

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRYSVITA 10 mg šķīdums injekcijām

CRYSVITA 20 mg šķīdums injekcijām

CRYSVITA 30 mg šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### CRYSVITA 10 mg šķīdums injekcijām

Katrā flakonā ir 10 mg burosumaba (*Burosumab*) 1 mililitrā šķīduma.

### CRYSVITA 20 mg šķīdums injekcijām

Katrā flakonā ir 20 mg burosumaba (*Burosumab*) 1 mililitrā šķīduma.

### CRYSVITA 30 mg šķīdums injekcijām

Katrā flakonā ir 30 mg burosumaba (*Burosumab*) 1 mililitrā šķīduma.

Burosumabs ir rekombinēta cilvēka monoklonāla IgG1 antiViela pret FGF23, kas iegūta ar rekombinētas DNS tehnoloģiju, izmantojot zīdītāju – Ķīnas kāmju olnīcu (ĶKO) – šūnu kultūru.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 45,91 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši brūngandzeltenīgs šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

CRYSVITA ir paredzēts ar X hromosomu saistītas hipofosfatēmijas ar rentgenogrāfiski pierādītu kaulu slimību ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem, kā arī pieaugušajiem.

CRYSVITA ir paredzēts ar FGF23 saistītas hipofosfatēmijas ārstēšanai audzēja izraisītas osteomalācijas gadījumā, kas ir saistīta ar neoperējamiem vai nelokalizējamiem fosfatūriskiem mezenhimāliem audzējiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem, kā arī pieaugušajiem.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze pacientu ar vielmaiņas kaulu slimībām ārstēšanā.

### Devas

Iekšķīgi lietojamu fosfātu un aktīvu D vitamīna analogu (piemēram, kalцитriola) lietošana jāpārtrauc 1 nedēļu pirms ārstēšanas sākuma. D vitamīna aizstāšanu vai papildināšanu (ar neaktīvām formām) var uzsākt vai turpināt saskaņā ar vietējām vadlīnijām, kontrolējot kalcija un fosfātu līmeni serumā. Sākot ārstēšanu, fosfātu koncentrācijai serumā tukšā dūšā jābūt mazākai par vecuma grupai attiecīgo atsauces intervālu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### **Ar X hromosomu saistīta hipofosfatēmija (XLH)**

#### **Devas bērniem un pusaudžiem ar XLH vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem**

Ieteicamā sākumdeva bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem ir 0,8 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada ik pēc 2 nedēļām. Devas jānoapaļo līdz tuvākajiem 10 mg. Maksimālā deva ir 90 mg.

Pēc ārstēšanas ar burosumabu sākuma fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas pirmajā mēnesī, ik pēc 4 nedēļām nākamajos 2 mēnešos, bet pēc tam – atbilstoši situācijai. Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka arī 2 nedēļas pēc katras devas pielāgošanas reizes. Ja fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā atbilst vecuma grupai atbilstīgajam atsauces intervālam, jā saglabā tāda pati deva.

#### *Devas palielināšana*

Ja fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā ir zemāka par vecuma grupai atbilstīgo atsauces intervālu, devu var palielināt pakāpeniski par 0,4 mg/kg līdz maksimālajai devai 2,0 mg/kg (maksimālā deva 90 mg). Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka 2 nedēļas pēc devas pielāgošanas. Burosumaba devu drīkst pielāgot ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām.

#### *Devas samazināšana*

Ja fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā ir augstāka par vecuma grupai atbilstīgo atsauces intervālu, nākamā deva jāatliek, un 2 nedēļu laikā vēlreiz jānovērtē fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā. Lai atsāktu burosumaba lietošanu ar devu, kas ir uz pusi mazāka par iepriekš lietoto devu, pacienta fosfātu koncentrācijai serumā tukšā dūšā jābūt zemākai par vecuma grupai atbilstīgo atsauces intervālu, noapaļojot daudzumu, kā aprakstīts iepriekš.

#### *Devas maiņa 18 gadu vecumā*

Bērni un pusaudži vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem jāārstē, ievērojot iepriekš norādītos ieteikumus par devām. 18 gadu vecumā pacientam nozīmētā deva jāmaina uz tālāk norādīto pieaugušajiem paredzēto devu un dozēšanas režīmu.

#### **Devas pieaugušajiem ar XLH**

Ieteicamā sākumdeva pieaugušajiem ir 1,0 mg/kg ķermeņa masas, ko noapaļo līdz tuvākajiem 10 mg, nepārsniedzot maksimālo devu 90 mg, un ievada ik pēc 4 nedēļām.

Pēc ārstēšanas ar burosumabu sākuma fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas pirmajā mēnesī, ik pēc 4 nedēļām nākamajos 2 mēnešos, bet pēc tam – atbilstoši situācijai. Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka 2 nedēļas pēc burosumaba iepriekšējās devas. Ja fosfātu koncentrācija serumā atbilst normālajam atsauces intervālam, jāturpina lietot tāda pati deva.

#### *Devas samazināšana*

Ja fosfātu koncentrācija serumā ir augstāka par normālā atsauces intervāla augšējo robežu, nākamā deva jāatliek, un 2 nedēļu laikā vēlreiz jānovērtē fosfātu koncentrācija serumā. Pirms burosumaba lietošanas atsākšanas pacienta fosfātu koncentrācijai serumā jābūt zemākai par normālo atsauces intervālu. Kad fosfātu koncentrācija serumā ir zemāka par normālo atsauces intervālu, ārstēšanu var

atsākt ar devu, kas ir uz pusi mazāka par sākotnēji lietoto sākumdevu, nepārsniedzot maksimālo devu 40 mg ik pēc 4 nedēļām. Fosfātu koncentrācija serumā vēlreiz jānovērtē 2 nedēļas pēc ikvienas devas maiņas reizes.

### **Audzēja izraisīta osteomalācija (TIO)**

Devas bērniem un pusaudžiem ar TIO vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem ir noteiktas, izmantojot farmakokinētisko modelēšanu un simulācijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### **Devas bērniem ar TIO vecumā no 1 gada līdz 12 gadiem**

Ieteicamā sākumdeva bērniem vecumā no 1 gada līdz 12 gadiem ir 0,4 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada ik pēc 2 nedēļām. Devas jānoapaļo līdz tuvākajiem 10 mg. Maksimālā deva ir 90 mg.

#### *Devas palielināšana*

Ja fosfātu koncentrācija serumā ir zemāka par vecuma grupai atbilstīgo atsauces intervālu, devu var pakāpeniski palielināt. Deva jāpalielina sākotnēji par 0,6 mg/kg ar sekojošu pieaugumu par 0,5 mg/kg (līdz maksimālai devai 2,0 mg/kg) atbilstoši pacienta atbildes reakcijai uz ārstēšanu, noapaļojot devas, kā aprakstīts iepriekš, līdz tiek sasniegta maksimālā deva 90 mg, ko ievada ik pēc 2 nedēļām. Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka 2 nedēļas pēc devas pielāgošanas. Burosumaba devu drīkst pielāgot ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām.

