantiems pacientams, gydomiems geriamuoju fosfatu ir aktyvaus vitamino D analogais, nustatyta ektopinė mineralizacija, pasireiškianti nefrokalcinoze; šių vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 1 savaitei iki gydymo burosumabu pradžios (žr. 4.2 skyrių).

Nefrokalcinozės požymius ir simptomus rekomenduojama stebėti, pvz., atliekant ultragarsinį inkstų tyrimą, gydymo pradžioje ir kas 6 mėnesius pirmuosius 12 gydymo mėnesių bei po to kasmet. Rekomenduojama stebėti šarminės fosfatazės, kalcio, paratiroidinio hormono (PTH) ir kreatinino koncentraciją plazmoje kas 6 mėnesius (kas 3 mėnesius 1–2 metų vaikams) arba pagal indikacijas.

Rekomenduojama stebėti kalcio ir fosfato koncentraciją šlapime kas 3 mėnesius.

Hiperfosfatemija

Dėl hiperfosfatemijos rizikos reikia stebėti fosfatų koncentraciją serume nevalgius. Ektopinės mineralizacijos rizikai sumažinti rekomenduojama, kad fosfatų koncentracija serume nevalgius būtų normalaus pamatinio amžiaus intervalo apatinėse ribose. Gali reikėti nutraukti vaisto vartojimą ir (arba) sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių). Rekomenduojama periodiškai matuoti fosfatų koncentraciją serume po valgio.

Kad būtų išvengta hiperfosfatemijos, pacientams, kuriems yra naviko sukelta osteomaliacija ir kuriems taikomas esamo naviko gydymas, gydymą burosumabu reikia nutraukti. Gydymą burosumabu reikia vėl pradėti tik tuomet, jeigu fosfatų koncentracija paciento serume išlieka mažesnė už normalaus pamatinio intervalo apatinę ribą (žr. 4.2 skyrių).

Paratiroidinio hormono koncentracija serume

Gydymo burosumabu metu kai kuriems XLH sergantiems pacientams nustatyta padidėjusi paratiroidinio hormono koncentracija serume. Rekomenduojama periodiškai matuoti paratiroidinio hormono koncentraciją serume.

Reakcijos injekcijos vietoje

Burosumabo leidimas gali sukelti vietines reakcijas injekcijos vietose. Pacientams, kuriems pasireiškė sunkių reakcijų injekcijos vietose, reikia nutraukti vartojimą (žr. 4.8 skyrių) ir taikyti atitinkamą medicininį gydymą.

Padidėjęs jautrumas

Jei pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, reikia nedelsiant nutraukti gydymą burosumabu ir pradėti atitinkamą medicininį gydymą.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

CRYSVITA injekcinis tirpalas flakonuose

Kiekviename šio vaisto flakone yra 45,91 mg sorbitolio, tai atitinka 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 15,30 mg sorbitolio, tai atitinka 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 30,61 mg sorbitolio, tai atitinka 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 45,91 mg sorbitolio, tai atitinka 45,91 mg/ml.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartoti burosumabą kartu su geriamuoju fosfatu ir aktyvaus vitamino D analogais negalima, nes tai gali padidinti hiperfosfatemijos ir hiperkalcemijos riziką (žr. 4.3 skyrių).

Burosumabą kartu su kalcimimetiniais vaistiniais preparatais (t. y., preparatais, kurie imituoja kalcio poveikį audiniams aktyvinant kalcio receptorių) reikia vartoti atsargiai. Šių vaistinių preparatų vartojimas kartu klinikiniais tyrimais neištirtas, jis gali pasunkinti hipokalcemiją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie burosumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Burosumabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar burosumabas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo burosumabu.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų apie burosumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Specifinių burosumabo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Burosumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus burosumabą, gali pasireikšti galvos svaigimas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios (> 10 %) klinikinių tyrimų metu iki 64 savaičių gydytiems XLH sergantiems vaikams nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, remiantis užbaigtais ilgalaikiais tyrimais, kurių metu burosumabo ekspozicija buvo 214 savaitės (kintamas ekspozicijos laikas saugumo populiacijai), buvo kosulys (55 %), reakcijos injekcijos vietoje (54 %), karščiavimas (50 %), galvos skausmas (48 %), vėmimas (46 %), skausmas galūnėse (42 %), danties abscesas (40 %), sumažėjęs vitamino D kiekis (28 %), viduriavimas (27 %), pykinimas (21 %), išbėrimas (20 %), vidurių užkietėjimas (12 %) ir dantų ėduonis (11 %).

Dažniausios (> 10 %) klinikinių tyrimų metu XLH sergantiems suaugusiems arba TIO sergantiems suaugusiems, remiantis baigtais ilgalaikiais tyrimais, kurių metu didžiausia burosumabo ekspozicija buvo iki 300 savaičių (kintamas ekspozicijos laikotarpis visai saugumo populiacijai), nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo nugaros skausmas (30 %), reakcija injekcijos vietoje (29 %), galvos skausmas (28 %), danties infekcija (28 %), sumažėjęs vitamino D kiekis (28 %), raumenų spazmai (18 %), neramių kojų sindromas (16 %), galvos svaigimas (16 %) ir vidurių užkietėjimas (13 %) (žr. 4.4 skyrių ir „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“ toliau).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis nurodytas 1 lentelėje (XLH sergantiems pacientams vaikams) ir 2 lentelėje (XLH ir TIO sergantiems suaugusiems pacientams).

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas, kurios apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos XLH sergantiems 1-17 metų vaikams klinikiniais tyrimais (N = 120) ir vaistiniam preparatui esant rinkoje

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	labai dažnas	Danties abscesas ¹
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	labai dažnas	Kosulys ²
Nervų sistemos sutrikimai	labai dažnas	Galvos skausmas
	labai dažnas	Galvos svaigimas ³
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažnas	Vėmimas Pykinimas Viduriavimas Vidurių užkietėjimas Dantų ėduonis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	labai dažnas	Išbėrimas ⁴
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	labai dažnas	Raumenų skausmas
		Skausmas galūnėse
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	labai dažnas	Reakcija injekcijos vietoje ⁵ Karščiavimas
Tyrimai	labai dažnas	Sumažėjęs vitamino D kiekis ⁶
	dažnis nežinomas	Padidėjusi fosforo koncentracija kraujyje ⁷

¹Danties abscesas: *danties abscesas, danties infekcija ir danties skausmas*

²Kosulys: *kosulys ir produktyvus kosulys*

³Galvos svaigimas: *galvos svaigimas ir svaigulys*

⁴Išbėrimas: *išbėrimas, eriteminis išbėrimas, generalizuotas išbėrimas, niežintis išbėrimas, makulopapulinis ir pustulinis išbėrimas*

⁵Reakcija injekcijos vietoje: *reakcija injekcijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, niežėjimas injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, išbėrimas injekcijos vietoje, mėlynės injekcijos vietoje, pakitusi spalva injekcijos vietoje, diskomfortas injekcijos vietoje, hematoma injekcijos vietoje, hemoragija injekcijos vietoje, sukietėjimas injekcijos vietoje, dėmelė injekcijos vietoje ir dilgėlinė injekcijos vietoje*

⁶Sumažėjęs vitamino D kiekis: *vitamino D stoka, sumažėjęs 25-hidroksicholekalciferolio kiekis kraujyje, sumažėjęs vitamino D kiekis*

⁷Padidėjusi fosforo koncentracija kraujyje: *padidėjusi fosforo koncentracija kraujyje ir hiperfosfatemija*

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikiniais tyrimais suaugusiems (N = 203), sergantiems XLH (N = 176) ir TIO (N = 27)

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Danties infekcija ¹
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas ²
	Labai dažnas	Galvos svaigimas
	Labai dažnas	Neramių kojų sindromas
	Labai dažnas	Vidurių užkietėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas ³
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Nugaros skausmas
	Labai dažnas	Raumenų spazmai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Reakcija injekcijos vietoje ⁴
Tyrimai	Labai dažnas	Sumažėjęs vitamino D kiekis ⁵
	Dažnas	Padidėjusi fosforo koncentracija kraujyje ⁶

¹Danties infekcija: *danties abscesas, danties infekcija ir danties skausmas*

²Galvos skausmas: *galvos skausmas ir galvos diskomfortas*

³Išbėrimas: *išbėrimas, papulinis išbėrimas ir eriteminis išbėrimas*

⁴Reakcija injekcijos vietoje: *reakcija injekcijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, niežėjimas injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, išbėrimas injekcijos vietoje, kraujosruva injekcijos vietoje, pakitusi spalva injekcijos vietoje, diskomfortas injekcijos vietoje, hematoma injekcijos vietoje, hemoragija injekcijos vietoje, sukietėjimas injekcijos vietoje, dėmelė injekcijos vietoje, dilgėlinė injekcijos vietoje, padidėjęs jautrumas injekcijos vietoje ir uždegimas injekcijos vietoje*

⁵Sumažėjęs vitamino D kiekis: *vitamino D stoka, sumažėjęs 25-hidroksicholekalciferolio kiekis kraujyje, sumažėjęs vitamino D kiekis*

⁶Padidėjusi fosforo koncentracija kraujyje: *padidėjusi fosforo koncentracija kraujyje ir hiperfosfatemija*

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Reakcijos injekcijos vietoje

XLH sergantys pacientai vaikai

Injekcijos vietoje pasireiškė vietinės reakcijos (pvz., dilgėlinė injekcijos vietoje, eritema, išbėrimas, patinimas, kraujosruvos, skausmas, niežėjimas ir hematoma). Vaikų tyrimų metu maždaug 54 % pacientų pasireiškė reakcija injekcijos vietoje, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis. Reakcijos injekcijos vietoje paprastai buvo lengvos, pasireiškė per 1 dieną nuo vaistinio preparato vartojimo, dažniausiai truko 1–3 dienas, nereikalavo gydymo ir beveik visais atvejais praėjo.

XLH arba TIO sergantys suaugę pacientai

Reakcijos injekcijos vietoje paprastai buvo lengvos, nereikalavo gydymo ir beveik visais atvejais praėjo.

XLH sergantiems pacientams tyrimo UX023-CL303 placebo kontroliuojamo gydymo laikotarpiu reakcijų injekcijos vietoje dažnis buvo 12 % tiek burosomabo, tiek placebo grupėse (reakcija injekcijos vietoje, eritema, išbėrimas, kraujosruvos, skausmas, niežėjimas ir hematoma).

TIO sergantiems pacientams reakcijų injekcijos vietoje dažnis, remiantis baigtų ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenimis, buvo 22 % (reakcija injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje ir patinimas injekcijos vietoje).

Padidėjęs jautrumas

XLH sergantys pacientai vaikai

Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., reakcijos injekcijos vietoje, išbėrimas, dilgėlinė, veido patinimas, dermatitas ir kt.) pasireiškė 39 % vaikų, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis. Visos praneštos reakcijos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

XLH arba TIO sergantys suaugę pacientai

Padidėjusio jautrumo reakcijos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

XLH sergantiems pacientams tyrimo UX023-CL303 placebo kontroliuojamo gydymo laikotarpiu potencialių padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis buvo panašus (6 %) burosumą ir placebo vartojusiems suaugusiems.

TIO sergantiems pacientams padidėjusio jautrumo reakcijų (išbėrimo, vaistinio preparato sukulto išbėrimo ir padidėjusio jautrumo) dažnis, remiantis baigtų ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenimis, buvo 30 %.

Sumažėjęs vitamino D kiekis

XLH sergantys pacientai vaikai

Pradėjus gydymą burosumabu, maždaug 8 % vaikų pastebėtas sumažėjęs 25 hidroksi-vitamino D kiekis serume, galbūt dėl padidėjusios konvertacijos į aktyvų 1,25 dihidroksi-vitaminą D. Papildžius gydymą neaktyviu vitaminu D, pavyko atkurti normalų kiekį kraujo plazmoje.

Hiperfosfatemija

XLH arba TIO sergantys suaugę pacientai

XLH sergantiems pacientams tyrimo UX023-CL303 placebo kontroliuojamo gydymo laikotarpiu burosumabo grupėje 9 tiriamiesiems (13,2 %) bent kartą buvo didelė fosfatų koncentracija serume; 5 iš šių 9 tiriamųjų reikėjo sumažinti protokole nurodytą dozę. Pradėjus burosumabo vartojimą atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu, 8 tiriamiesiems (12,1 %) placebo → burosumabo grupėje buvo didelė fosfatų koncentracija serume. Keturiems iš šių 8 tiriamųjų reikėjo sumažinti protokole nustatytą dozę. Dėl tebesitęsiančios hiperfosfatemijos vienam pacientui (1 %) prireikė dozę sumažinti antrą kartą. TIO sergantiems pacientams, remiantis baigtų ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenimis, 11 % pacientų pasireiškė hiperfosfatemijos reiškiniai, kurie praėjo sumažinus dozę.

Neramių kojų sindromas

XLH arba TIO sergantys suaugę pacientai

XLH sergantiems pacientams tyrimo UX023-CL303 placebo kontroliuojamo gydymo laikotarpiu maždaug 12 % burosumabo grupėje ir 8 % placebo grupėje pasunkėjo pradinio įvertinimo metu buvęs neramių kojų sindromas arba naujai atsirado lengvas arba vidutinio sunkumo neramių kojų sindromas. TIO sergantiems pacientams, remiantis baigtų ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenimis, 11 % pacientų pasireiškė lengvo arba vidutinio sunkumo neramių kojų sindromo reiškiniai.

Imunogeniškumas

XLH sergantys pacientai vaikai

Iš viso antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV) burosumą aptikta 10 % burosumabu gydytų vaikų, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis. Neutralizuojančių APV dažnis vaikams buvo 3 %. Šie duomenys nebuvo susiję su burosumabo sukeltais nepageidaujamais reiškiniais, veiksmingumo pradimu ar farmakokinetikos pokyčiais.

XLH ir TIO sergantys suaugę pacientai

Remiantis baigtų ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenimis, XLH arba TIO sergančių suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV) burosumą aptikta 15 % pacientų. Neutralizuojančių APV nenustatyta nė vienam iš šių pacientų. Šie duomenys nebuvo susiję su

burosumabo sukeltais nepageidaujamais reiškiniais, veiksmingumo praradimu ar farmakokinetikos pokyčiais.

Nepageidaujamos reakcijos TIO sergantiems pacientams vaikams

Duomenų apie TIO sergančius vaikus nėra (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Burosumabo perdozavimo patirties nėra. Burosumabas buvo leidžiamas vaikų XLH klinikinių tyrimų metu ir dozę ribojančio toksinio poveikio nenustatyta, skiriant iki 2,0 mg/kg kūno svorio dozes arba didžiausią 90 mg dozę kas dvi savaites. Suaugusiųjų XLH klinikinių tyrimų metu dozę ribojančio toksinio poveikio nenustatyta skiriant iki 1,0 mg/kg dozes arba didžiausią bendrąją 128 mg dozę kas 4 savaites. Suaugusiųjų TIO klinikinių tyrimų metu dozę ribojančio toksinio poveikio nenustatyta skiriant iki 2,0 mg/kg dozes arba didžiausią bendrąją 184 mg dozę kas 4 savaites.

Gydymas

Perdozavimo atveju rekomenduojama nustoti vartoti burosumabą ir stebėti biocheminį atsaką.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai kaulų ligoms gydyti, kiti vaistai, veikiantys kaulų struktūrą ir mineralizaciją, ATC kodas – M05BX05.

Veikimo mechanizmas

Burosumabas yra rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas (IgG1), kuris jungiasi su fibroblastų augimo faktoriumi 23 (FGF23) ir slopina jo aktyvumą. Slopindamas FGF23 aktyvumą, burosumabas kanalėliuose didina fosfato reabsorbciją iš inkstų ir didina 1,25 dihidroksi-vitamino D koncentraciją serume.

Klinikinis veiksmingumas XLH sergantiems vaikams

Tyrimas UX023-CL301

Vaikų tyrimo UX023-CL301 metu 61 pacientas nuo 1 iki 12 metų (56 % mergaičių; 44 % berniukų, amžius skiriant pirmąją dozę: vidurkis (SN): 6,3 (3,31) metų) buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti į burosumabo (n = 29) arba aktyvios kontrolės grupę (n = 32; geriamasis fosfatas ir aktyvus vitaminas D). Įtraukiant į tyrimą, visi pacientai turėjo būti ne mažiau kaip 6 mėnesius gydyti geriamuoju fosfatu ir aktyviu vitaminu D. Visiems pacientams buvo kaulų ligos dėl XLH (rachito sunkumo balas ≥ 2) požymių rentgenogramoje. Pradinė burosumabo dozė buvo 0,8 mg/kg kas 2 savaites, ji buvo padidinama iki 1,2 mg/kg, jei atsakas buvo nepakankamas, vertinant pagal fosfatų koncentraciją serume nevalgius. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti į aktyvios kontrolės grupę, vartojo kelias geriamojo fosfato ir aktyvaus vitamino D dozes per parą.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo rachito sunkumo pokytis 40 savaitę, vertinant pagal radiografinio bendro pokyčio vaizdą (angl. *Radiographic Global Impression of change*, RGI-C) balą, lyginant burosumabo ir aktyvios kontrolės grupes.