#### **Devas pusaudžiem ar TIO vecumā no 13 līdz 17 gadiem**

Ieteicamā sākumdeva pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem ir 0,3 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada ik pēc 2 nedēļām. Devas jānoapaļo līdz tuvākajiem 10 mg. Maksimālā deva ir 180 mg.

#### *Devas palielināšana*

Ja fosfātu koncentrācija serumā ir zemāka par vecuma grupai atbilstīgo atsauces intervālu, devu var pakāpeniski palielināt. Deva jāpalielina sākotnēji par 0,3 mg/kg ar sekojošu pieaugumu par 0,2–0,5 mg/kg (devas palielinājums atkarīgs no fosfātu koncentrācijas izmaiņām pacienta serumā, kas saistītas ar atbildes reakciju uz ārstēšanu), noapaļojot devas, kā aprakstīts iepriekš, līdz maksimālai devai 2,0 mg/kg (maksimālā deva 180 mg), ko ievada ik pēc 2 nedēļām. Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka 2 nedēļas pēc devas pielāgošanas. Burosumaba devu drīkst pielāgot ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām.

#### **Devas bērniem un pusaudžiem ar TIO vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem**

Visiem pediatrikajiem pacientiem pēc ārstēšanas ar burosumabu sākuma fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka ik pēc 2 nedēļām ārstēšanas pirmajā mēnesī, ik pēc 4 nedēļām nākamajos 2 mēnešos, bet pēc tam – atbilstoši situācijai. Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka arī 2 nedēļas pēc katras devas pielāgošanas. Ja fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā atbilst vecuma grupai atbilstīgajam atsauces intervālam, jāsaglabā tāda pati deva.

#### *Devas samazināšana*

Ja fosfātu koncentrācija serumā ir augstāka par vecuma grupai atbilstīgo atsauces intervālu, nākamā deva jāatliek, un 2 nedēļu laikā vēlreiz jānovērtē fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā. Kad fosfātu koncentrācija serumā ir zemāka par vecuma grupai atbilstīgo atsauces intervālu, var atsākt ārstēšanu ar devu, kas ir uz pusi mazāka par iepriekš lietoto devu, noapaļojot devas, kā aprakstīts iepriekš. Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka 2 nedēļas pēc devas pielāgošanas. Ja koncentrācija joprojām ir zemāka par vecuma grupai atbilstīgo atsauces intervālu ar devu, kas lietota pēc ārstēšanas atsākšanas, devas pielāgošanu var turpināt.

#### *Devas maiņa 18 gadu vecumā*

18 gadu vecumā pacientam nozīmētā deva jāmaina uz tālāk norādīto pieaugušajiem paredzēto devu un dozēšanas režīmu.

#### **Devas pieaugušajiem ar TIO**

Ieteicamā sākumdeva pieaugušajiem ir 0,3 mg/kg ķermeņa masas, ko noapaļo līdz tuvākajiem 10 mg, ko ievada ik pēc 4 nedēļām.

Pēc ārstēšanas ar burosumabu sākuma fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka 2 nedēļas pēc katras devas ievadīšanas ārstēšanas pirmajos 3 mēnešos, bet pēc tam – atbilstoši situācijai. Ja fosfātu koncentrācija serumā atbilst atsauces intervālam, jā saglabā tāda pati deva.

#### *Devas palielināšana*

Ja fosfātu koncentrācija serumā ir zemāka par atsauces intervālu, devu var pakāpeniski palielināt. Devas jāpalielina sākotnēji par 0,3 mg/kg ar sekojošu pieaugumu par 0,2–0,5 mg/kg (deva atkarīga no pacienta atbildes reakcijas uz ārstēšanu), līdz maksimālai devai 2,0 mg/kg (maksimālā deva 180 mg), ko ievada ik pēc 4 nedēļām. Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā jānosaka 2 nedēļas pēc devas pielāgošanas.

Ja fosfātu koncentrācija serumā joprojām ir zemāka par atsauces intervālu, ievadot maksimālo devu ik pēc 4 nedēļām, var sadalīt iepriekš lietoto devu un ievadīt to ik pēc 2 nedēļām, pēc nepieciešamības veicot pakāpenisku devas palielināšanu, kā aprakstīts iepriekš, līdz maksimālai devai 2,0 mg/kg (maksimālā deva 180 mg), ko ievada ik pēc 2 nedēļām.

#### *Devas samazināšana*

Ja fosfātu koncentrācija serumā ir augstāka par atsauces intervālu, nākamā deva jāatliek, un 2 nedēļu laikā vēlreiz jānovērtē fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā. Fosfātu koncentrācijai serumā ir jābūt zemākai par atsauces intervālu, lai atsāktu burosumaba lietošanu. Kad fosfātu koncentrācija serumā ir zemāka par atsauces intervālu, var atsākt ārstēšanu ar devu, kas ir aptuveni uz pusi mazāka par iepriekš lietoto devu, ko ievada ik pēc 4 nedēļām. Fosfātu koncentrācija serumā vēlreiz jānovērtē 2 nedēļas pēc ikvienas devas maiņas reizes.

Ja koncentrācija joprojām ir zemāka par atsauces intervālu ar devu, kas lietota pēc ārstēšanas atsākšanas, devas pielāgošanu var turpināt.

#### **Devu lietošanas pārtraukšana pediatriskiem un pieaugušajiem pacientiem ar TIO**

Ja pacientam tiek veikta pamatā esoša audzēja ārstēšana (t. i., ķirurģiska izgriešana vai staru terapija), ārstēšana ar burosumabu ir jāpārtrauc.

Pēc pamatā esoša audzēja ārstēšanas pabeigšanas un pirms ārstēšanas ar burosumabu atsākšanas atkārtoti jānovērtē fosfātu koncentrācija serumā. Ārstēšana ar burosumabu jāatsāk ar pacienta sākotnējo sākumdevu, ja fosfātu koncentrācija serumā ir zemāka par normālā atsauces intervāla mazāko vērtību. Ievērojiet ieteicamo devas pielāgošanu, kas aprakstīta iepriekš, lai uzturētu fosfātu koncentrāciju serumā vecuma grupai atbilstīgā normālā atsauces intervālā.

Visiem pacientiem ar TIO ārstēšana jāpārtrauc, ja ārstējošais ārsts uzskata, ka nav novēroti nozīmīgi bioķīmisko vai klīnisko marķieru, kas saistīti ar atbildes reakciju, uzlabojumi, lietojot maksimālo devu.

#### **Visi pacienti**

Lai mazinātu ekstopiskas mineralizācijas risku, ieteicams, lai fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā būtu tuvāk vecuma grupai atbilstīgā normālā atsauces intervāla mazākajai vērtībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Izlaista deva*

Ja nepieciešams praktisku iemeslu dēļ, zāles var ievadīt 3 dienas pirms vai pēc plānotā zāļu ievadīšanas datuma. Ja pacients izlaidis devu, burosumaba lietošana ar parakstīto devu jāatsāk iespējami drīz.

#### **Īpašas pacientu grupas**

##### *Nieru darbības traucējumi*

Burosumabs nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Burosumabu nedrīkst ievadīt pacientiem ar smagu nieru slimību vai terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

#### Ar X hromosomu saistīta hipofosfatēmija (XLH)

Burosumaba drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskiem pacientiem ar XLH, kas ir jaunāki par vienu gadu, klīniskajos pētījumos nav pierādīta.

#### Audzēja izraisīta osteomalācija (TIO)

Burosumaba drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskiem pacientiem ar TIO, klīniskajos pētījumos nav pierādīta.

### *Gados vecāki cilvēki*

Pieejamie dati par pacientiem, kas ir vecāki par 65 gadiem, ir ierobežoti.

### Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Burosumabs jāinjicē augšdelmā, vēderā, sēžā vai ciskā.

Maksimālais zāļu tilpums vienā injekcijas vietā ir 1,5 ml. Ja konkrētā zāļu ievadīšanas dienā nepieciešams vairāk par 1,5 ml, zāļu kopējais tilpums jāsadala un jāievada divās vai vairākās dažādās injekcijas vietās. Injekcijas vietas jāmaina un rūpīgi jānovēro, vai nerodas iespējamu reakciju pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Norādījumus par rīkošanos ar burosumabu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Dažiem pacientiem var būt piemērota patstāvīgi vai aprūpētāja veikta injicēšana. Ja nav paredzams, ka steidzami būs jāmaina deva, tad zāles var ievadīt cilvēks, kurš apguvis injicēšanas tehniku. Pirmā paša ievadītā deva pēc zāļu lietošanas uzsākšanas vai devas maiņas jāveic veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacienta klīniskā uzraudzība, kas nozīmē arī fosfātu līmeņa kontroli, jāturpina kā noteikts un kā aprakstīts tālāk tekstā. Lietošanas instrukcijas beigās pacientam sniegti detalizēti „Lietošanas norādījumi”.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar iekšķīgi lietojamiem fosfātiem, aktīviem D vitamīna analogiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā augstāka par vecuma grupai atbilstīgo normālo atsauces intervālu, jo ir hiperfosfatēmijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Ektopiska mineralizācija

Ektopiska mineralizācija, kas izpaužas kā nefrokalcinoze, novērota pacientiem, kam ir ar X hromosomu saistīta hipofosfatēmija (*X-linked hypophosphataemia, XLH*) un kas ārstēti ar iekšķīgi lietojamiem fosfātiem un aktīviem D vitamīna analogiem; šo zāļu lietošana jāpārtrauc vismaz 1 nedēļu pirms tam, kad sāk ārstēšanu ar burosumabu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas sākumā un ārstēšanas pirmajos 12 mēnešos ik pēc 6 mēnešiem, pēc tam reizi gadā pacientus ieteicams novērot, piemēram, ar nieru ultrasonogrāfiju, lai konstatētu, vai nerodas nefrokalcinozes pazīmes un simptomi. Ik pēc 6 mēnešiem (1–2 gadus veciem bērniem ik pēc 3 mēnešiem) vai atbilstoši indikācijām ieteicams kontrolēt sārmainās fosfatāzes, kalcija, paratireoīdā hormona (PTH) un kreatinīna koncentrāciju plazmā.

Kalcija un fosfātu koncentrāciju urīnā ieteicams kontrolēt ik pēc 3 mēnešiem.

#### Hiperfosfatēmija

Jākontrolē fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā, jo ir hiperfosfatēmijas risks. Lai mazinātu ektopiskas mineralizācijas risku, ieteicams, lai fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā būtu tuvāk vecuma grupai atbilstīgā normālā atsauces intervāla mazākajai vērtībai. Iespējams, devu lietošana jāpārtrauc un/vai deva jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ieteicams periodiski noteikt fosfātu koncentrāciju serumā pēcpusdienā.

Lai novērstu hiperfosfatēmiju, ārstēšana ar burosumabu jāpārtrauc pacientiem ar audzēja izraisītu osteomalāciju, kuriem tiek veikta pamatā esoša audzēja ārstēšana. Ārstēšana ar burosumabu jāatsāk tikai tad, ja pacientam fosfātu koncentrācija serumā ir zemāka par normālā atsauces intervāla mazāko vērtību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Paratireoīdā hormona koncentrācija serumā

Dažiem pacientiem ar *XLH* ārstēšanas ar burosumabu laikā novērota paratireoīdā hormona koncentrācijas serumā paaugstināšanās. Ieteicams periodiski noteikt paratireoīdā hormona koncentrāciju serumā.

#### Reakcijas injekcijas vietā

Burosumaba ievadīšana var izraisīt vietējas reakcijas injekcijas vietā. Visiem pacientiem, kam rodas smagas reakcijas injekcijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu), jāpārtrauc šo zāļu ievadīšana un jālieto atbilstošas zāles.

#### Paaugstināta jutība

Ja rodas būtiskas paaugstinātas jutības reakcijas un jāsāk piemērota ārstēšana, burosumaba lietošana jāpārtrauc.

#### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šis zāles satur 45,91 mg sorbīta katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 45,91 mg/ml.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Burosumaba lietošana vienlaikus ar iekšķīgi lietojamiem fosfātiem un aktīviem D vitamīna analogiem ir kontraindicēta, jo tas var paaugstināt hiperfosfatēmijas un hiperkalcēmijas risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja burosumabu lieto kopā ar kalcimimētiskām zālēm (t. i., līdzekļiem, kas imitē kalcija iedarbību uz audiem, aktivējot kalcija receptoru). Šo zāļu vienlaicīga lietošana klīniskajos pētījumos nav pētīta, tā var pastiprināt hipokalcēmiju.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par burosumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Burosumabs grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai burosumabs/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar burosumabu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda iedarbību uz tēviņu dzimumorgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Klīniski dati par burosumaba iedarbību uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Īpaši fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem par burosumabu nav veikti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Burosumabs var maz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc burosumaba lietošanas iespējams reibonis.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Klīnisko pētījumu laikā visbiežāk ziņotās (> 10 %) nevēlamās blakusparādības pediatriiskajiem pacientiem ar *XLH*, pamatojoties uz rezultātiem veiktajos ilgtermiņa pētījumos ar maksimālo burosumaba iedarbības laiku līdz 214 nedēļām (ar mainīgu iedarbības periodu drošuma populācijā), bija klepus (55 %), reakcijas injekcijas vietā (54 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (50 %), galvassāpes (48 %), vemšana (46 %), sāpes ekstremitātēs (42 %), zoba abscess (40 %), D vitamīna koncentrācijas pazemināšanās (28 %), caureja (27 %), slikta dūša (21 %), izsitumi (20 %), aizcietējums (12 %) un zobu kariess (11 %).