RGI-C yra santykinio vertinimo skalė, kuria lyginamas paciento rachitas prieš gydymą ir po jo, naudojant 7 taškų rangų skalę tų pačių anomalijų, įvertintų RSB (kaip aprašyta toliau), pokyčiui įvertinti. Balai siekia nuo -3 (rodo stiprų rachito pasunkėjimą) iki +3 (rodo visišką pasveikimą nuo rachito).

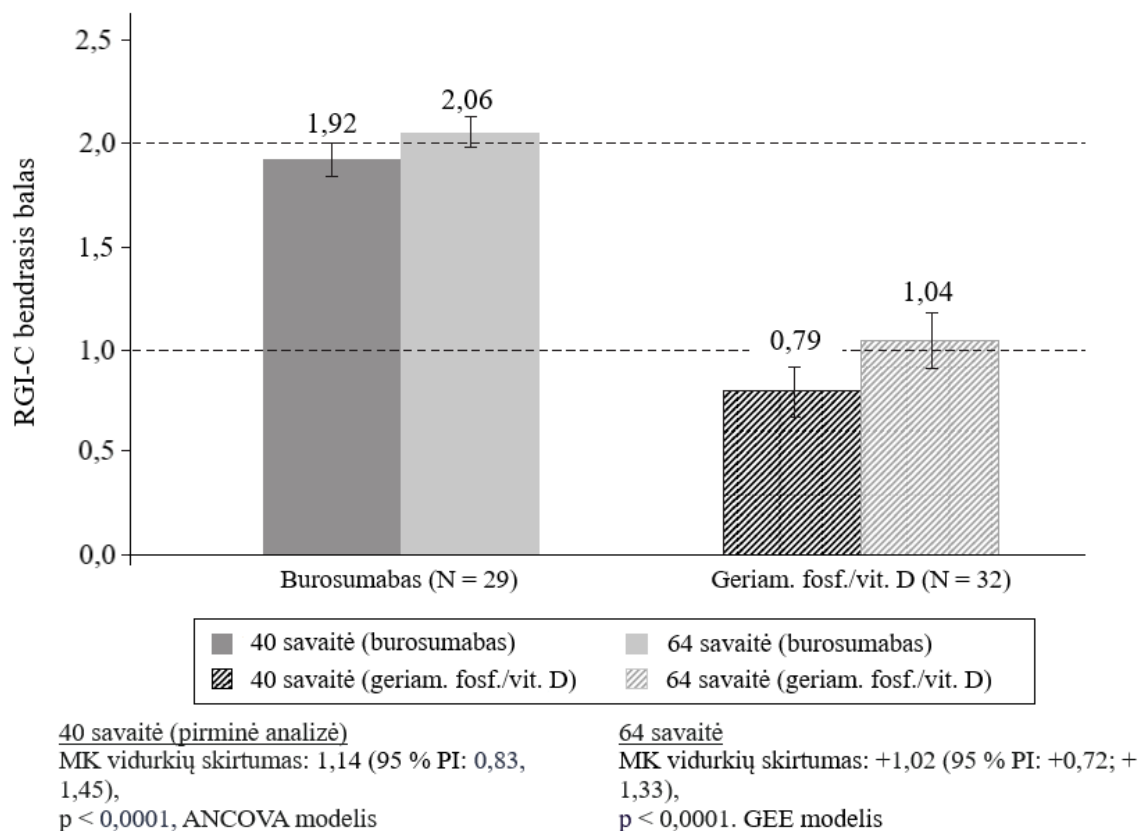
Vaikų rachito sunkumas buvo vertinamas naudojant RSB, radiografinį vertinimo balais metodą, remiantis metafizių dilimu, įgaubtumu ir pažeistų augimo plokštelių dalimi. Tyrimo UX023-CL301 metu RSB buvo vertinamas naudojant apibrėžtą skalę, tiriant specifines anomalijas riešuose ir keliuose.

Visi pacientai (n = 61) užbaigė mažiausiai 64 savaičių atsitiktinių imčių gydymo laikotarpį. Nė vienam pacientui dozė nebuvo sumažinta, o 8 (28 %) burosumabu gydytų pacientų dozė buvo padidinta iki 1,2 mg/kg. Iš viso 51 pacientas buvo įtrauktas į tęstinio gydymo laikotarpį, 26 pacientai – į aktyvios kontrolės → burosumabo grupę ir 25 pacientai – į burosumabo → burosumabo grupę, jie buvo gydomi burosumabu ne ilgiau kaip 124 savaites.

Pirminiai veiksmingumo rezultatai

Lyginant su aktyvia kontrole, gydant burosumabu 40 savaitę pastebėtas geresnis rachito gijimas, šis poveikis išliko 64 savaitę, kaip parodyta 1 pav. Šie rezultatai išliko 88 savaites (n = 21).

1 pav. RGI-C bendrasis balas (vidurkis ± SK) – pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis 40 bei 60 savaitėmis (visos analizės populiacija)



Antriniai veiksmingumo rezultatai

Pagrindiniai antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai 40 ir 64 savaites pateikiami 3 lentelėje. Šie rezultatai išliko 88 savaites (n = 21).

3 lentelė. Antriniai veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai

Vertinamoji baigtis	Savaitė	Aktyvi kontrolė MK metodu nustatyti vidurkiai (SK)	Burosumabas MK metodu nustatyti vidurkiai (SK)	Skirtumas (burosumabas – aktyvi kontrolė)
Apatinių galūnių deformacija; vertinant pagal RGI-C (GEE modelis)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95 % PI: 0,07, 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95 % PI: +0,57, +1,37] p < 0,0001
Ūgis; Z balas	Pradinis įvertinimas	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95 % PI: 0,01, 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95 % PI: 0,00, 0,29] p = 0,0490
Rachito sunkumas, RSB bendrasis balas	Pradinis įvertinimas	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95 % PI: -1,74, -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95 % PI: -1,59, -0,83] p < 0,0001
Šarminės fosfatazės aktyvumas serume (V/l)	Pradinis įvertinimas	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95 % PI: -138, -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95 % PI: -192, -102] p < 0,0001
6 minučių ėjimo testas (m)	Pradinis įvertinimas	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95 % PI: -0,3, 87] p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95 % PI: 2, 89] p = 0,0399

a: pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 40 savaitės pagal ANCOVA modelį.

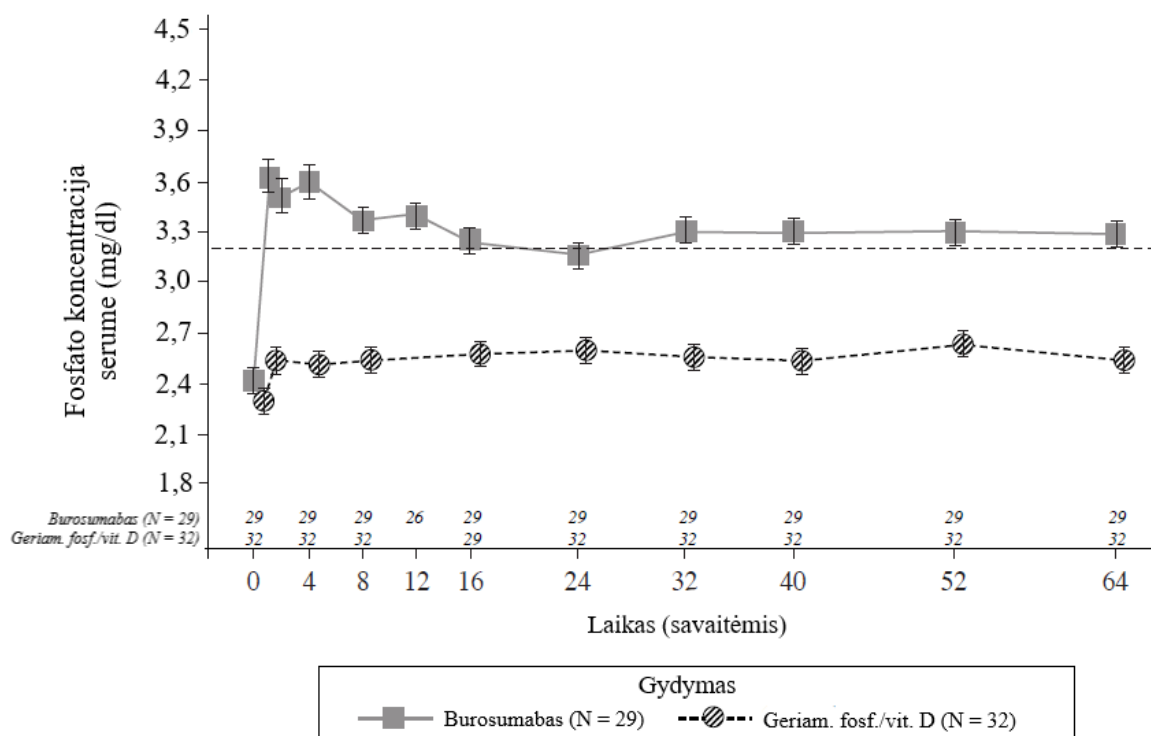
b: pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 64 savaitės pagal GEE modelį.

Fosfato koncentracija serume

Kiekvieno tyrimo apsilankymo metu, kai buvo vertinama fosfato koncentracija serume abiejose grupėse, palyginti su pradiniu įvertinimu, fosfato koncentracija serume buvo didesnė burosumabo grupėje, palyginti su aktyvios kontrolės grupe ($p < 0,0001$; GEE modelis) (2 pav.).

2 pav. Fosfato koncentracija serume ir pokytis nuo pradinio įvertinimo (mg/dl) (vidurkis $\pm$ SK) pagal gydymo grupę (PD analizės populiacija)

Pastaba: punktyrinė linija paveikslėlyje rodo normalaus fosfato koncentracijos serume pamatinio intervalo apatinę ribą, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l).



Tęstinio gydymo laikotarpiu (66-140 savaitėmis), taikant ilgalaikį gydymą burosumabu abiejose grupėse (burosumabo $\rightarrow$ burosumabo [$n = 25$] ir aktyvios kontrolės $\rightarrow$ burosumabo [$n = 26$]), šie rezultatai išliko.

Tyrimas UX023-CL201

Vaikų tyrimo UX023-CL201 metu 52 vaikai nuo 5 iki 12 metų (vidurkis 8,5 metų; SN 1,87), sergantys XLH, buvo gydomi pradinį 64 savaičių laikotarpį, leidžiant vaistinį preparatą kas dvi savaites (Q2W) arba kas keturias savaites (Q4W). Po to buvo du tęstiniai laikotarpiai, kai visiems pacientams vaistinis preparatas buvo leidžiamas Q2W; pirmasis laikotarpis truko iki 96 savaičių (iš viso 160 savaičių), tolesnis laikotarpis truko iki 56 savaičių saugumo analizei atlikti.

Beveik visiems pacientams pradinio įvertinimo metu nustatyta radiografinių rachito požymių ir prieš tai jie buvo gydomi geriamuoju fosfatu ir vitamino D analogais vidutiniškai (SN) 7 (2,4) metus. Šis tradicinis gydymas buvo nutrauktas likus 2–4 savaitėms iki gydymo burosumabu pradžios.

Burosumabo dozė buvo koreguojama iki 3,50-5,02 mg/dl (1,13-1,62 mmol/l) fosfato koncentracijos serume nevalgius. Pirmąsias 64 savaites 26 iš 52 pacientų buvo leidžiama burosumabo Q4W.

Dvidešimt šešiams iš 52 pacientų buvo leidžiama vidutinė (min., maks.) 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) ir 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg burosumabo dozė Q2W atitinkamai 16, 40 bei 64 savaitėmis, iki didžiausios 2,0 mg/kg dozės.

Burosumabas padidino fosfato koncentraciją serume ir padidino didžiausią fosfato reabsorbciją kanalėliuose (angl. *maximal tubular reabsorption*, TmP) / glomerulų filtracijos greitį (angl. *glomerular filtration rate*, GFR). Grupėje, kuriai burosumabas buvo leidžiamas Q2W, vidutinė (SN) fosfato koncentracija serume padidėjo nuo 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l pradinio įvertinimo metu) iki 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l 40 savaitę ir išliko 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l) iki 64 savaitės. Padidėjusi fosfato koncentracija serume išliko iki 160 savaitės (n = 52).

Šarminės fosfatazės aktyvumas

Pradinio įvertinimo metu vidutinis (SN) bendras šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas serume buvo 459 (105) V/l, 64 savaitę sumažėjo iki 369 (76) V/l (-19,6 %, p < 0,0001), abiejų dozių grupėse sumažėjimas buvo panašus. Apskritai sumažėjęs ŠF aktyvumas serume išliko iki 160 savaitės.

Kaulinio audinio šarminės fosfatazės kiekis serume (KAŠFKS) buvo 165 (52) µg/l [vidutinis (SN)] pradinio įvertinimo metu ir 115 (31) µg/l 64 savaitę (vidutinis pokytis: -28,5 %), abiejų dozių grupėse sumažėjimas buvo panašus. Apskritai sumažėjęs KAŠFKS aktyvumas serume išliko iki 160 savaitės.

Tyrimo UX023-CL201 metu vaikų rachito sunkumas buvo vertinamas naudojant RSB, kaip aprašyta aukščiau, jis buvo vertinamas naudojant apibrėžtą skalę, tiriant specifines anomalijas riešuose ir keliuose. Kaip RSB vertinimo papildymas buvo naudojama RGI-C vertinimo skalė. Rezultatai apibendrinami 4 lentelėje.

4 lentelė. Rachito atsakas 5–12 metų vaikams, gydomiems burosumabu tyrimo UX023-CL201 metu

Vertinamoji baigtis	Gydymo burosumabu trukmė (savaitė)	Poveikio dydis	
		Q2W (N = 26)	Q4W (N = 26)
RSB bendrasis balas Pradinis vidurkis (SN) Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodu nustatytų bendrojo balo vidutinių verčių pokytis (standartinė paklaida, SE) ^a nuo pradinio įvertinimo (sumažėjęs RSB balas rodo sumažėjusį rachito sunkumą)	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)
RGI-C bendrasis balas MK metodu nustatytas vidutinis balas (SE) ^a (teigiama vertė rodo sveikimą)	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) MK metodu nustatytų vidutinių verčių ir p verčių įverčiai gauti atlikus pradinio įvertinimo RSB, apsilankymų ir režimo bei jo sąveikos bendrojo vertinamojo lyginimo modelio apskaitą.

Tyrimas UX023-CL205

Vaikų tyrimo UX023-CL205 metu burosumabas buvo vertinamas 13 XLH sergančių pacientų nuo 1 iki 4 metų (vidutinė vertė 2,9 metų; SN 1,1) 64 savaitių gydymo laikotarpiu. Dvylika pacientų toliau buvo gydomi burosumabu dar 96 savaites tęstinio gydymo laikotarpiu, ne ilgiau kaip 160 savaitių. Visiems pacientams pradinio įvertinimo metu nustatyta radiografinių rachito požymių, prieš tai 12 pacientų buvo gydomi geriamuoju fosfatu ir vitamino D analogais vidutiniškai (SN) 16,7 (14,4) mėnesio. Šis tradicinis gydymas buvo nutrauktas likus 2–6 savaitėms iki gydymo burosumabu pradžios. Pacientams buvo leidžiama 0,8 mg/kg burosumabo dozė kas dvi savaites.

Vidutinė (SN) fosfato koncentracija serume nevalgius padidėjo nuo 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) pradinio įvertinimo metu iki 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) 40 savaitę, šis padidėjimas išliko iki 160 savaitės.

Šarminės fosfatazės aktyvumas serume

Pradinio įvertinimo metu vidutinis (SN) bendras šarminės fosfatazės aktyvumas serume buvo 549 (193,8) V/l, 40 savaitę sumažėjo iki 335 (87,6) V/l (vidutinis pokytis: -36,3 %). Sumažėjęs bendras šarminės fosfatazės aktyvumas serume išliko taikant ilgalaikį gydymą iki 160 savaitės.