Klīnisko pētījumu laikā visbiežāk ziņotās (> 10 %) nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem pacientiem ar *XLH* vai pieaugušajiem pacientiem ar *TIO*, pamatojoties uz veikto ilgtermiņa pētījumu ar maksimālo burosumaba iedarbības laiku līdz 300 nedēļām (ar mainīgu iedarbības periodu drošuma populācijā) rezultātiem, bija sāpes mugurā (30 %), reakcijas injekcijas vietā (29 %), galvassāpes (28 %), zoba infekcija (28 %), D vitamīna koncentrācijas pazemināšanās (28 %), muskuļu spazmas (18 %), nemierīgo kāju sindroms (16 %), reibonis (16 %) un aizcietējums (13 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu un tālāk sadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

##### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts 1. tabulā (pediatriiskajiem pacientiem ar *XLH*) un 2. tabulā (pieaugušajiem pacientiem ar *XLH* un *TIO*).

Blakusparādības ir sakārtotas pa orgānu sistēmu klasēm un pēc biežuma kategorijām, kas definētas atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz



< 1/100); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. No 1 līdz 17 gadu veciem pediatriskajiem pacientiem ar XLH ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos (N = 120) un pēc reģistrācijas**

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Zoba abscess <sup>1</sup>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus <sup>2</sup>
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Ļoti bieži	Reibonis <sup>3</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana Slikta dūša Caureja Aizcietējums Zobu kariess
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi <sup>4</sup>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija
		Sāpes ekstremitātēs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā <sup>5</sup> Paaugstināta ķermeņa temperatūra
Izmeklējumi	Ļoti bieži	D vitamīna koncentrācijas pazemināšanās <sup>6</sup>
	Nav zināmi	Fosfora koncentrācijas asinīs paaugstināšanās <sup>7</sup>

<sup>1</sup> Zobu abscess ietver: zobu abscesu, zobu infekciju un zobu sāpes.

<sup>2</sup> Klepus ietver: klepu un klepu ar krēpām.

<sup>3</sup> Reibonis ietver: reiboni un reiboni pie fiziskas piepūles.

<sup>4</sup> Izsitumi ietver: izsitumus, eritematozus izsitumus, vispārējus izsitumus, niezošus izsitumus, makulopapulozus izsitumus un pustulozus izsitumus.

<sup>5</sup> Reakcija injekcijas vietā ietver: reakciju injekcijas vietā, eritēmu injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā, pietūkumu injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, izsitumus injekcijas vietā, zilumus injekcijas vietā, ādas krāsas izmaiņas injekcijas vietā, diskomforta sajūtu injekcijas vietā, hematomu injekcijas vietā, asiņošanu injekcijas vietā, sacietējumu injekcijas vietā, plankumu injekcijas vietā un nātreni injekcijas vietā.

<sup>6</sup> D vitamīna koncentrācijas pazemināšanās ietver: D vitamīna trūkumu, pazeminātu 25-hidroksiholekalciferola līmeni asinīs un D vitamīna koncentrācijas pazemināšanos.

<sup>7</sup> Fosfora koncentrācijas asinīs paaugstināšanās ietver: fosfora koncentrācijas paaugstināšanos asinīs un hiperfosfatēmiju.

**2. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem (N = 203) ar XLH (N = 176) un TIO (N = 27)**

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Zoba infekcija <sup>1</sup>
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes <sup>2</sup>
	Ļoti bieži	Reibonis
	Ļoti bieži	Nemierīgo kāju sindroms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi <sup>3</sup>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes mugurā
	Ļoti bieži	Muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā <sup>4</sup>
Izmeklējumi	Ļoti bieži	D vitamīna koncentrācijas pazemināšanās <sup>5</sup>
	Bieži	Fosfora koncentrācijas asinīs paaugstināšanās <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Zoba infekcija ietver: zobu abscesu, zobu infekciju un zobu sāpes.

<sup>2</sup> Galvassāpes ietver: galvassāpes un diskomforta sajūtu galvā.

<sup>3</sup> Izsitumi ietver: izsitumus, papulārus izsitumus un eritematozus izsitumus.

<sup>4</sup> Reakcija injekcijas vietā ietver: reakciju injekcijas vietā, eritēmu injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā, pietūkumu injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, izsitumus injekcijas vietā, zilumus injekcijas vietā, ādas krāsas izmaiņas injekcijas vietā, diskomforta sajūtu injekcijas vietā, hematomu injekcijas vietā, asiņošanu injekcijas vietā, sacietējumu injekcijas vietā, plankumu injekcijas vietā, nātreni injekcijas vietā, paaugstinātu jutību injekcijas vietā un iekaisumu injekcijas vietā.

<sup>5</sup> D vitamīna koncentrācijas pazemināšanās ietver: D vitamīna trūkumu, pazeminātu 25-hidroksiholekalciferola līmeni asinīs un D vitamīna koncentrācijas pazemināšanos.

<sup>6</sup> Fosfora koncentrācijas asinīs paaugstināšanās ietver: fosfora koncentrācijas paaugstināšanos asinīs un hiperfosfatēmiju.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Reakcijas injekcijas vietā*

###### *Pediatriiskie pacienti ar XLH*

Injekcijas vietā novērotas vietējas reakcijas (piemēram, nātrene, eritēma, izsitumi, pietūkums, zilums, sāpes, nieze un hematoma injekcijas vietā). Pediatriiskajos pētījumos, pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtajiem rezultātiem, apmēram 54 % pacientu bija reakcija injekcijas vietā. Reakcijas injekcijas vietā parasti bija vieglas, tās radās 1 dienas laikā pēc zāļu ievadīšanas, lielākoties ilga 1–3 dienas, ārstēšana nebija vajadzīga, un tās izzuda gandrīz visos gadījumos.

###### *Pieauguši pacienti ar XLH vai TIO*

Reakcijas injekcijas vietā parasti bija vieglas, ārstēšana nebija vajadzīga, un tās izzuda gandrīz visos gadījumos.

Pacientiem ar XLH pētījuma UX023-CL303 ar placebo kontrolētajā ārstēšanas posmā reakciju injekcijas vietā sastopamības biežums bija 12 % gan burosumaba, gan placebo grupā (reakcija injekcijas vietā, eritēma, izsitumi, zilums, sāpes, nieze un hematoma). Pamatojoties uz veikto ilgtermiņa klīnisko pētījumu rezultātiem, pacientiem ar TIO reakciju injekcijas vietā sastopamības biežums bija 22 % (reakcija injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā un pietūkums injekcijas vietā).