Rachito sunkumo balas (RSB)

Vidutinis bendras RSB pagerėjo nuo 2,92 (1,367) pradinio įvertinimo metu iki 1,19 (0,522) 40 savaitę, tai atitinka -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$) MK metodu nustatytų vidutinių verčių (SE) pokytį nuo pradinio įvertinimo. RSB išliko iki 64, 112 ir 160 savaitės.

Radiografinis bendras pokyčio vaizdas (angl. Radiographic Global Impression of Change, RGI-C)

Po 40 gydymo burosumabu savaitių MK metodu nustatytų vidutinių verčių (SE) RGI-C bendrasis balas buvo +2,21 (0,071) visiems 13 pacientų ($p < 0,0001$), tai rodo sveikimą nuo rachito. Visi 13 pacientų buvo laikomi reagavusiais į gydymą pagal RGI-C pacientais, nes jų bendrasis balas pagal RGI-C buvo $\geq +2,0$. RGI-C bendrasis balas išliko iki 64, 112 ir 160 savaitės.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti burosumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis su X chromosoma susijusios hipofosfatemijos indikacijai. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Klinikinis veiksmingumas XLH sergantiems suaugusiesiems

Tyrimas UX023-CL303

Tyrimas UX023-CL303 yra atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 134 suaugę pacientai, sergantys XLH. Tyrimą sudarė 24 savaičių placebo kontroliuojamas gydymo etapas, po kurio sekė 24 savaičių atvirojo gydymo laikotarpis, kurio metu visiems pacientams buvo leidžiamas burosumabas. Tyrimo metu nebuvo leidžiama vartoti geriamojo fosfato ir aktyvaus vitamino D analogų. Buvo suleidžiama 1 mg/kg burosumabo dozė kas 4 savaites. Pirminė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo fosfatų koncentracijos serume normalizacija per 24 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo stipriausias skausmas, išmatuotas pagal trumpo skausmo įvertinimo klausimyno (angl. *Brief Pain Inventory*, BPI) skalę, ir sąstingis bei fizinė funkcija, išmatuoti pagal WOMAC (Vakarų Ontarijo ir McMaster universitetų osteoartrito) indeksą. Žvalgomosios vertinamosios baigtys apėmė lūžių ir pseudolūžių sugijimą, entofopatiją, 6 minučių vaikščiojimo testą, skausmo poveikį pagal BPI, stipriausią nuovargį pagal trumpą nuovargio įvertinimo klausimyną (angl. *Brief Fatigue Inventory*, BFI) ir bendrą nuovargio balą pagal BFI.

Įtraukimo į tyrimą metu vidutinis pacientų amžius buvo 40 metų (nuo 19 iki 66 metų) ir 35 % tyrimo dalyvių buvo vyrai. 66 pacientai buvo atsitiktine tvarka paskirti į gydymo placebo grupę, o 68 – į gydymo burosumabu grupę; pradinio įvertinimo metu vidutinė (SN) fosfatų koncentracija serume buvo atitinkamai 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] ir 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] atitinkamai placebo ir burosumabo grupėse).

Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties atžvilgiu didesnę dalis burosumabu gydytų pacientų per 24 savaites pasiekė didesnę už apatinę normos ribą (ANR) vidutinę fosfatų koncentraciją serume, palyginti su placebo grupe (5 lentelė ir 3 pav.).

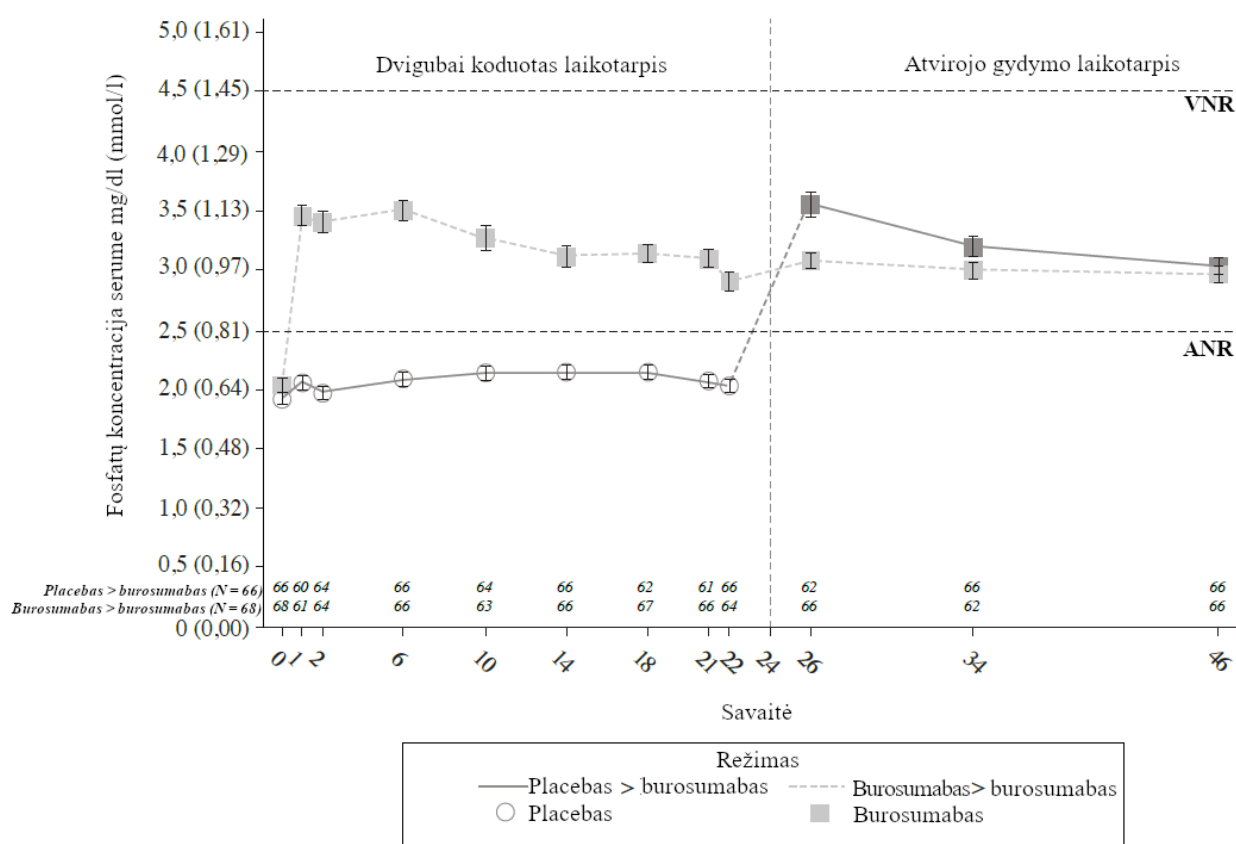
5 lentelė. Suaugusių pacientų, pasiekusių didesnę už ANR vidutinę fosfatų koncentraciją serume intervalo tarp dozių vartojimo viduryje tyrime UX023-CL303 (dvigubai koduotas laikotarpis)

	Placebas (N = 66)	Burosumabas (N = 68)
Pasiekta vidutinė fosfatų koncentracija serume > ANR intervalų tarp dozių vartojimo viduryje per 24–n savaites (%)	7,6 % (5 iš 66)	94,1 % (64 iš 68)
95 % PI	(3,3; 16,5)	(85,8, 97,7)
p vertė ^a		< 0,0001

95 % PI apskaičiuoti naudojant Vilsono balų metodą.

^a P vertė paimta iš Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) tyrimų, siekiant nustatyti ryšį tarp pirminės vertinamosios baigties ir gydymo grupės, atsižvelgiant į atsitiktinių imčių stratifikacijas.

3 pav. Vidutinės (± SN) fosfatų koncentracijos serume (mg/dl [mmol/l])



Fosfatų koncentracijos serume normos intervalo ANR – apatinė normos riba; VNR – viršutinė normos riba

Paciento praneštas skausmas, fizinė funkcija ir sąstingis

Pokyčiai nuo pradinio įvertinimo 24 savaitę parodė didesnę burosumabo, palyginti su placebo, skirtumą paciento pranešto skausmo (BPI), fizinės funkcijos (WOMAC indeksas) ir sąstingio (WOMAC indeksas) atžvilgiu. Vidutinis (SN) skirtumas tarp gydymo grupių (burosumabo-placebo) tampa statistiškai reikšmingas WOMAC sąstingio atžvilgiu 24 savaitę. Išsamesnė informacija parodyta 6 lentelėje.

6 lentelė. Paciento pranešto skausmo, fizinės funkcijos ir sąstingio balų pokyčiai nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės ir skirtumo 24 savaitę analizė

	Placebas	Burosumabas
	N = 66	N = 68
<i>BPI stipriausias skausmas^a</i>		
MK metodu nustatytų vidurkių (SK) pokytis nuo pradinio įvertinimo	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95 % PI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
MK metodu nustatytų vidurkių (SK) skirtumas (burosumabas-placebas)	-0,5 (0,28)	
p-vertė	0,0919 ^c	
<i>WOMAC indeksas: fizinė funkcija^b</i>		
MK metodu nustatytų vidurkių (SK) pokytis nuo pradinio įvertinimo	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95 % PI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
MK metodu nustatytų vidurkių (SK) skirtumas	-4,9 (2,5)	
p-vertė	0,0478 ^c	
<i>WOMAC indeksas: sąstingis^b</i>		
MK metodu nustatytų vidurkių (SK) pokytis nuo pradinio įvertinimo	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95 % PI]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
MK metodu nustatytų vidurkių (SK) skirtumas (burosumabas-placebas)	-8,12 (3,2)	
p-vertė	0,0122	
^a BPI stipriausio skausmo balo intervalas yra nuo 0 (jokio skausmo) iki 10 (stipriausias, kokį tik galite įsivaizduoti, skausmas)		
^b WOMAC indekso fizinės funkcijos ir sąstingio įverčių intervalas yra nuo 0 (geriausia sveikata) iki 100 (prasčiausia sveikata)		
^c Nereikšminga koregavus Hochbergo metodu		

6 minučių ėjimo tyrimas

Šis fizinio pratimo tyrimas buvo atliktas visiems pacientams pradinio įvertinimo, 12, 24, 36 ir 48 savaitę (MK metodu nustatytų vidurkių pokytis nuo pradinio įvertinimo, burosumabas → placebo; 7 lentelė). Pagerėjimas tęsėsi iki 48 savaitės, kai nueitas atstumas padidėjo nuo 357 m pradinio įvertinimo metu iki 393 m 48 savaitę. Pacientai, perėję iš placebo grupės į gydymo burosumabu grupę, panašų pagerėjimą pasiekė po 24 gydymo savaitių.

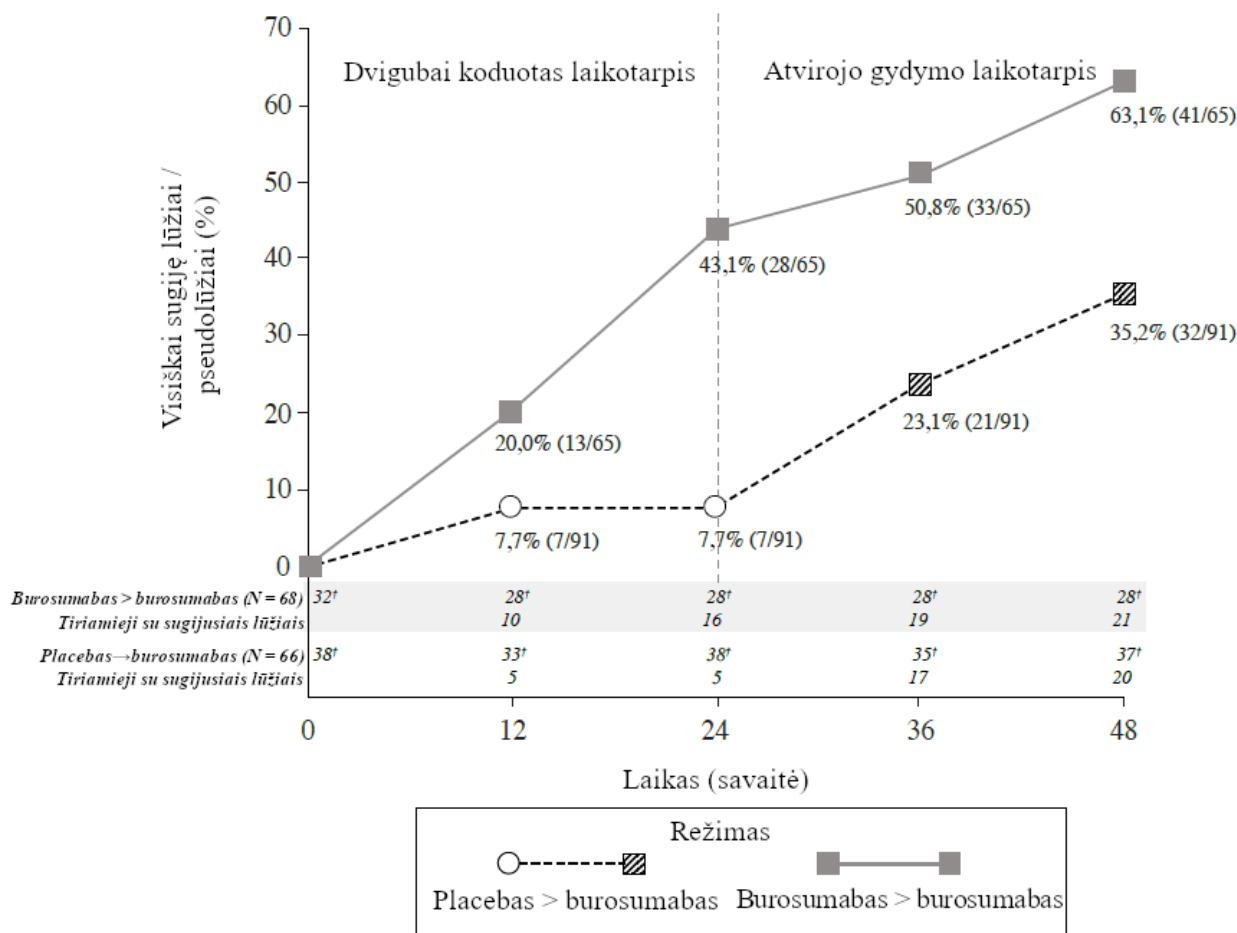
7 lentelė. 6 minučių ėjimo atstumas (SN) pradinio įvertinimo ir 24 savaitę; mažiausiųjų kvadratų metodu nustatytų vidutinių verčių skirtumas (SK)

6 MĖT, m(SN)	Placebas	Burosumabas
Pradinis įvertinimas	367 (103)	357 (109)
24 savaitė	369 (103)	382 (108)
MK metodu nustatytų vidurkių skirtumas burosumabas-placebas (SK)	20 (7,7)	

Radiografinis lūžių ir pseudolūžių vertinimas

Tyrimo UX023-CL303 pradinio įvertinimo metu buvo atliktas skeleto tyrimas, siekiant nustatyti su osteomaliacija susijusius lūžius ir pseudolūžius. Pradinio įvertinimo metu 52 % (70 iš 134) pacientų buvo aktyvūs lūžiai (12 %, 16 iš 134) arba aktyvūs pseudolūžiai (47 %, 63 iš 134). Po gydymo burosumabu daugiau pacientų, palyginti su placebo grupe, sugijo lūžiai ir pseudolūžiai (4 pav.). Placebu kontroliuojamo gydymo laikotarpiu iki 24 savaitės 68 pacientams, vartojusiems burosumabą, iš viso atsirado 6 nauji lūžiai arba pseudolūžiai, palyginti su 8 naujomis anomalijomis 66 pacientams, vartojusiems placebo. Tyrimo pabaigoje iš visų naujų lūžių, pasireiškusių prieš 48 savaitę, dauguma (10 iš 18) buvo sugiję arba iš dalies sugiję.

4 pav. Sugijusių aktyvių lūžių ir pseudolūžių procentinė dalis tyrime UX023-CL303



† Analizuoti tiriamieji su aktyviais lūžiais / pseudolūžiais, atėmus trūkstamus vertinimus

Pradinio įvertinimo metu kulnakaulio entesopatijos naštos (viršutinių ir apatinių kulnakaulio ataugų sumos) vidurkis (SN) buvo 5,64 (3,12) cm burosumabo grupėje ir 5,54 (3,1) cm placebo grupėje. 24 savaitę kulnakaulio entesopatijos naštos vidurkis (SN) buvo 5,90 (3,56) cm burosumabo →burosumabo grupėje ir 4,07 (2,38) cm placebo→burosumabo grupėje.