##### *Paaugstināta jutība*

###### *Pediatriiskie pacienti ar XLH*

Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtajiem rezultātiem, par paaugstinātas jutības reakcijām (piemēram, reakcijām injekcijas vietā, izsitumiem, nātreni, sejas pietūkumu, dermatītu utt.) tika ziņots 39 % pediatriisko pacientu. Visas ziņotās reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas.

### *Pieauguši pacienti ar XLH vai TIO*

Paaugstinātas jutības reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas.

Pacientiem ar XLH pētījuma UX023-CL303 ar placebo kontrolētajā ārstēšanas posmā iespējamu paaugstinātas jutības reakciju sastopamība ar burosumabu ārstētajiem un placebo saņemušajiem pieaugušajiem bija līdzīga (6 %). Pamatojoties uz veikto ilgtermiņa klīnisko pētījumu rezultātiem, pacientiem ar TIO paaugstinātas jutības reakciju biežums bija 30 % (izsitumi, zāļu izraisīti izsitumi un paaugstināta jutība).

### *D vitamīna koncentrācijas pazemināšanās*

#### *Pediatrikie pacienti ar XLH*

Aptuveni 8 % pediatriko pacientu pēc ārstēšanas ar burosumabu uzsākšanas ir novērots pazemināts 25-hidroksi-D vitamīna līmenis serumā, iespējams, sakarā ar palielinātu pārvēršanos aktivizētā 1,25-dihidroksi-D vitamīnā. Papildināšana ar neaktīvu D vitamīnu sekmīgi palīdzēja atjaunot normālus līmeņus plazmā.

### *Hiperfosfatēmija*

#### *Pieauguši pacienti ar XLH vai TIO*

Pacientiem ar XLH pētījuma UX023-CL303 ar placebo kontrolētajā ārstēšanas posmā burosumaba grupā 9 pacientiem (13,2 %) vismaz vienreiz bija augsta fosfātu koncentrācija serumā; 5 no šiem 9 pacientiem bija nepieciešama devas samazināšana atbilstoši protokolā norādītajam. Pēc burosumaba lietošanas uzsākšanas atklātajā ārstēšanas turpināšanas posmā 8 pacientiem (12,1 %) placebo→burosumaba grupā bija augsta fosfātu koncentrācija serumā. Četriem no šiem 8 pacientiem bija nepieciešama devas samazināšana atbilstoši protokolā norādītajam. Visiem pacientiem, kuri atbilda protokolā norādītajiem kritērijiem, devu samazināja par 50 %. Vienam pacientam (1 %) nepārtrauktas hiperfosfatēmijas dēļ vēlreiz bija nepieciešama devas samazināšana. Pamatojoties uz veikto ilgtermiņa klīnisko pētījumu rezultātiem, 11 % pacientu ar TIO bija hiperfosfatēmijas gadījumi, kuri tika novērsti ar devas samazināšanu.

### *Nemierīgo kāju sindroms*

#### *Pieauguši pacienti ar XLH vai TIO*

Pacientiem ar XLH pētījuma UX023-CL303 ar placebo kontrolētajā ārstēšanas posmā apmēram 12 % pieaugušo burosumaba grupā un 8 % placebo grupā paasinājās nemierīgo kāju sindroms, salīdzinot ar sākumstāvokli, vai radās nemierīgo kāju sindroms, kura smaguma pakāpe bija viegla vai vidēji smaga. Pamatojoties uz veikto ilgtermiņa klīnisko pētījumu rezultātiem, 11 % pacientu ar TIO bija viegli vai vidēji smagi nemierīgo kāju sindroma gadījumi.

### *Imunogenitāte*

#### *Pediatrikie pacienti ar XLH*

Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtajiem rezultātiem, kopumā antivielu pret zālēm (APZ) sastopamība bija 10 % pediatriko pacientu, kuriem ievadīja burosumabu. Neitralizējošu APZ sastopamība pediatrikajiem pacientiem bija 3 %. Nevēlamās blakusparādības, efektivitātes zudumu vai burosumaba farmakokinētiskā profila izmaiņas nesaistīja ar šīm atradēm.

### *Pieauguši pacienti ar XLH vai TIO*

Pieaugušo ar XLH vai TIO klīniskajos pētījumos pacientu sastopamība, kuriem bija pozitīvs APZ tests burosumaba gadījumā, pamatojoties uz veikto ilgtermiņa klīnisko pētījumu rezultātiem, bija 15 %. Nevienam pacientam neizveidojās neitralizējošās APZ. Nevēlamās blakusparādības, efektivitātes zudumu vai burosumaba farmakokinētiskā profila izmaiņas nesaistīja ar šīm atradēm.

#### Nevēlamās blakusparādības pediatrikiem pacientiem ar TIO

Nav pieejamu datu par pediatrikiem pacientiem ar TIO (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par burosumaba pārdozēšanas gadījumiem. Pediatrikajos *XLH* klīniskajos pētījumos burosumabs lietots bez devu ierobežojošas toksicitātes ar devām līdz 2,0 mg/kg ķermeņa masas, maksimālā deva 90 mg ik pēc 2 nedēļām. Pieaugušo *XLH* klīniskajos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošu toksicitāti, lietojot devas līdz 1,0 mg/kg vai maksimālo kopējo devu 128 mg ik pēc 4 nedēļām. Pieaugušo *TIO* klīniskajos pētījumos netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte ar devām līdz 2,0 mg/kg ķermeņa masas vai maksimālo devu 184 mg ik pēc 4 nedēļām.

### Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams pārtraukt burosumaba lietošanu un kontrolēt bioķīmisko atbildes reakciju.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, citas kaulu struktūru un mineralizāciju ietekmējošās zāles, ATĶ kods: M05BX05.

### Darbības mehānisms

Burosumabs ir rekombinēta cilvēka monoklonāla antivielas (IgG1), kas saistās ar fibroblastu augšanas faktoru 23 (*fibroblast growth factor*, FGF23) un nomāc tā aktivitāti. Nomācot FGF23, burosumabs palielina fosfāta resorbciju nieru kanāliņos no nierēm un paaugstina 1,25-dihidroksi-D vitamīna koncentrāciju serumā.

### Klīniskā efektivitāte pediatrikajiem pacientiem ar *XLH*

#### Pētījums UX023-CL301

Pediatrikajā pētījumā UX023-CL301 61 pacients vecumā no 1 līdz 12 gadiem (56 % sievietes; 44 % vīrieši, vecums pirmās devas laikā: vidējais (SN): 6,3 (3,31) gadi) pēc nejaušības principa tika iedalīts burosumaba (n = 29) vai aktīvās kontroles (n = 32; iekšķīgi lietojamais fosfāts un aktīvais D vitamīns) grupās. Sākot pētījumu, visiem pacientiem vismaz 6 mēnešus bija jābūt ārstētiem ar iekšķīgi lietojamo fosfātu un aktīvo D vitamīnu. Visiem pacientiem bija rentgenogrāfiski pierādīta kaulu slimība *XLH* dēļ (atbilstoši rahīta smaguma pakāpes skalai  $\geq 2$ ). Burosumaba lietošana tika sākota ar devu 0,8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, un to palielināja līdz 1,2 mg/kg, ja nebija atbilstošas atbildes reakcijas, ko mēra pēc fosfātu līmeņa serumā tukšā dūšā. Tie pacienti, kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti aktīvās kontroles grupā, saņēma vairākas iekšķīgi lietojama fosfāta un aktīvā D vitamīna devas katru dienu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija rahīta smaguma izmaiņas 40. nedēļā, ko novērtēja atbilstoši rentgenogrāfiskajam vispārējam izmaiņu novērtējumam (*Radiographic Global Impression of Change*, *RGI-C*), salīdzinot burosumaba un aktīvās kontroles grupas.

*RGI-C* ir relatīvas novērtēšanas skala, kas salīdzina pacienta rahītu pirms un pēc ārstēšanas un kurā izmanto 7 punktu kārtas skalu tādu pašu patoloģiju izmaiņu novērtēšanai, ko novērtē ar *RSS* (kā aprakstīts tālāk). Rezultāti ir intervālā no -3 (liecina par būtisku rahīta saasināšanos) līdz +3 (liecina par pilnīgu rahīta izārstēšanu).

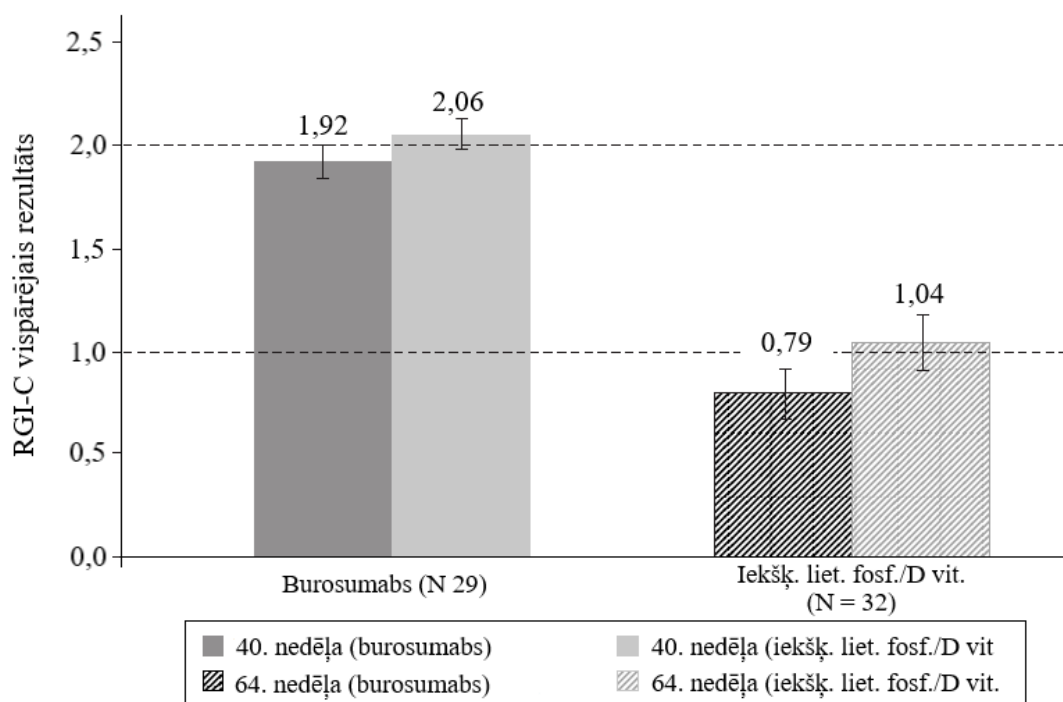
Rahīta smaguma pakāpi bērniem noteica pēc *RSS*, rentgenogrāfiskas vērtēšanas metodes, ņemot vērā metafīzes noberzuma pakāpi, ieliekumu un augšanas plātnītes bojāto daļu. Pētījumā UX023-CL301 *RSS* rezultātu ieguva, izmantojot iepriekš definētu skalu un nosakot raksturīgas patoloģijas plaukstu locītavās un ceļos.

Visi pacienti (n = 61) tika ārstēti 64 nedēļas ilgu ārstēšanas posmu pēc nejaušības principa iedalītajā grupā. Nevienam pacientam netika samazināta deva, un 8 (28 %) ar burosumabu ārstētiem pacientiem deva tika palielināta līdz 1,2 mg/kg. Kopumā 51 pacients tika iekļauts ārstēšanas pagarinājuma posmā, tas ir, 26 pacienti aktīvās kontroles→burosumaba grupā un 25 pacienti burosumaba→burosumaba grupā, un pacienti tika ārstēti ar burosumabu līdz 124 nedēļām.

#### Primārie efektivitātes rezultāti

Labāks rahīta dzīšanas process 40. nedēļā tika novērots, ārstējot ar burosumabu, salīdzinot ar aktīvās kontroles grupu, un šī iedarbība saglabājās 64. nedēļā, kā redzams 1. attēlā. Šie rezultāti tika saglabāti līdz 88. nedēļai (n = 21).

**1. attēls. RGI-C vispārējais rezultāts (vidējais ± SN) — primārais efektivitātes mērķa kritērijs 40. un 64. nedēļā (pilna analīzes kopa)**



#### 40. nedēļa (primārā analīze)

Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības atšķirības:

1,14 (95% TI: 0,83; 1,45)

p < 0,0001, ANCOVA modelis

#### 64. nedēļa

Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības atšķirības: +1,02 (95% TI: 0,72; 1,33)

p < 0,0001, GEE modelis

### Sekundārie efektivitātes rezultāti

Galveno sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti 40. un 64. nedēļā ir apkopoti 3. tabulā. Šie rezultāti tika saglabāti līdz 88. nedēļai (n = 21).