Žvalgomųjų vertinamųjų baigčių – skausmo poveikio pagal BPI, stipriausio nuovargio pagal BFI ir bendro nuovargio balo pagal BFI – atžvilgiu reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nepastebėta.

Kaulų histomorfometrija suaugusiesiems

Tyrimas UX023-CL304

Tyrimas UX023-CL304 yra 48 savaitių trukmės, atvirasis, vienos grupės tyrimas, kuriame dalyvavo XLH sergantys pacientai, siekiant įvertinti burosumabo poveikį osteomaliacijos pagerėjimui remiantis

histologiniu ir histomorfometriniu klubakaulių skiauterių kaulų biopsijų vertinimu. Pacientams buvo suleidžiama 1,0 mg/kg burosumabo kas 4 savaites. Tyrimo metu nebuvo leidžiama vartoti geriamojo fosfato ir aktyvaus vitamino D analogų.

Į tyrimą buvo įtraukta 14 pacientų, įtraukimo į tyrimą metu vidutinis pacientų amžius buvo 40 metų (nuo 25 iki 52 metų intervalas) ir 43 % buvo vyrai. Po 48 gydymo savaitių tyrime UX023-CL304 buvo gautos 11 pacientų porinės biopsijos; osteomaliacijos gijimas pastebėtas visiems dešimčiai vertinamų pacientų, kurių parodė osteoido tūrio / kaulų tūrio (OT / KT) sumažėjimas nuo 26,1 % (12,4) balo vidurkio (SN) pradinio įvertinimo metu iki 11,9 % (6,6). Osteoido storis (OS) sumažėjo 11 vertinamų pacientų nuo 17,2 (4,1) mikrometro vidurkio (SN) iki 11,6 (3,1) mikrometro.

Klinikinis veiksmingumas suaugusiems pacientams, kuriems yra naviko sukelta osteomaliacija

Burosumabas buvo vertinamas atliekant du vienos grupės atvirojo tyrimus, kuriuose dalyvavo iš viso 27 suaugę pacientai, sergantys TIO. Geriamojo fosfato ir aktyvaus vitamino D analogų vartojimas buvo nutrauktas likus 2-10 savaitių iki gydymo burosumabu pradžios. Pacientams burosumabas buvo leidžiamas kas 4 savaites pradine 0,3 mg/kg doze pagal svorį, kad būtų pasiekta 2,5-4,0 mg/dl [0,81-1,29 mmol/l] fosfatų koncentracija serume nevalgius.

Į tyrimą UX023T-CL201 buvo įtraukta 14 suaugusių pacientų, kuriems buvo patvirtinta su FGF23 susijusios hipofosfatemijos, sukeltos esamo naviko, kurio nepavyko pašalinti chirurginiu būdu arba kurio nepavyko lokalizuoti, diagnozė. Aštuoni pacientai buvo vyrai, visų pacientų amžiaus intervalas buvo nuo 33 metų iki 68 metų (mediana 59,5 metų). Vidutinė (SN) burosumabo dozė buvo 0,83 (0,41) mg/kg 20 savaitę, 0,87 (0,49) mg/kg 48 savaitę, 0,77 (0,52) mg/kg 96 savaitę ir 0,67 (0,54) mg/kg 144 savaitę.

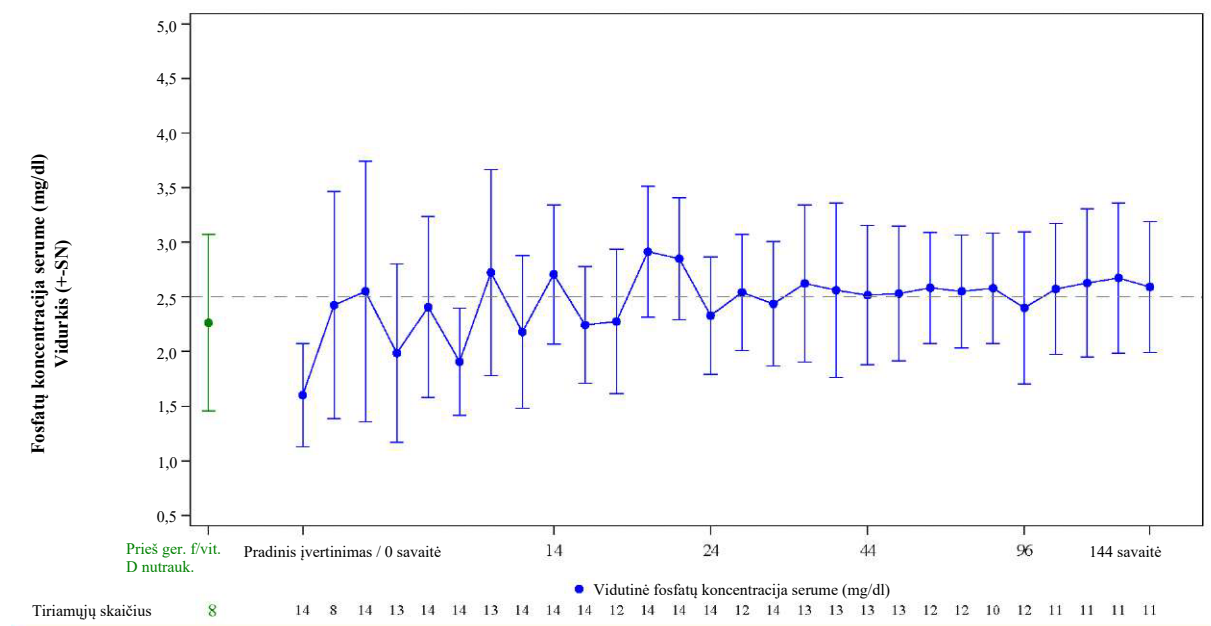
Į tyrimą KRN23-002 buvo įtraukta 13 suaugusių pacientų iš Japonijos ir Pietų Korėjos, kuriems buvo patvirtinta TIO diagnozė. Šeši pacientai buvo vyrai, visų pacientų amžiaus intervalas buvo nuo 41 metų iki 73 metų (mediana 58,0 metai). Vidutinė (SN) burosumabo dozė buvo 0,91 (0,59) mg/kg 48 savaitę ir 0,96 (0,70) mg/kg 88 savaitę.

Fosfatų koncentracija serume

Abiejų tyrimų metu burosumabas padidino vidutinę fosfatų koncentraciją serume ir ji išliko stabili visą tyrimo laikotarpį, kaip parodyta atitinkamai 5 ir 6 pav.

5 pav. Tyrimo UX023T-CL201 metu fosfatų koncentracija serume (mg/dl) (vidurkis ± SN)

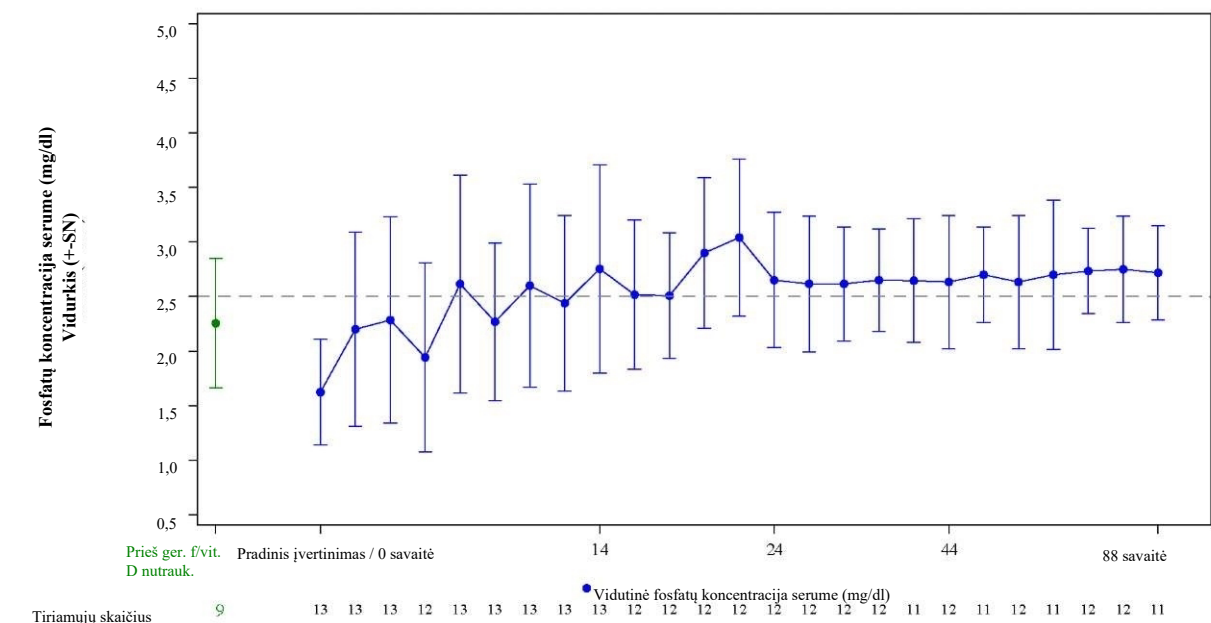
Pastaba: punktyrinė linija paveikslėlyje rodo fosfatų koncentracijos serume pamatinio intervalo apatinę ribą, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l).



*Prieš nutraukiant geriamojo fosfato / vitamino D vartojimą; šios vertės nustatytos prieš įtraukiant į tyrimą

6 pav. Tyrimo KRN23-002 metu fosfatų koncentracija serume (mg/dl) (vidurkis ± SN)

Pastaba: punktyrinė linija paveikslėlyje rodo fosfatų koncentracijos serume pamatinio intervalo apatinę ribą, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l).



*Prieš nutraukiant geriamojo fosfato / vitamino D vartojimą; šios vertės nustatytos prieš įtraukiant į tyrimą

Tyrimo UX023T-CL201 metu TmP/GFR santykis šiems pacientams padidėjo nuo vidutinės (SN) 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] vertės pradinio įvertinimo metu iki 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] 48 savaitę ir išliko stabilus iki 144 savaitės. Tyrimo KRN23-002 metu TmP/GFR santykis padidėjo nuo vidutinės (SN) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] vertės pradinio įvertinimo metu iki 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] 48 savaitę.

Kaulų histomorfometrija

Tyrimo UX023T-CL201 metu 11 pacientų atliktos porinės kaulų biopsijos; pakitimai buvo vertinami po 48 gydymo savaitių. Histomorfologiniai parametrai toliau 8 lentelėje pateikiami kaip grupiniai vidutiniai rodikliai pradinio įvertinimo metu ir 48 savaitę, po to pateikiant individualizuotų rodiklių santykinų pokyčių vidurkį.

8 lentelė. Histomorfologinių parametru pokyčiai tyrimo UX023T-CL201 metu

Parametras	Grupinis vidutinis (SN) balas		Grupinių vidutinių verčių procentinis pokytis
	Pradinis įvertinimas	48 savaitė	
OT / KT (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
Osteoido paviršius / kaulo paviršius (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
OS (μm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

Radiografinis įvertinimas

Pradinio įvertinimo metu ir po gydymo iki 144 savaitės buvo atliekami ^{99m}techneciu pažymėti viso kūno kaulų skenavimai ir skeleto rentgenografijos, siekiant įvertinti lūžių ir pseudolūžių skaičių. Kaulų skenavimai ir skeleto rentgenografijos parodė sumažėjusį lūžių ir pseudolūžių skaičių.

TIO sergantys vaikai

Burosumabo klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvautų bet kokio amžiaus vaikai, sergantys TIO, neatlikta. Burosumabo dozavimas TIO sergantiems vaikams nustatytas atliekant farmakokinetinį modeliavimą ir imitavimą (žr. 5.2 skyrių).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti burosumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis apie naviko sukeltos osteomaliacijos gydymą. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Beveik visas burosumabas absorbuojamas iš poodinės injekcijos vietų į kraujotaką. Laiko, per kurį suleidus po oda pasiekama didžiausia burosumabo koncentracija serume (T_{max}), mediana yra maždaug 7–13 dienų. Didžiausia burosumabo koncentracija serume (C_{max}) ir plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) yra proporcingas dozei, leidžiant 0,1–2,0 mg/kg dozes.

Pasiskirstymas

XLH sergantiems pacientams nustatytas burosumabo pasiskirstymo tūris maždaug atitinka plazmos tūrį, tai rodo ribotą pasiskirstymą ne kraujagyslėse.

Biotransformacija

Burosumabą sudaro vien aminorūgštys ir angliavandeniai kaip įgimtą imunoglobuliną ir jo eliminacija per kepenų medžiagų apykaitos mechanizmus nėra tikėtina. Tikėtina, kad jo medžiagų apykaita ir eliminacija atitiks imunoglobulino klirenso kelius, tai sukelia irimą į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

Eliminacija

Dėl burosumabo molekulinio dydžio nėra tikėtina, kad jis bus tiesiogiai pašalinamas. Burosumabo klirensas priklauso nuo kūno svorio, jis yra atitinkamai 0,290 l per parą ir 0,136 l per parą tipiniam XLH sergančiam suaugusiam pacientui (70 kg) ir vaikui (30 kg), atitinkama pašalinimo pusėjimo trukmė ($t_{1/2}$) serume yra maždaug 16–19 dienų. Atsižvelgiant į $t_{1/2}$ įverčius, apskaičiuotasis laikas, per

kuri pasiekama pusiausvyrinės ekspozicijos stabilizacija, yra maždaug 67 dienos. Suleidus kartotines dozes tiriamiesiems vaikams, stebėta mažiausia koncentracija kraujo serume stabilizuojasi per 8 savaites nuo gydymo pradžios.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Burosumabui būdinga nuo laiko nepriklausoma farmakokinetika, kuri yra tiesinė dozės atžvilgiu, po oda leidžiant 0,1–2,0 mg/kg dozes.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Leidžiant po oda, XLH ir TIO sergantiems tiriamiesiems nustatytas ir pagal E_{max}/EC_{50} modelį gerai aprašytas tiesioginis FK–FD santykis tarp burosumabo koncentracijų serume ir fosfato koncentracijos serume padidėjimo. Burosumabo koncentracijos serume ir fosfato koncentracijos serume, taip pat TmP/GFR didėjo ir mažėjo lygiagrečiai, didžiausia koncentracija pasiekta maždaug tame pačiame laiko taške po kiekvienos dozės, tai patvirtina tiesioginį FK–FD santykį. Fosfato koncentracijos serume pokyčio nuo pradinio įvertinimo AUC, TmP/GFR ir $1,25(OH)_2D$ didėjo tiesiškai, didėjant burosumabo AUC.

Vaikų FK–FD

Reikšmingo skirtumo tarp vaikų farmakokinetikos arba farmakodinamikos, palyginti su suaugusiųjų FK/FD, nenustatyta. Burosumabo klirensas ir pasiskirstymo tūris priklauso nuo kūno svorio.

TIO sergantys vaikai

Pradinė burosumabo dozė TIO sergantiems vaikams paremta populiacijos FK/FD modeliavimu ir imitavimu, kurių duomenys rodo, kad pradinė 0,4 mg/kg kas 2 savaites dozė 1-12 metų vaikams ir 0,3 mg/kg kas 2 savaites dozė 13-17 metų paaugliams turėtų būti proporcinga TIO sergantiems vaikams, kuriems pasiekama normali fosfatų koncentracija serume. Šias dozes galima didinti iki didžiausios 2,0 mg/kg kas 2 savaites dozės (didžiausios imituotos dozės).

Ypatingos populiacijos

Populiacijos FK analizė, naudojant XLH sergančių vaikų ir suaugusių tiriamųjų ir TIO sergančių suaugusių tiriamųjų duomenis, parodė, kad amžius, lytis, rasė, etninė priklausomybė, albumino koncentracijos serume pradinio įvertinimo metu, šarminio fosfato koncentracijos serume pradinio įvertinimo metu, alanino aminotransferazės aktyvumo serume pradinio įvertinimo metu ir kreatinino klirensas pradinio įvertinimo metu $\geq 49,9$ ml/min. rodikliai nebuvo reikšmingi prognozuojant burosumabo FK. Remiantis populiacijos FK analize, XLH ir TIO sergančių pacientų burosumabo FK savybės buvo panašios.