**3. tabula. Sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti**

Mērķa kritērijs	Nedēļa	Aktīvā kontrole Vismazāko kvadrātu vidējā vērtība (SK)	Burosumabs Vismazāko kvadrātu vidējā vērtība (SK)	Atšķirības (burosumabs – aktīvā kontrole)
Apakšējo ekstremitāšu deformācija; novērtēta ar <i>RGI-C</i> (GEE modelis)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95 % TI: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95 % TI:+0,57; +1,37] p < 0,0001
Augums; standartizētā vērtība	Sākotnējais stāvoklis	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 <sup>a</sup>	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95 % TI: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 <sup>b</sup>	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95 % TI: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Rahīta smaguma pakāpe, <i>RSS</i> kopējais rezultāts	Sākotnējais stāvoklis	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 <sup>a</sup>	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95 % TI - 1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 <sup>b</sup>	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95 % TI: - 1,59; -0,83] p < 0,0001
Sārmainās fosfatāzes līmenis serumā (V/l)	Sākotnējais stāvoklis	523 (154)	511 (125)	
	40 <sup>a</sup>	489 (189)	381 (99)	-97 [95 % TI: - 138; -56] p < 0,0001
	64 <sup>b</sup>	495 (182)	337 (86)	-147 [95 % TI: - 192; -102] p < 0,0001
Sešu minūšu iešanas tests (m)	Sākotnējais stāvoklis	450 (106)	385 (86)	
	40 <sup>a</sup>	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95 % TI: - 0,3; 87]; p = 0,0514
	64 <sup>b</sup>	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95 % TI: 2; 89]; p = 0,0399

<sup>a</sup> Izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 40. nedēļai pēc ANCOVA modeļa.

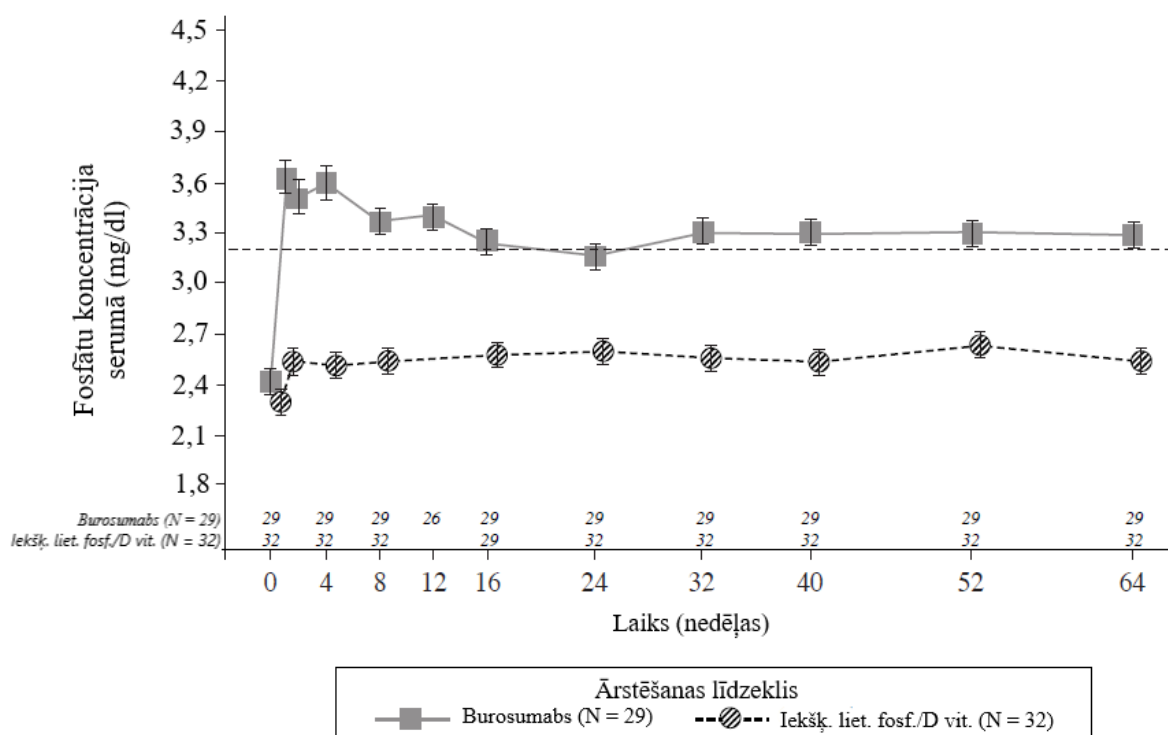
<sup>b</sup> Izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 64. nedēļai pēc GEE modeļa.

### Fosfātu koncentrācija serumā

Katrā pētījuma vizītē, kurā tika novērtēta fosfātu koncentrācija serumā abās grupās, fosfātu koncentrācijas serumā izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija lielākas burosumaba grupā, salīdzinot ar aktīvās kontroles grupu ( $p < 0,0001$ ; GEE modelis) (2. attēls).

## 2. attēls. Fosfātu koncentrācija serumā un tās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni (mg/dl) (vidējais $\pm$ SK) pa ārstēšanas grupām (FD analīzes kopa)

Piezīme: punktētā līnija attēlā norāda normālas fosfātu koncentrācijas serumā atsaucis diapazona apakšējo robežu, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Ārstēšanas pagarinājuma posmā (no 66. nedēļas līdz 140. nedēļai), veicot ilgstošu ārstēšanu ar burosumabu, rezultāti tika saglabāti abās grupās (burosumaba  $\rightarrow$  burosumaba ( $n = 25$ ) un aktīvās kontroles  $\rightarrow$  burosumaba ( $n = 26$ )).

### Pētījums UX023-CL201

Pediatrikajā pētījumā UX023-CL201 52 pediatrijas pacientus vecumā no 5 līdz 12 gadiem (vidējais vecums 8,5 gadi; standartnovirze (SN) 1,87) ar *XLH* ārstēja 64 nedēļas ilgu sākotnējo posmu, devu ievadot ik pēc divām nedēļām ( $\times 2n$ ) vai ik pēc četrām nedēļām ( $\times 4n$ ). Pēc tam visiem pacientiem sekoja divi pagarinājuma posmi atbilstoši  $\times 2n$  shēmai; pirmais posms līdz 96 nedēļām (kopā 160 nedēļas) un nākamais posms līdz 56 nedēļām drošuma analīzei.

Gandrīz visiem pacientiem pētījuma sākumā bija rentgenogrāfiski pierādīts rahīts, un viņi iepriekš bija iekšķīgi lietojuši fosfātus un D vitamīna analogus vidēji (SN) 7 (2,4) gadus. Šo tradicionālo terapiju pārtrauca 2–4 nedēļas pirms burosumaba lietošanas sākuma. Burosumaba devu pielāgoja ar mērķi panākt fosfātu koncentrāciju serumā tukšā dūšā no 3,50 līdz 5,02 mg/dl (no 1,13 līdz 1,62 mmol/l). Pirmajās 64 nedēļās 26 no 52 pacientiem burosumabu saņēma atbilstoši  $\times 4n$  shēmai. Divdesmit seši no 52 pacientiem burosumabu saņēma atbilstoši  $\times 2n$  shēmai ar vidējo devu (min., maks.) 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) un 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg attiecīgi 16., 40. un 64. nedēļā līdz maksimālai devai 2,0 mg/kg.