Poveikis fosfato ir kalcio koncentracijai serume pavalgius

Burosumabo poveikis fosfato ir kalcio koncentracijai serume pavalgius buvo tiriamas dviejuose papildomuose tyrimuose (tyrime UX023-CL301 ir UX023-CL303), kuriuose dalyvavo 13 vaikų (> 3 metų) ir 26 suaugusieji (24–65 metų). Fosfato ir kalcio koncentracija serume vaikams ir suaugusiesiems buvo matuojama pasibaigus gydymo intervalui. Kraujo mėginiai buvo paimti nevalgius ir vėl paimti praėjus 1-2 valandoms po standartinio valgio.

Šiuose papildomuose tyrimuose gydymas burosumabu nesukėlė fosfato ar kalcio koncentracijos serume padidėjimo virš pagal amžių koreguotos viršutinės normos ribos nė vienam vaikui ar suaugusiam tiriamajam.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant ikiklinikinius tyrimus su normaliais gyvūnais, nepageidaujamos reakcijos nustatytos esant ekspozicijai, kuri sukėlė normalių verčių ribas viršijančią fosfato koncentraciją serume. Šis poveikis

atitiko padidėjusį atsaką į normalaus FGF23 aktyvumo slopinimą, kuris sukelia fosfato koncentracijos serume fiziologines reikšmes viršijantį padidėjimą virš viršutinės normalių verčių ribos.

Tyrimai su triušiais ir suaugusiomis bei jaunomis krabaėdėmis makakomis parodė nuo dozės priklausomą fosfato koncentracijos serume ir $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ didėjimą, tai patvirtina farmakologinį burosumabo poveikį šioms gyvūnų rūšims. Dėl hiperfosfatemijos nustatyta kelių audinių ir organų (pvz., inkstų, širdies, plaučių ir aortos) ektopinė mineralizacija bei kai kuriais atvejais susijusios antrinės pasekmės (pvz., nefrokalcinozė), normaliems gyvūnams duodant burosumabo dozes, kurios gyvūnams sukėlė didesnes nei maždaug 8 mg/dl (2,6 mmol/l) fosfato koncentracijas serume. Pelių XLH modelyje nustatytas reikšmingas ektopinės mineralizacijos dažnio sumažėjimas, esant lygiavertei fosfato koncentracijai serume; tai rodo, kad mineralizacijos rizika yra mažesnė esant FGF23 pertekliui.

Tarp suaugusioms ir jaunoms makakoms nustatyto poveikio kaulams buvo kaulų metabolizmo žymenų pakitimai, padidėjęs kortikalinio kaulo sluoksnio storis ir tankis, padidėjęs visų kaulų tankis ir sustorėję ilgieji kaulai. Šiuos pakitimus sukėlė didesnė už normalią fosfato koncentracija serume, dėl kurios padidėjo kaulinio audinio atsinaujinimas, taip pat atsirado antkaulio hiperostozė ir sumažėjo kaulų stiprumas suaugusiems gyvūnams, tačiau ne jauniems gyvūnams, leidžiant tirtas dozes. Burosumabas neskatinė nenormalaus kaulų vystymosi, kadangi šlaunikaulio ilgis arba kaulų stiprumas jauniems gyvūnams nepakito. Kaulų pakitimai atitiko burosumabo farmakologiją ir fosfato vaidmenį kaulų mineralizijoje, metabolizme ir atsinaujinime.

Atliekant iki 40 savaičių trukmės kartotinių dozių toksikologinio poveikio tyrimus su krabaėdėmis makakomis, nustatyta sėklidės tinklo / sėklos kanalėlių mineralizacija makakų patinams, tačiau sėklos analizėje pokyčių nenustatyta. Šiais tyrimais nepageidaujamo poveikio patelių reprodukcijos organams nenustatyta.

Atliekant toksikologinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimą su vaikingomis krabaėdėmis makakomis, nustatyta vidutinė placentos mineralizacija vaikingoms patelėms, leidžiant 30 mg/kg burosumabo dozes ir gyvūnams pasireiškė, esant didesnei nei maždaug 8 mg/dl (2,6 mmol/l) didžiausiai fosfato koncentracijai serume. Nustatytas sutrumpėjęs gestacinis laikotarpis ir susijęs priešlaikinio atsivedimo padažnėjimas, vaikingoms makakoms leidžiant $\geq 0,3$ mg/kg dozes, tai atitiko burosumabo ekspoziciją, kuri nuo $\geq 0,875$ iki 1,39 karto viršijo numatomą klinikinę ekspoziciją. Burosumabo aptikta vaisiaus serume, tai rodo, kad burosumabas buvo perneštas per placentą į vaisių. Duomenų apie teratogeninį poveikį nėra. Ektopinės mineralizacijos vaisiui ar jaunikiams nenustatyta, burosumabas neveikė prenatalinio ir postnatalinio augimo, įskaitant jaunikių išgyvenamumą.

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta ektopinė mineralizacija normaliems gyvūnams, dažniausiai inkstuose, leidžiant burosumabą dozėmis, kurios sukėlė didesnes nei 8 mg/dl (2,6 mmol/l) fosfato koncentracijas serume. Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo XLH sergantys pacientai, gydomi burosumabu, kad būtų pasiekta normali fosfato koncentracija serume, nei naujai pasireiškusios ar kliniškai reikšmingai pasunkėjusios nefrokalcinozės, nei ektopinės mineralizacijos nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
D-sorbitolis (E 420)
Polisorbatas 80
L-metioninas
10 % vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

CRYSVITA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Nustatyta, kad atidarius pakuotę vaistinio preparato cheminės ir fizikinės savybės išlieka 48 valandas, laikant 25 °C temperatūroje ir saugant nuo šviesos.

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei paruoštas vaistinis preparatas nėra nedelsiant vartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

CRYSVITA injekcinis tirpalas flakonuose

Skaidraus stiklo flakonas su butilkaučiuko kamščiu ir aliumininiu dangteliu.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

CRYSVITA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo švirkštas su pritvirtinta nerūdijančiojo plieno adata. Švirkštas uždengtas standžiu polipropileno ir elastomero adatos gaubteliu ir užkimštas fluoropolimeru laminuotu bromobutilo gumos stūmoklio kamščiu.

Skirtingą vaistinio preparato stiprumą rodo skirtinga stūmoklio koto spalva: 10 mg (mėlyna), 20 mg (raudona) ir 30 mg (žalia).

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

CRYSVITA injekcinis tirpalas flakonuose

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartodami flakono nekratykite.

Burosumabą reikia leisti laikantis aseptikos reikalavimų ir naudojant sterilius vienkartinius švirkštus bei injekcines adatas.

CRYSVITA injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Prieš vartojant tirpalą reikia apžiūrėti. Skystis turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai rudai geltonas. Jeigu tirpalas yra drumstas, pakito jo spalva arba jame yra dalelių, tirpalą vartoti negalima.

Išėmę užpildytą švirkštą iš šaldytuvo, prieš leisdami burosumabą, 45 minutes palaukite, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Pakuotės lapelio pabaigoje pateikiama išsami instrukcija, kaip burosumabą užpildytame švirkšte leisti po oda.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. vasario 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. vasario 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 mg DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas
burosumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 1 ml tirpalo yra 10 mg burosumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, D-sorbitolis (E 420), polisorbatas 80, L-metioninas, 10 % vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartodami flakono nekratykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1262/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CRYSVITA 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

10 mg FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

CRYSVITA 10 mg injekcija
burosumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

20 mg DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas
burosumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 1 ml tirpalo yra 20 mg burosumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, D-sorbitolis (E 420), polisorbatas 80, L-metioninas, 10 % vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartodami flakono nekratykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1262/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CRYSVITA 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**20 mg FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

CRYSVITA 20 mg injekcija
burosumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

30 mg DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas
burosumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 1 ml tirpalo yra 30 mg burosumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, D-sorbitolis (E 420), polisorbatas 80, L-metioninas, 10 % vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartodami flakono nekratykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1262/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CRYSVITA 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

30 mg FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

CRYSVITA 30 mg injekcija
burosumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 mg UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
burosumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,33 ml tirpalo yra 10 mg burosumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, D-sorbitolis (E 420), polisorbatai 80, L-metioninas, 10 % vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartodami flakono nekratykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1262/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CRYSVITA 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**10 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

CRYSVITA 10 mg injekcija
burosumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,33 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

20 mg UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
burosumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,67 ml tirpalo yra 20 mg burosumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, D-sorbitolis (E 420), polisorbatai 80, L-metioninas, 10 % vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartodami flakono nekratykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1262/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CRYSVITA 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**20 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

CRYSVITA 20 mg injekcija
burosumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,67 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

30 mg UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
burosumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 30 mg burosumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, D-sorbitolis (E 420), polisorbatai 80, L-metioninas, 10 % vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartodami flakono nekratykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1262/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CRYSVITA 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

30 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

CRYSVITA 30 mg injekcija
burosumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas

burosumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CRYSVITA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CRYSVITA
3. Kaip vartoti CRYSVITA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CRYSVITA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CRYSVITA ir kam jis vartojamas

Kas yra CRYSVITA

CRYSVITA sudėtyje yra veikliosios medžiagos burosumabo. Tai yra vaistas, vadinamas žmogaus monokloniniu antikūnu.

Kam CRYSVITA vartojamas

CRYSVITA vartojamas su X chromosoma susijusiai hipofosfatemijai (XLH) gydyti. Jis vartojamas 1–17 metų vaikams ir paaugliams bei suaugusiems gydyti.

CRYSVITA skirtas naviko sukeltai osteomaliacijai (angl. *tumour-induced osteomalacia*, TIO) gydyti, kai šią būklę sukėlusio naviko nepavyksta sėkmingai pašalinti arba rasti, 1-17 metų vaikams ir paaugliams bei suaugusiems.

Kas yra su X chromosoma susijusi hipofosfatemija (XLH)

Su X chromosoma susijusi hipofosfatemija (XLH) yra genetinė liga.

- XLH sergančių žmonių organizme yra didesnis hormono, vadinamo fibroblastų augimo faktoriu 23 (FGF23), kiekis.
- FGF23 mažina fosfatų koncentraciją kraujyje.
- Dėl mažos fosfatų koncentracijos:
 - kaulai negali tinkamai kietėti bei vaikams ir paaugliams negali tinkamai augti;
 - gali pasireikšti kaulų ir sąnarių skausmas bei sąstingis.

Kas yra naviko sukelta osteomaliacija (TIO)

- TIO sergančių žmonių organizme yra didesnis hormono, vadinamo fibroblastų augimo faktoriu 23 (FGF23), kurį gamina tam tikrų tipų navikai, aktyvumas.
- FGF23 mažina fosfatų koncentraciją kraujyje.
- Dėl mažos fosfatų koncentracijos gali pasireikšti kaulų minkštėjimas, raumenų silpnumas, nuovargis, kaulų skausmas ir lūžiai.

Kaip veikia CRYSVITA

CRYSVITA jungiasi kraujyje prie FGF23 ir taip stabdo FGF23 veikimą bei didina fosfato koncentraciją kraujyje, kad būtų galima pasiekti normalią fosfato koncentraciją.

2. Kas žinotina prieš vartojant CRYSVITA

CRYSVITA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija burosumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate fosfato papildus arba tam tikrus aktyvaus vitamino D papildus (kurių sudėtyje yra taip vadinamo aktyvaus vitamino D, pvz., kalcitriolio);
- fosfato koncentracija Jūsų kraujyje jau yra didelė („hiperfosfatemija“);
- sergate sunkia inkstų liga arba inkstų nepakankamumu.

Alerginės reakcijos

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, nustokite vartoti CRYSVITA ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti alerginės reakcijos požymiai:

- viso kūno išbėrimas ir niežėjimas;
- sunkus akių vokų, burnos ar lūpų patinimas (angioneurozinė edema);
- dusulys;
- greitas širdies plakimas;
- prakaitavimas.

Jeigu Jums tinka bet kuris iš pirmiau nurodytų punktų, CRYSVITA nevartokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, prieš vartodami CRYSVITA.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Odos reakcijos

Injekcijos vietose Jums gali atsirasti odos reakcijų, daugiau žr. 4 skyriuje. Jeigu šios reakcijos yra sunkios, apie tai pasakykite gydytojui.

Tyrimai ir patikros

Gydymo metu gydytojas patikrins fosfato ir kalcio koncentraciją kraujyje bei šlapime, taip pat gali atlikti ultragarsinį inkstų tyrimą, kad būtų sumažinta hiperfosfatemijos (per didelis fosfato kiekis kraujyje) ir ektopinės mineralizacijos (kalcio kaupimasis audiniuose, pvz., inkstuose) rizika. Taip pat kartkartėmis bus tikrinama paratiroidinio hormono koncentracija serume.

Vaikams iki 1 metų

CRYSVITA negalima leisti vaikams iki 1 metų, nes šioje amžiaus grupėje vaisto saugumas ir poveikis neištirti.

Kiti vaistai ir CRYSVITA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nevartokite CRYSVITA ir pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- fosfatų papildus;
- tam tikrus aktyvaus vitamino D papildus (kurių sudėtyje yra taip vadinamo aktyvaus vitamino D, pvz., kalcitriolio). Kai kuriuos vitamino D papildus galite toliau vartoti arba pradėti vartoti, gydytojas juos nurodys.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti CRYSVITA:

- jeigu vartojate vaistų, kurie organizme veikia taip pat kaip kalcis („kalcimimetikų“). Vartojant kartu, jie gali mažinti kalcio koncentraciją kraujyje;
- jeigu esate TIO sergantis pacientas ir Jums ketinama taikyti esamo naviko gydymą (t. y., radioterapiją arba chirurginį pašalinimą). Tokiu atveju gydymas CRYSVITA nebus pradėtas, kol nebus baigtas esamo naviko gydymas ir jeigu fosfatų koncentracija serume bus maža.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Taip yra dėl to, kad nežinoma, ar CRYSVITA gali veikti kūdikį.

CRYSVITA nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos (nuo nėštumo apsaugantį) metodą, kol vartojate CRYSVITA. Turite aptarti tai su gydytoju.

Nežinoma, ar CRYSVITA išsiskiria į motinos pieną, pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Turite aptarti tai su gydytoju.

Vairavimas, važiavimas dviračiu ir mechanizmų valdymas

CRYSVITA gali sukelti galvos svaigimą ir veikti Jūsų gebėjimą važiuoti dviračiu, naudoti įrankius, valdyti mechanizmus arba vairuoti. Jeigu manote, kad juntate vaisto poveikį, nevažiuokite dviračiu, nenaudokite įrankių, nevaldykite mechanizmų arba nevairuokite ir pasakykite gydytojui.

CRYSVITA sudėtyje yra sorbitolio.

Kiekviename šio vaisto flakone yra 45,91 mg sorbitolio, tai atitinka 45,91 mg/ml.

3. Kaip vartoti CRYSVITA

CRYSVITA reikia suleisti po oda į žastą, pilvą, sėdmenis arba šlaunis. Šį vaistą Jums arba Jūsų vaikui suleis sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas arba gydytojas gali rekomenduoti, kad Jūs patys leistumėtės vaistą sau arba leistumėte jį savo vaikui. Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas parodys Jums, kaip tai daryti. Pradėjus vartoti vaistą arba pakoregavus jo dozę, pirmąją dozę patiems susileisti reikia prižiūrint sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui. Šio pakuotės lapelio pabaigoje pateikiama išsami „Vartojimo instrukcija“. Leisdami CRYSVITA sau arba leisdami jį savo vaikui, visada atidžiai laikykitės šios instrukcijos.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Kiek CRYSVITA Jums reikės

Dozė bus parenkama pagal Jūsų kūno svorį. Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę.

Dozė sergant XLH ir TIO

Jūsų CRYSVITA dozė turės būti leidžiama:

- kas dvi savaites 1–17 metų vaikams ir paaugliams;
- kas keturias savaites suaugusiems.

Gydytojas tikrins, ar vartojate tinkamą dozę ir, jei reikia, dozę arba vartojimo dažnį gali keisti.

Didžiausia dozė XLH sergantiems pacientams

Didžiausia XLH gydyti Jums leidžiama dozė bus 90 mg.

Didžiausia dozė TIO sergantiems pacientams

Didžiausia dozė, kuri bus Jums skiriama TIO gydyti:

- 1-12 metų vaikams – 90 mg;
- 13-17 metų paaugliams bei suaugusiesiems – 180 mg.

TIO sergantys pacientai

Jeigu esate TIO sergantis pacientas, kuriam reikalingas esamo naviko gydymas (t. y., radioterapija arba chirurginis pašalinimas), gydytojas sustabdys gydymą CRYSVITA. Užbaigus naviko gydymą, gydytojas atliks fosfatų koncentracijos tyrimus ir vėl pradės gydymą CRYSVITA, jeigu fosfatų koncentracija serume bus maža.

Ką daryti, jeigu Jums suleista per didelė CRYSVITA dozė?

Jeigu manote, kad Jums suleista per didelė CRYSVITA dozė, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

Praleidus suleisti CRYSVITA

Praleidus dozę, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Praleistą dozę reikia suleisti kiek galima greičiau, gydytojas atitinkamai pakoreguos tolesnes dozes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis XLH sergantiems vaikams ir paaugliams

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 vaikų ir paauglių)

- Danties abscesas (infekcija).
- Kosulys.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Vėmimas.
- Pykinimas.
- Viduriavimas.
- Vidurių užkietėjimas.
- Dantų ėduonis ar kiaurymės.
- Išbėrimas.
- Raumenų skausmas (mialgija) ir plaštakų bei pėdų skausmas.
- Reakcijos injekcijos vietoje, tarp kurių gali būti:
 - paraudimas arba išbėrimas;
 - skausmas arba niežėjimas;
 - patinimas;
 - kraujavimas arba kraujosruvos.

Šios reakcijos injekcijos vietoje paprastai būna lengvos, pasireiškia per 1 dieną nuo vaisto injekcijos ir paprastai praeina per maždaug 1–3 dienas.

- Karščiavimas.
- Mažas vitamino D kiekis kraujyje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Padidėjusi fosfato koncentracija kraujyje

Šalutinis poveikis TIO sergantiems vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams nežinomas, nes klinikinių tyrimų neatlikta.

Šalutinis poveikis XLH ir TIO sergantiems suaugusiesiems
Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 suaugusiųjų)

- Danties abscesas (infekcija).
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Neramių kojų sindromas (nenugalimas noras judinti kojas, siekiant sustabdyti nepatogius, skausmingus ar keistus pojūčius kojose, ypač prieš miegą arba nakties metu).
- Vidurių užkietėjimas.
- Nugaros skausmas.
- Raumenų spazmai.
- Reakcijos injekcijos vietoje, tarp kurių gali būti skausmas arba patinimas.
- Mažas vitamino D kiekis kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 suaugusiųjų)

- Išbėrimas.
- Padidėjusi fosfatų koncentracija kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CRYSVITA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus matomų dalelių, CRYSVITA vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Jeigu patys leidžiatės vaistą, žr. pakuotės lapelio pabaigoje pateikiamos „Vartojimo instrukcijos“ 5 veiksmą, kaip tvarkyti nesuvartotų vaistų ir priemonių atliekas.

Jeigu kiltų klausimų, kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite sveikatos priežiūros paslaugų teikėjo arba vaistininko.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CRYSVITA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra burosumabas. Kiekviename flakone yra 10, 20 arba 30 mg burosumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, D-sorbitolis (E 420), polisorbatai 80, L-metioninas, 10 % vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo. (Daugiau informacijos pateikiama 2 skyriuje, „CRYSVITA sudėtyje yra sorbitolio“).

CRYSVITA išvaizda ir kiekis pakuotėje

CRYSVITA tiekiamas kaip skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas ar rusvas injekcinis tirpalas mažame stikliniame flakone. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami CRYSVITA, perskaitykite šią vartojimo instrukciją:

- Vaistą sau arba savo vaikui leiskite tik jeigu tai daryti nurodė gydytojas.
- Vaistą galite leisti tik po to, kai būsite išmokyti leidimo technikos. Pradėjus vartoti vaistą arba pakoregavus jo dozę, pirmąją dozę patiems susileisti reikia prižiūrint sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui.
- Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas (sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas). Jeigu abejojate, kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.
- Jums tinkamą dozę paskirs gydytojas. Dozė matuojama miligramais (mg). CRYSVITA tiekiamas trijų skirtingo stiprumo dozių flakonuose: 10 mg, 20 mg ir 30 mg. Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kiekvienai injekcijai visada vartokite naują CRYSVITA flakoną. Kaip tvarkyti naudotų flakonų ir priemonių atliekas, žr. 5 veiksmą.
- Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas Jums nurodys, kokią CRYSVITA dozę reikia suleisti sau arba savo vaikui. Reikiamai dozei suleisti Jums arba Jūsų vaikui gali būti skiriamas daugiau nei vienas flakonas.
- Jeigu sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas Jums nurodys, kad reikiamai dozei suleisti Jums reikalinga daugiau nei viena injekcija, kiekvienos injekcijos metu turite pakartoti toliau nurodytus 2-5 veiksmus. Kiekvienos injekcijos metu naudokite naujas priemones ir vis kitą injekcijos vietą.
- Injekcijai naudokite tik sveikatos priežiūros paslaugų teikėjo pateiktą arba paskirtą švirkštą bei adatas.
 - Visada naudokite didelę adatą skysčiui įtraukti ir nepamirškite pakeisti maža adata skysčiui suleisti.
 - Naudodami netinkamą švirkštą arba adatą, galite suleisti netinkamą dozę arba injekcija gali būti skausmingesnė.
- Leidžiant CRYSVITA mažam vaikui, gali praversti kitas asmuo, kuris galėtų padėti.
- CRYSVITA vartoti negalima, jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai. Jeigu injekcijos metu arba po jos pasireiškė alerginė reakcija, nustokite vartoti CRYSVITA ir nedelsdami kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelio 2 skyriuje.

1 veiksmas. Pasiruoškite ir patikrinkite priemones

Išimkite reikiamus CRYSVITA flakonus iš šaldytuvo.

Patikrinkite ant kiekvieno flakono etiketės nurodytą stiprumą.

Patikrinkite, ar turite reikiamą flakonų skaičių, kad atitiktų dozę miligramais, kaip nurodė sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas.

Jeigu abejojate, pasitarkite su sveikatos priežiūros paslaugų teikėju.

Palaukite bent 30 minučių, kol flakonai sušils iki kambario temperatūros. Nešildykite flakonų jokiais kitais būdais, pvz., karštu vandeniu arba mikrobangų krosnelėje. Nelaikykite flakonų tiesioginėje saulės šviesoje.

Patikrinkite tinkamumo laiką, nurodytą ant flakono etiketės (po „EXP“).

Patikrinkite skystį flakone. Nekratykite.

Nenaudokite flakono, jeigu:

- pasibaigęs jo tinkamumo laikas;
- pakitusi skystio spalva, jis yra drumstas arba jame yra dalelių. CRYSVITA skystis turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai rudai geltonas.



Visas priemones, kurių Jums reikės, pasidėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus. Kiekvienai injekcijai Jums bus reikalingi:

- A. CRYSVITA flakonas injekcijai
- B. Vienas švirkštas su stūmokliu
- C. Viena didelė švirkšto adata, skirta CRYSVITA įtraukti
- D. Viena maža švirkšto adata, skirta CRYSVITA leisti

E. Spiritu suvilgytos servetėlės

F. Aštrių atliekų talpyklė

G. Pleistras (jei reikia)

H. Marlinis tamponas arba vata

Jeigu neturite šių priemonių, kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas paaiškins, kaip naudoti skirtingas adatas.

Didelė adata naudojama CRYSVITA iš flakono įtraukti.

Maža adata naudojama CRYSVITA leisti.

Jeigu abejojate, prieš vartojimą pasitarkite su sveikatos priežiūros paslaugų teikėju.

Nenaudokite priemonių, kurioms ko nors trūksta arba kurios yra kaip nors pažeistos.

Nuimkite nuo adatų dangtelius tik tada, kai būsite pasiruošę adatas naudoti.

Prieš pereidami prie 2 veiksmo, gerai nusiplaukite rankas vandeniu su muilu.

2 veiksmas. Įtraukite CRYSVITA ir pasiruoškite injekcijai

Nuimkite nuo flakono sandarinamąjį dangtelį, kad atidengtumėte guminį kamštį.

Nuvalykite guminį kamštį spiritu suvilgyta servetėle ir palaukite, kol išdžius. Nuvalyto guminio kamščio nebelieskite.



Pasirinkite **didelę** adatą ir išimkite ją iš sterilios pakuotės, bet nenuimkite adatą dengiančio dangtelio.

Norėdami pritvirtinti adatą prie švirkšto, viena ranka laikykite **didelę** adatą už apsauginio dangtelio, kita ranka laikykite švirkštą už cilindro.

Priklausomai nuo Jums pateiktų priemonių:

- turėsite stumti adatą žemyn ir tvirtai prisukti ją pagal laikrodžio rodyklę prie švirkšto
- **arba** stumti adatą žemyn, kol ji bus tvirtai prijungta.

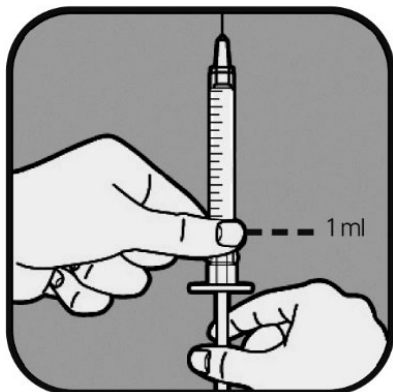
Nelieskite pačios adatos arba švirkšto galo, kur tvirtinama adata.

Tvirtai prijungę adatą, laikykite švirkštą už cilindro, nukreipę adatą į viršų.

Nuimkite adatos dangtelį, nutraukdami jį, laikydami tiesiai.

Adatos dangtelio neišmeskite.

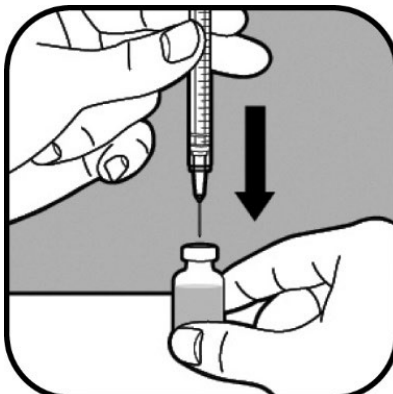
Nuėmę dangtelį, adatos nelieskite ir užtikrinkite, kad ji nesiliestų su jokių paviršiumi. Nenaudokite švirkšto, jeigu nuėmę dangtelį jį numetėte arba jeigu adata yra pažeista.



Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas nurodys Jums, kiek skysčio turite suleisti. Paprastai kiekvienai injekcijai reikia suleisti 1 ml. Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas parodys Jums, kurią žymą naudoti, jeigu Jums reikia suleisti mažiau kaip 1 ml.

Visada naudokite žymą, kuri atitinka Jūsų dozę. Jeigu abejojate, prieš vartojimą pasitarkite su sveikatos priežiūros paslaugų teikėju.

Traukite švirkšto stūmoklį atgal, kol stūmoklio galas lygiuos su žyma, kuri atitinka Jūsų dozę. Taip švirkštas užpildomas oru.

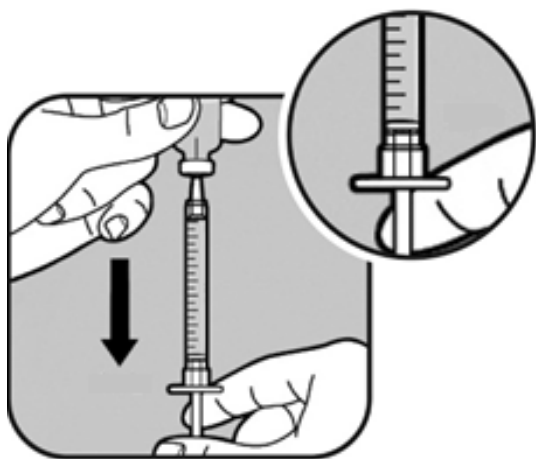


Laikykite flakoną ant lygaus paviršiaus. Lėtai įkiškite didelę adatą per guminį kamštį į flakoną. Neleiskite, kad adatos galas pasiektų skystį flakone. Jeigu adatos galas siekia skystį, lėtai traukite adatą, kol ji nebesieks skysčio.

Lėtai stumkite stūmoklį į švirkštą. Taip oras iš švirkšto įstumiamas į flakoną.



Laikykite adatą flakone ir apverskite flakoną. Užtikrinkite, kad adatos galas yra skysčio apačioje.



Lėtai traukite stūmoklį atgal, kad užpildytumėte švirkštą, kol stūmoklio galas lygiuos su žyma, kuri atitinka Jūsų dozę.
Adatos galą visada laikykite skystyje.



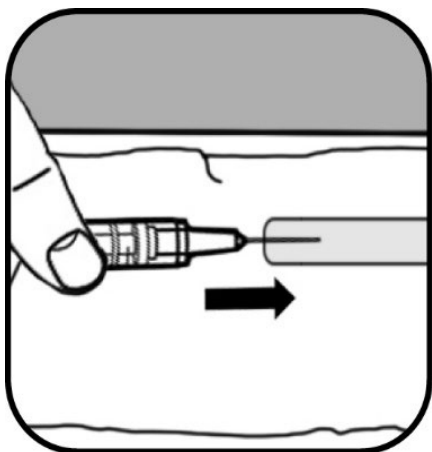
Patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų.

Jeigu yra burbuliukų,

- laikykite švirkštą stačią, adatą palikdami flakone,
- švelniai pabaksnokite cilindrą pirštu, kad pašalintumėte oro burbuliukus,
- kai oro burbuliukai bus viršuje, lėtai stumkite stūmoklį, kad išstumtumėte oro burbuliukus.

Vėl patikrinkite savo dozę pagal žymas ant švirkšto. Jeigu reikia, įtraukite dar skysčio, kad lygiuotų su žyma, kuri atitinka Jūsų dozę.
Vėl patikrinkite, ar yra burbuliukų, ir, jei reikia, šiuos veiksmus pakartokite.

Jeigu švirkšte oro burbuliukų nėra, traukite švirkštą ir adatą, laikydami tiesiai, žemyn iš flakono.



Nuimkite didelę adatą nuo švirkšto.

- Tam nuimkite didelės adatos dangtelį ir padėkite ant lygaus paviršiaus.
- Viena ranka įstumkite didelę adatą į dangtelį ir pastumkite į viršų, kad uždengtumėte adatą, nenaudodami kitos rankos, kad nesusižeistumėte. Tada kita ranka užstumkite dangtelį, kad užsifikuotų.
- Priklausomai nuo Jūsų turimų priemonių, turėsite:
 - pasukti uždengtą didelę adatą prieš laikrodžio rodyklę, kad nuimtumėte nuo švirkšto
 - arba nutraukti uždengtą didelę adatą tiesiai nuo švirkšto ir įdėti į aštrių atliekų talpyklę.

Pasirinkite **mažą** adatą ir išimkite ją iš sterilios pakuotės, bet nenuimkite adatą dengiančio dangtelio.

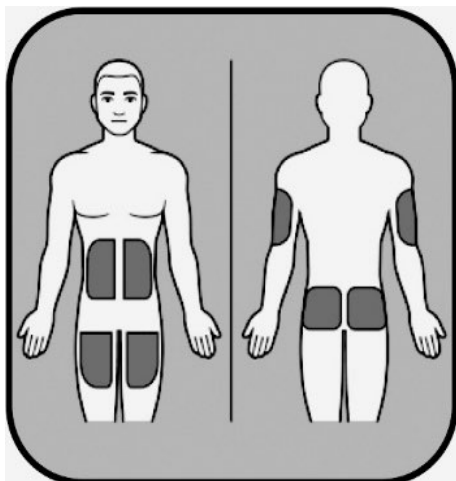
Norėdami pritvirtinti adatą prie švirkšto, viena ranka laikykite **mažą** adatą už apsauginio dangtelio, kita ranka laikykite švirkštą už cilindro.

Priklausomai nuo Jums pateiktų priemonių,

- turėsite stumti adatą žemyn ir tvirtai prisukti ją pagal laikrodžio rodyklę prie švirkšto
- **arba** stumti adatą žemyn, kol ji bus tvirtai prijungta.

Nelieskite pačios adatos arba švirkšto galo, kur tvirtinama adata.

3 veiksmas. Paruoškite injekcijos vietą



Vaistą reikia leisti į riebalinį sluoksnį, esantį iš karto po oda. Turėsite pasirinkti injekcijos vietą. Jeigu patys leisitės vaistą, injekcijai tinka šios vietos:

- pilvo sritis, viršutinė šlaunų dalis.

Jeigu leisite vaistą kitam žmogui, injekcijai tinka šios vietos:

- pilvo sritis, viršutinė šlaunų dalis, išorinė žastų sritis, sėdmenys

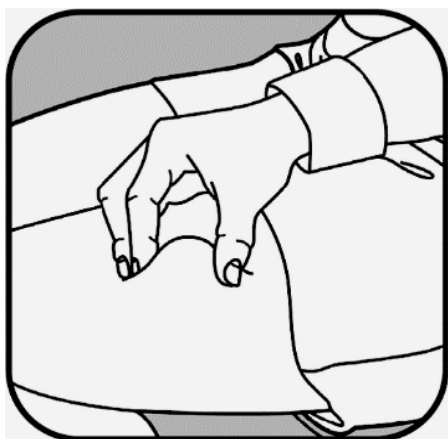
Netinkamos injekcijai vietos:

- sritis, kurią skauda, kuri yra paraudusi, su kraujosruvomis arba kurioje oda yra pažeista;
- sritis, kurioje yra strijų arba randų (įskaitant nudegimus);
- pats apgamas arba sritis aplink apgamą.

Jeigu atliekate ne vieną injekciją, kiekvienai injekcijai naudokite vis kitą vietą. Nuvalykite kiekvieną injekcijos vietą nauja spiritu suvilgyta servetėle ir palaukite, kol oda išdžius.

CRYSVITA reikia leisti į šviesią, sausą odą.

4 veiksmas. Leiskite CRYSVITA



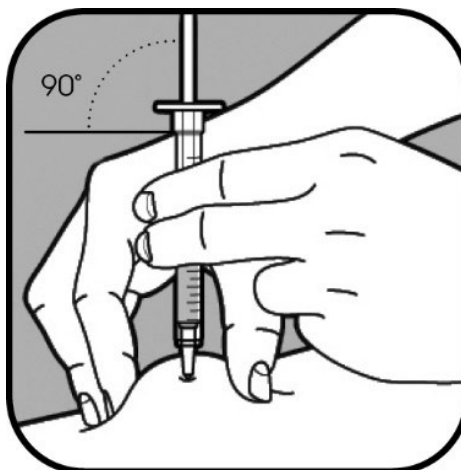
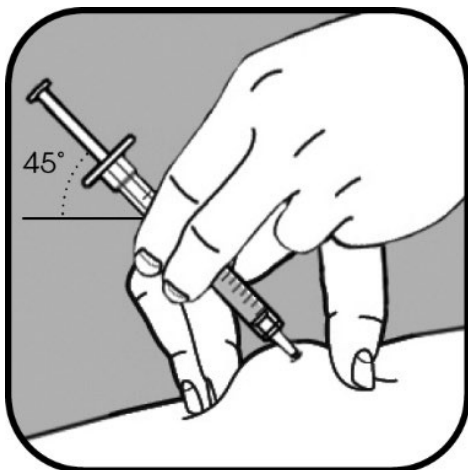
Nuimkite mažos adatos dangtelį, nutraukdami jį, laikydami tiesiai.

Nykščiu ir pirštais tvirtai sugnybkite odą maždaug 5 cm pločio srityje.

Laikykite švirkštą savo dominuojančios rankos nykščiu ir smiliumi.

Adatą reikia įvesti į odą 45° arba 90° kampu.

Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas parodys Jums, kokį kampą naudoti.

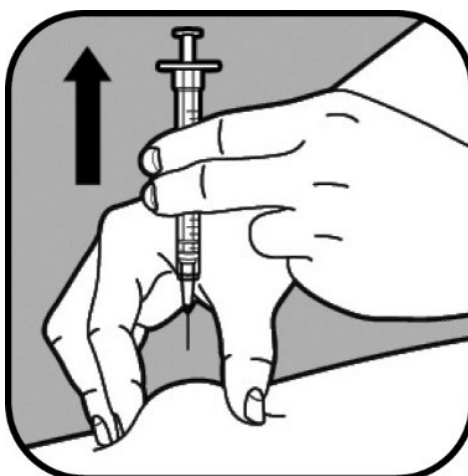


Greitu „strėlės metimo“ judesiu įveskite adatą į sugnybtą odą.
Įvesdami adatą, nestumkite stūmoklio.



Įvedę adatą, nejudinkite jos.

Laikykite sugnybtą odą.
Lėtai stumkite stūmoklį į švirkštą, iki 30 sekundžių,
kol švirkštas bus tuščias.



Suleidę visą dozę, atsargiai, laikydami tiesiai,
ištraukite švirkštą.

Atleiskite sugnybtą odą.
Kelias sekundes palaikykite prie injekcijos vietos
prispaustą vatos gumulėlį arba marlinį tamponą, kad
nustotų kraujuoti. Jeigu reikia, uždėkite pleistrą.

Netrinkite injekcijos vietos.

Kad nesusižeistumėte, mažos adatos dangteliu
nebeuždenkite. Neuždengtą adatą įdėkite į aštrių
atliekų talpyklę.

5 veiksmas. Po kiekvienos injekcijos

Naudotas adatas, dangtelius ir švirkštus sudėkite į aštrių atliekų talpyklę, flakonus reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

Adatų arba švirkštų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis.

Nepasilikite flakonų su vaistų likučiais naudoti vėliau ir neduokite jų kitiems.

Kai Jūsų aštrių atliekų talpyklė bus beveik pilna, turėsite, laikydamiesi vietinių reikalavimų, kreiptis dėl kitos talpyklės ir tinkamai ją tvarkyti.

Priminimas: jeigu atliekate daugiau nei vieną injekciją, kiekvienai injekcijai pakartokite 2-5 veiksmus.

Kiekvienai injekcijai naudokite naujas priemones.

Pasižymėkite injekcijos datą ir visas sritis, kuriose leidote vaistą, kad kitą kartą vaistą leistumėte kitose vietose.

Toliau pateikiama nuoroda į vaizdo įrašą, kuriame rodoma, kaip pasiruošti injekcijai ir ją atlikti:

www.myinject.eu

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

burosumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CRYSVITA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CRYSVITA
3. Kaip vartoti CRYSVITA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CRYSVITA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CRYSVITA ir kam jis vartojamas

Kas yra CRYSVITA

CRYSVITA sudėtyje yra veikliosios medžiagos burosumabo. Tai yra vaistas, vadinamas žmogaus monokloniniu antikūnu.

Kam CRYSVITA vartojamas

CRYSVITA vartojamas su X chromosoma susijusiai hipofosfatemijai (XLH) gydyti. Jis vartojamas 1-17 metų vaikams ir paaugliams bei suaugusiesiems gydyti.

CRYSVITA skirtas naviko sukeltai osteomaliacijai (angl. *tumour-induced osteomalacia*, TIO) gydyti, kai šią būklę sukėlusio naviko nepavyksta sėkmingai pašalinti arba rasti, 1-17 metų vaikams ir paaugliams bei suaugusiesiems.

Kas yra su X susijusi hipofosfatemija (XLH)

Su X susijusi hipofosfatemija (XLH) yra genetinė liga.

- XLH sergančių žmonių organizme yra didesnis hormono, vadinamo fibroblastų augimo faktoriu 23 (FGF23), aktyvumas.
- FGF23 mažina fosfatų koncentraciją kraujyje.
- Dėl mažos fosfatų koncentracijos:
 - kaulai negali tinkamai kietėti bei vaikams ir paaugliams negali tinkamai augti;
 - gali pasireikšti kaulų ir sąnarių skausmas bei sąstingis.

Kas yra naviko sukelta osteomaliacija (TIO)

- TIO sergančių žmonių organizme yra didesnis hormono, vadinamo fibroblastų augimo faktoriu 23 (FGF23), kurį gamina tam tikrų tipų navikai, aktyvumas.
- FGF23 mažina fosfatų koncentraciją kraujyje.
- Dėl mažos fosfatų koncentracijos gali pasireikšti kaulų minkštėjimas, raumenų silpnumas, nuovargis, kaulų skausmas ir lūžiai.

Kaip veikia CRYSVITA

CRYSVITA jungiasi kraujyje prie FGF23 ir taip stabdo FGF23 veikimą bei didina fosfato koncentraciją kraujyje, kad būtų galima pasiekti normalią fosfato koncentraciją.

2. Kas žinotina prieš vartojant CRYSVITA

CRYSVITA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija burosumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate fosfato papildus arba tam tikrus aktyvaus vitamino D papildus (kurių sudėtyje yra taip vadinamo aktyvaus vitamino D, pvz., kalcitriolio);
- fosfato koncentracija Jūsų kraujyje jau yra didelė („hiperfosfatemija“);
- sergate sunkia inkstų liga arba inkstų nepakankamumu.

Alerginės reakcijos

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, nustokite vartoti CRYSVITA ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti alerginės reakcijos požymiai:

- viso kūno išbėrimas ir niežėjimas;
- sunkus akių vokų, burnos ar lūpų patinimas (angioneurozinė edema);
- dusulys;
- greitas širdies plakimas;
- prakaitavimas.

Jeigu Jums tinka bet kuris iš pirmiau nurodytų punktų, CRYSVITA nevartokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, prieš vartodami CRYSVITA.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Odos reakcijos

Injekcijos vietose Jums gali atsirasti odos reakcijų, daugiau žr. 4 skyriuje. Jeigu šios reakcijos yra sunkios, apie tai pasakykite gydytojui.

Tyrimai ir patikros

Gydymo metu gydytojas patikrins fosfato ir kalcio koncentraciją kraujyje bei šlapime, taip pat gali atlikti ultragarsinį inkstų tyrimą, kad būtų sumažinta hiperfosfatemijos (per daug fosfato kraujyje) ir ektozinės mineralizacijos (kalcio kaupimasis audiniuose, pvz., inkstuose) rizika. Taip pat kartkartėmis bus tikrinama paratiroidinio hormono koncentracija serume.

Vaikams iki 1 metų

CRYSVITA negalima leisti vaikams iki 1 metų, nes šioje amžiaus grupėje vaisto saugumas ir poveikis neištirti.

Kiti vaistai ir CRYSVITA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nevartokite CRYSVITA ir pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- fosfatų papildus;
- tam tikrus aktyvaus vitamino D papildus (kurių sudėtyje yra taip vadinamo aktyvaus vitamino D, pvz., kalcitriolio). Kai kuriuos vitamino D papildus galite toliau vartoti arba pradėti vartoti, gydytojas juos nurodys.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti CRYSVITA:

- jeigu vartojate vaistų, kurie organizme veikia taip pat kaip kalcis („kalcimimetikų“). Vartojant kartu, jie gali mažinti kalcio koncentraciją kraujyje;
- jeigu esate TIO sergantis pacientas ir Jums ketinama taikyti esamo naviko gydymą (t. y., radioterapiją arba chirurginį pašalinimą). Tokiu atveju gydymas CRYSVITA nebus pradėtas, kol nebus baigtas esamo naviko gydymo ir jeigu fosfato koncentracija serume bus maža.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Taip yra dėl to, kad nežinoma, ar CRYSVITA gali veikti kūdikį.

CRYSVITA nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Jeigu pastojote, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos (nuo nėštumo apsaugantį) metodą, kol vartojate CRYSVITA. Turite aptarti tai su gydytoju.

Nežinoma, ar CRYSVITA išsiskiria į motinos pieną, pavojaus naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Turite aptarti tai su gydytoju.

Vairavimas, važiavimas dviračiu ir mechanizmų valdymas

CRYSVITA gali sukelti galvos svaigimą ir veikti Jūsų gebėjimą važiuoti dviračiu, naudoti įrankius, valdyti mechanizmus arba vairuoti. Jeigu manote, kad juntate vaisto poveikį, nevažiuokite dviračiu, nenaudokite įrankių, nevaldykite mechanizmų arba nevairuokite ir pasakykite gydytojui.

CRYSVITA sudėtyje yra sorbitolio.

CRYSVITA 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte: kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 15,30 mg sorbitolio.

CRYSVITA 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte: kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 30,61 mg sorbitolio.

CRYSVITA 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte: kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 45,91 mg sorbitolio.

3. Kaip vartoti CRYSVITA

CRYSVITA reikia suleisti po oda į žastą, pilvą, sėdmenis arba šlaunis. Šį vaistą Jums gali suleisti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas, arba gydytojas gali rekomenduoti, kad Jūs patys arba Jus prižiūrintis asmuo gali suleisti CRYSVITA. Jeigu Jums siūloma patiems leisti vaistą, prieš patiems leidžiantis pirmąją dozę, sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas Jus arba Jus prižiūrintį asmenį pamokys, kaip tinkamai leisti CRYSVITA.

Pradėjus vartoti vaistą arba pakoregavus jo dozę, pirmąją dozę patiems susileisti reikia prižiūrint sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui. Šio pakuotės lapelio pabaigoje pateikiama išsami „Vartojimo instrukcija“. Leisdamiesi CRYSVITA sau arba leisdami jį savo vaikui, visada atidžiai laikykitės šios instrukcijos.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Kiek CRYSVITA Jums reikės

Dozė bus parenkama pagal Jūsų kūno svorį. Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę.

XLH ir TIO dozė

Jūsų CRYSVITA dozė turės būti leidžiama:

- kas dvi savaites 1-17 metų vaikams ir paaugliams;
- kas keturias savaites suaugusiems.

Gydytojas tikrins, ar vartojate tinkamą dozę ir, jei reikia, dozę arba vartojimo dažnį gali keisti.

Didžiausia dozė XLH sergantiems pacientams

Didžiausia XLH gydyti Jums leidžiama dozė bus 90 mg.

Didžiausia dozė TIO sergantiems pacientams

Didžiausia dozė, kuri bus Jums skiriama TIO gydyti:

- 1-12 metų vaikams – 90 mg;
- 13-17 metų paaugliams bei suaugusiems – 180 mg.

TIO sergantys pacientai

Jeigu esate TIO sergantis pacientas, kuriam reikalingas esamo naviko gydymas (t. y., radioterapija arba chirurginis pašalinimas), gydytojas sustabdys gydymą CRYSVITA. Užbaigus naviko gydymą, gydytojas atliks fosfatų koncentracijos tyrimus ir vėl pradės gydymą CRYSVITA, jeigu fosfatų koncentracija serume bus maža.

Ką daryti, jeigu Jums suleista per didelė CRYSVITA dozė?

Jeigu manote, kad Jums suleista per didelė CRYSVITA dozė, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

Praleidus suleisti CRYSVITA

Praleidus dozę, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Praleistą dozę reikia suleisti kiek galima greičiau, gydytojas atitinkamai pakoreguos tolesnes dozes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis XLH sergantiems vaikams ir paaugliams

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 vaikų ir paauglių)

- Danties abscesas (infekcija).
- Kosulys.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Vėmimas.
- Pykinimas.
- Viduriavimas.
- Vidurių užkietėjimas.
- Dantų ėduonis ar kiaurymės.
- Išbėrimas.
- Raumenų skausmas (mialgija) ir plaštakų bei pėdų skausmas.
- Reakcijos injekcijos vietoje, tarp kurių gali būti:
 - paraudimas arba išbėrimas;
 - skausmas arba niežėjimas;
 - patinimas;
 - kraujavimas arba kraujosruvos.

Šios reakcijos injekcijos vietoje paprastai būna lengvos, pasireiškia per 1 dieną nuo vaisto injekcijos ir paprastai praeina per maždaug 1-3 dienas.

- Karščiavimas.
- Mažas vitamino D kiekis kraujyje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Padidėjusi fosfato koncentracija kraujyje

Šalutinis poveikis TIO sergantiems vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams nežinomas, nes klinikinių tyrimų neatlikta.

Šalutinis poveikis XLH ir TIO sergantiems suaugusiesiems

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 suaugusiųjų)

- Danties abscesas (infekcija).
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Neramių kojų sindromas (nenugalimas noras judinti kojas, siekiant sustabdyti nepatogius, skausmingus ar keistus pojūčius kojose, ypač prieš miegą arba nakties metu).
- Vidurių užkietėjimas.
- Nugaros skausmas.
- Raumenų spazmai.
- Reakcijos injekcijos vietoje, tarp kurių gali būti skausmas arba patinimas.
- Mažas vitamino D kiekis kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 suaugusiųjų)

- Išbėrimas.
- Padidėjusi fosfatų koncentracija kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CRYSVITA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Jeigu patys leidžiatės vaistą, žr. pakuotės lapelio pabaigoje pateikiamos „Vartojimo instrukcijos“ 4 veiksmą, kaip tvarkyti nesuvartotų vaistų ir priemonių atliekas. Jeigu kiltų klausimų, kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite sveikatos priežiūros paslaugų teikėjo arba vaistininko.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CRYSVITA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra burosumabas.

10 mg užpildytas švirkštas:

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,33 ml tirpalo yra 10 mg burosumabo.

20 mg užpildytas švirkštas:

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,67 ml tirpalo yra 20 mg burosumabo.

30 mg užpildytas švirkštas:

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 30 mg burosumabo.

- Pagalbinės medžiagos yra L histidinas, D-sorbitolis (E 420), polisorbato 80, L-metioninas, 10 % vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo. (Daugiau informacijos pateikiama 2 skyriuje, „CRYSVITA sudėtyje yra sorbitolio“).

CRYSVITA išvaizda ir kiekis pakuotėje

CRYSVITA tiekiamas kaip skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas ar rusvas injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas.

Skirtingą vaisto stiprumą rodo skirtinga stūmoklio koto spalva:

10 mg (mėlyna), 20 mg (raudona) ir 30 mg (žalia).

Registruotojas

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nyderlandai

medinfo@kyowakirin.com

Gamintojas

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Vokietija

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Ši vartojimo instrukcija skirta naudoti, kai:

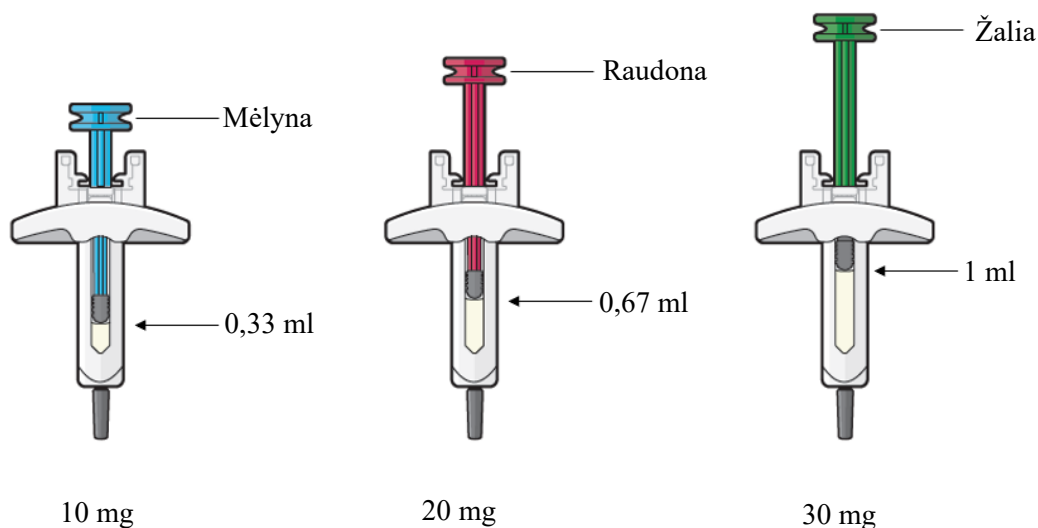
- patys leidžiatės vaistą;**
- vaistą leidžia prižiūrintis asmuo arba sveikatos priežiūros specialistas.**

Prieš vartodami CRYSVITA, atidžiai perskaitykite šią vartojimo instrukciją:

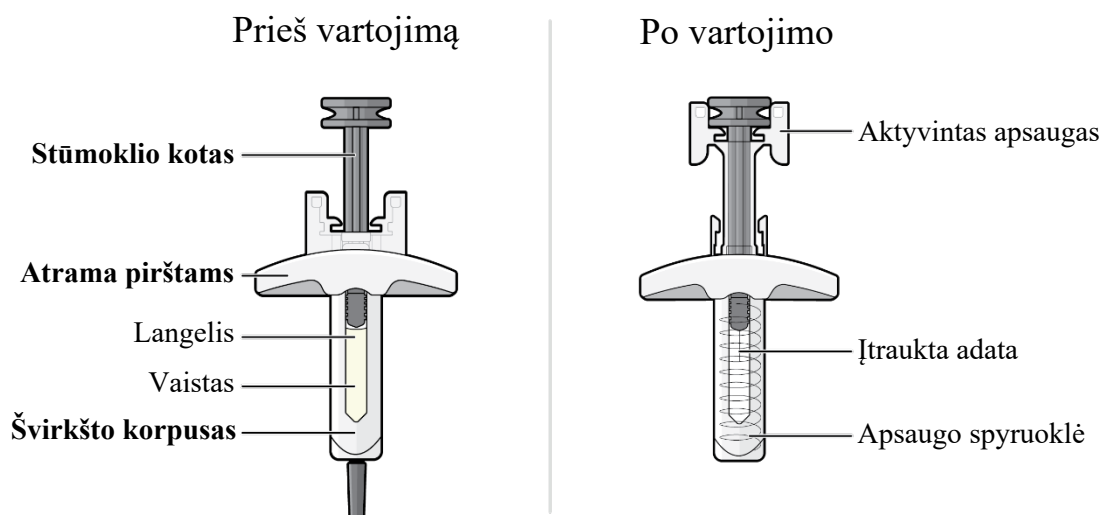
- Šį vaistą sau arba kitam žmogui leiskite tik, jeigu tai daryti nurodė gydytojas.
- Šį vaistą sau arba kitam žmogui leiskite tik po to, kai būsite išmokyti leidimo technikos. Pradėjus vartoti vaistą arba pakoregavus jo dozę, pirmąją dozę patiems susileisti reikia prižiūrint gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui (sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui).
- Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas. Jeigu abejojate, kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.
- Jums tinkamą dozę paskirs gydytojas. Dozė matuojama miligramais (mg).
- Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas Jums nurodys, kokią CRYSVITA dozę reikia suleisti sau arba kitam žmogui. Reikiamai dozei suleisti Jums gali reikėti daugiau nei vieno užpildyto švirkšto.
- Jeigu sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas Jums nurodys, kad reikiamai dozei suleisti Jums reikalinga ne viena injekcija, kiekvienos injekcijos metu turite pakartoti toliau nurodytus 2-4 veiksmus.
- Kiekvienai injekcijai naudokite naujas priemones.
- Kiekvienas užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kiekvienos injekcijos metu visada naudokite naują CRYSVITA užpildytą švirkštą. Kaip tvarkyti naudotą švirkštą ir kitų priemonių atliekas, žr. 4 punkte.
- Kai įmanoma, kiekvienos injekcijos metu naudokite vis kitą injekcijos vietą.
- Leidžiant CRYSVITA mažam vaikui, gali praversti kitas asmuo, kuris galėtų padėti.
- CRYSVITA vartoti negalima, jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai. Jeigu injekcijos metu arba po jos pasireiškė alerginė reakcija, nustokite vartoti CRYSVITA ir nedelsdami kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelio 2 skyriuje.

CRYSVITA tiekiamas trimis skirtingo stiprumo dozėmis užpildytame švirkšte: 10 mg (mėlyna), 20 mg (raudona) ir 30 mg (žalia). Užpildytuose švirkštuose esančio skysčio kiekis priklauso nuo stiprumo. Kokie Jums bus pateikiami švirkštai, priklausys nuo Jums paskirtos dozės.

Ši instrukcija taikoma visoms trimis dozėms.



CRYSVITA užpildyto švirkšto dalys pavaizduotos toliau:



1 veiksmas. Pasiruoškite ir patikrinkite priemones

Iki vartojimo CRYSVITA reikia laikyti šaldytuve. Kai reikia leisti CRYSVITA sau arba kitam žmogui, išimkite CRYSVITA iš šaldytuvo, bet laikykite dėžutėje. Padėkite dėžutę ant švaraus, lygaus paviršiaus.

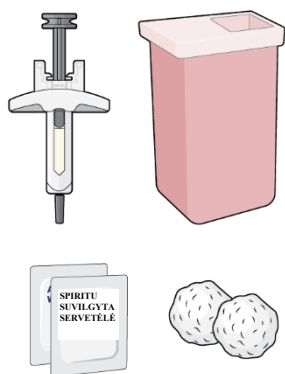
Apžiūrėdami CRYSVITA dėžutes patikrinkite kiekvieno Jums pateikto užpildyto švirkšto stiprumą. Patikrinkite, ar turite reikiamą švirkštų skaičių ir ar kiekvieno užpildyto švirkšto dozės stiprumas atitinka dozę mg, kaip nurodė sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas. Jeigu abejojate, pasitarkite su sveikatos priežiūros paslaugų teikėju.

Palaukite **45 minutes**, kol užpildyto švirkšto dėžutė sušils iki kambario temperatūros. **Nešildykite** užpildyto švirkšto jokiais kitais būdais, pvz., karštu vandeniu arba mikrobangų krosnelėje. **Nelaikykite** užpildyto švirkšto tiesioginėje saulės šviesoje.

Po 45 minučių atidarykite dėžutę ir išimkite plastikinį padėklą. Atsargiai paėmę užpildytą švirkštą už jo korpuso, išimkite jį iš padėklo.

Nekelkite švirkšto paėmę už stūmoklio koto arba adatos dangtelio.

Nelieskite stūmoklio koto ir nenuimkite nuo adatos dangtelio, kol nesate pasiruošę jį naudoti.



Visas priemones, kurių Jums reikės, pasidėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus. Kiekvienai injekcijai Jums bus reikalingi:

- CRYSVITA užpildytas švirkštas
- Spiritu suvilgytos servetėlės
- Aštrių atliekų talpyklė
- Marlinis tamponas arba vata

Jeigu neturite šių priemonių, kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu adatos dangtelio trūksta arba jis nėra tvirtai uždėtas.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu jis yra įskilęs arba kaip nors pažeistas.

Patikrinkite ant kiekvieno užpildyto švirkšto etiketės nurodytą stiprumą.

Patikrinkite tinkamumo laiką, nurodytą ant užpildyto švirkšto etiketės (po „EXP“).

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu pasibaigė jo tinkamumo laikas.

Patikrinkite skystį užpildytame švirkšte. Nekratykite.

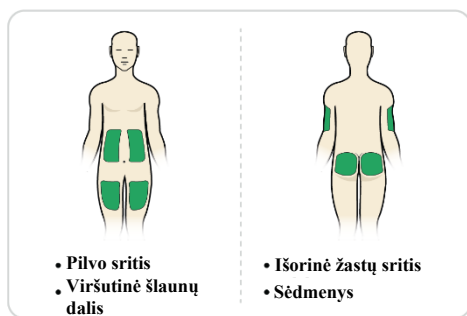
CRYSVITA skystis turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai rudai geltonas.

Pastaba: normalu, jeigu vaiste yra oro burbuliukų. Oro burbuliukai Jums nepakenks ir dozės nepakeis.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu pakitusi skysčio spalva, jis yra drumstas arba jame yra dalelių.

Prieš pereidami prie 2 veiksmo, gerai nusiplaukite rankas vandeniu su muilu.

2 veiksmas. Paruoškite injekcijos vietą



Vaistą reikia leisti į riebalinį sluoksnį, esantį iš karto po oda. Turėsite pasirinkti injekcijos vietą. Jeigu patys leisitės vaistą, injekcijai tinka šios vietos:

- pilvo sritis, viršutinė šlaunų dalis.

Jeigu leisite vaistą kitam žmogui, injekcijai tinka šios vietos:

- pilvo sritis, viršutinė šlaunų dalis, išorinė žastų sritis, sėdmenys

Netinkamos injekcijai vietos:

- sritis, kurią skauda, kuri yra paraudusi, su kraujosruvomis arba kurioje oda yra pažeista;
- sritis, kurioje yra strijų arba randų (įskaitant nudegimus);
- pats apgamas arba sritis aplink apgamą.



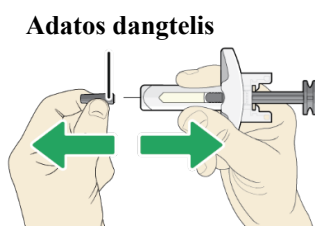
Nuvalykite injekcijos vietą spiritu suvilgyta servetėle ir palaukite, kol oda natūraliai išdžius.

Nelieskite ir nepūskite nuvalytos injekcijos vietos.

Jeigu atliekate ne vieną injekciją, kiekvienai injekcijai naudokite **vis kitą vietą**. Nuvalykite kiekvieną injekcijos vietą nauja spiritu suvilgyta servetėle ir palaukite, kol oda natūraliai išdžius.

CRYSVITA reikia leisti į švarią, sausą odą.

3 veiksmas. Leiskite CRYSVITA



Viena ranka laikykite švirkšto korpusą, nukreipę **adatos dangtelį nuo savęs**.

Kita ranka tvirtai **nutraukite adatos dangtelį, laikydami tiesiai**.

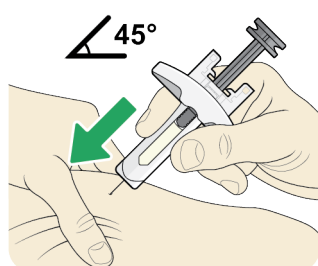
Nesukite adatos dangtelio.

Išmeskite adatos dangtelį į patvirtintą aštrių atliekų talpyklę.

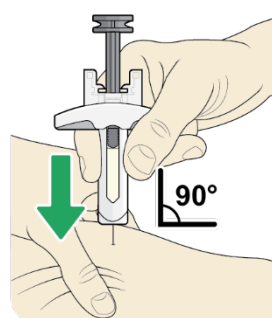
- **Nelieskite** adatos arba stūmoklio koto.
- Nuėmę dangtelį, **užtikrinkite, kad** adata **nesiliestų** su jokių paviršiumi.
- **Nenaudokite** švirkšto, jeigu nuėmę dangtelį jį numetėte arba jeigu adata yra pažeista.



Neliesdami švarios injekcijos vietos, nykščiu ir pirštais tvirtai sugnybkite aplink esančią maždaug 5 cm pločio odos sritį.

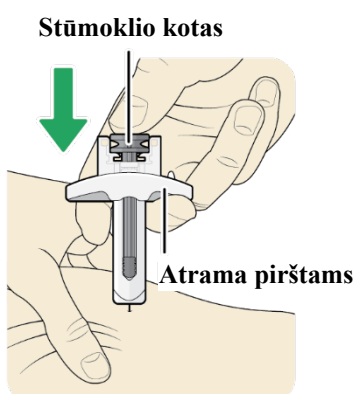


ARBA



Laikykite švirkštą savo dominuojančios rankos nykščiu ir smiliumi.
Adatą reikia įvesti į odą **45 ° arba 90 ° kampu**.
Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas parodys Jums, kokį kampą naudoti.

Greitu „strėlės metimo“ judesiu įveskite adatą į sugnybtą odą.
Įvesdami adatą, **nestumkite** stūmoklio.



Įvedę adatą, nejudinkite jos.

Laikykite sugnybtą odą.
Viena ranka suėmę **atramą pirštams, lėtai ir tolygiai stumkite stūmoklio kotą** iki pat galo, kol švirkštas bus tuščias.

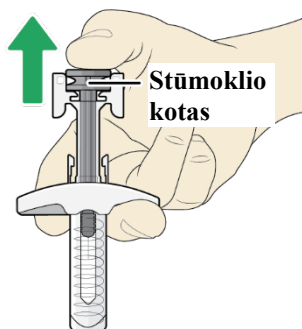
Kol kas **nenuimkite** adatos dangtelio.

Suleidę visą dozę, **laikykite švirkštą tuo pačiu injekcijos kampu** ir atsargiai, laikydami tiesiai, ištraukite švirkštą.

Ištraukdami švirkštą, jo **nepakreipkite**.

Netrinkite injekcijos vietos.

Atleiskite sugnybtą odą.



Atleiskite stūmoklio kotą. Apsaugas bus aktyvintas ir uždengs adatą.

Kad nesusižeistumėte, adatos dangteliu **nebeuždenkite**.

Nelieskite neuždengtos adatos.

Jeigu yra kraujavimas, kelias sekundes palaikykite prie injekcijos vietos prispaustą vatos gumulėlį arba marlinį tamponą.

4 veiksmas. Po kiekvienos injekcijos

Naudotus dangtelius ir švirkštus sudėkite į aštrių atliekų talpyklę. Švirkštų **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis.

Kai Jūsų aštrių atliekų talpyklė bus beveik pilna, turėsite, laikydamiesi vietinių reikalavimų, kreiptis dėl kitos talpyklės ir tinkamai ją tvarkyti.

Priminimas: jeigu atliekate ne vieną injekciją, kiekvienai injekcijai pakartokite 2-4 veiksmus. Kiekvienai injekcijai naudokite naujas priemones.

Pasižymėkite injekcijos datą ir visas sritis, kuriose leidote vaistą, kad kitą kartą, jeigu įmanoma, vaistą leistumėte kitose vietose.