Burosumabs paaugstināja fosfātu koncentrāciju serumā, kā arī fosfāta maksimālo resorbciju nieru kanāliņos / glomerulu filtrācijas ātrumu (GFĀ). Vidējā (SN) fosfātu koncentrācija serumā  $\times 2n$  grupā

paaugstinājās no 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l pētījuma sākumā) līdz 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) 40. nedēļā un līdz 64. nedēļai saglabājās 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Paaugstinātā fosfātu koncentrācija serumā saglabājās līdz 160. nedēļai (n = 52).

#### Sārmainās fosfatāzes aktivitāte

Vidējā (SN) kopējās sārmainās fosfatāzes (*alkaline phosphatase, ALP*) aktivitāte serumā bija 459 (105) V/l pētījuma sākumā, tā samazinājās līdz 369 (76) V/l 64. nedēļā (-19,6 %, p < 0,0001); samazinājums bija līdzīgs abās devu grupās. Kopumā pazeminātā *ALP* koncentrācija serumā saglabājās līdz 160. nedēļai.

Kaulu izcelsmes sārmainās fosfatāzes (*bone-derived serum alkaline phosphatase, BALP*) saturs serumā bija 165 (52) µg/l [vidējais (SN)] pētījuma sākumā un 115 (31) µg/l 64. nedēļā (vidējā izmaiņa: -28,5 %); samazinājums bija līdzīgs abās devu grupās. Kopumā pazeminātā *BALP* koncentrācija serumā saglabājās līdz 160. nedēļai.

Pētījumā UX023-CL201 rahīta smaguma pakāpi bērniem noteica pēc RSS, kā aprakstīts iepriekš, izmantojot iepriekš definētu skalu un nosakot raksturīgas patoloģijas plaukstu locītavās un ceļos. Papildus RSS novērtējumam tika izmantota RGI-C novērtēšanas skala. Rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

#### 4. tabula. Rahīta atbildes reakcija 5–12 gadus veciem bērniem, kas pētījumā UX023-CL201 saņēma burosumabu

Mērķa kritērijs	Burosumaba lietošanas ilgums (nedēļas)	Efekta lielums	
		x2n (N = 26)	x4n (N = 26)
<b>RSS kopējais rezultāts</b> Sākotnējā vidējā vērtība (SN) Kopējā rezultāta vismazāko kvadrātu vidējās vērtības izmaiņas (standartklūda (SK)), salīdzinot sākotnējo vērtību <sup>a</sup> (mazāks RSS rezultāts liecina par rahīta smaguma pakāpes mazināšanos)	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)
<b>RGI-C vispārējais rezultāts</b> Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības rezultāts (SK) <sup>a</sup> (pozitīvs rezultāts liecina par izārstēšanu)	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)

<sup>a</sup> Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības un p vērtības aprēķinātas pēc vispārīgā novērtējuma vienādojuma modeļa, kas izskaidro sākotnējo RSS, apmeklējumus un režīmu un to mijiedarbību.

#### Pētījums UX023-CL205

Pediātriskajā pētījumā UX023-CL205 13 pacientiem vecumā no 1 līdz 4 gadiem (vidējais vecums 2,9 gadi; SN 1,1) ar *XLH* burosumabu novērtēja 64 nedēļas ilgā ārstēšanas posmā. Divpadsmit pacienti pagarinājuma posmā vēl 96 nedēļas turpināja saņemt burosumabu, proti, maksimālo ilgumu 160 nedēļas. Visiem pacientiem pētījuma sākumā bija rentgenogrāfiski pierādīts rahīts, 12 pacienti bija iekšķīgi lietojuši fosfātus un D vitamīna analogus vidēji (SN) 16,7 (14,4) mēnešus. Šo tradicionālo terapiju pārtrauca 2–6 nedēļas pirms burosumaba lietošanas sākuma. Pacienti burosumaba devu 0,8 mg/kg saņēma ik pēc 2 nedēļām.



Vidējā (SN) fosfātu koncentrācija serumā tukšā dūšā paaugstinājās no 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) pētījuma sākumā līdz 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) 40. nedēļā un paaugstinātā koncentrācija saglabājās līdz 160. nedēļai.

#### *Sārmainās fosfatāzes aktivitāte serumā*

Vidējā (SN) kopējās sārmainās fosfatāzes aktivitāte serumā bija 549 (193,8) V/l pētījuma sākumā, tā samazinājās līdz 335 (87,6) V/l 40. nedēļā (vidējā izmaiņa: -36,3 %). Pazemināta kopējā sārmainās fosfatāzes aktivitāte, veicot ilgstošu ārstēšanu, tika saglabāta līdz 160. nedēļai.

#### *Rahīta smaguma pakāpes skala (RSS)*

Vidējais kopējais RSS rezultāts uzlabojās no 2,92 (1,367) pētījuma sākumā līdz 1,19 (0,522) 40. nedēļā, kas atbilst vismazāko kvadrātu vidējās vērtības izmaiņām (SK), salīdzinot ar sākotnējo vērtību, par -1,73 (0,132) ( $p < 0,0001$ ). RSS rezultāts tika saglabāts 64., 112. un 160. nedēļā.

#### *Rentgenogrāfisks vispārējs izmaiņu novērtējums (RGI-C)*

Pēc 40 nedēļu ilgā ārstēšanas ar burosumabu vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (SK) RGI-C vispārējais rezultāts bija +2,21 (0,071) visiem 13 pacientiem ( $p < 0,0001$ ), kas pierāda rahīta izārstēšanu. Visus 13 pacientus uzskatīja par tādiem, kam ir atbildes reakcija RGI-C skalā, kas noteikta pēc RGI-C vispārējā rezultāta  $\geq +2,0$ . RGI-C vispārējais novērtējums tika saglabāts 64., 112. un 160. nedēļā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus burosumabam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar X hromosomu saistītas hipofosfatēmijas ārstēšanā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

#### Klīniskā efektivitāte pieaugušajiem ar XLH

##### Pētījums UX023-CL303

Pētījums UX023-CL303 ir randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums 134 pieaugušiem pacientiem ar XLH. Pētījumu veidoja 24 nedēļas ilgs ar placebo kontrolēts ārstēšanas posms, kam sekoja 24 nedēļas ilgs atklātais posms, kurā visi pacienti saņēma burosumabu. Pētījuma laikā nedrīkstēja lietot iekšķīgi lietojamus fosfātus un aktīva D vitamīna analogus. Burosumabu ievadīja devā 1 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs bija fosfātu koncentrācijas serumā normalizēšana 24 nedēļas ilgajā dubultmaskētajā posmā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra stiprākas sāpes, ko noteica atbilstoši īsās sāpju aptaujas anketas (*Brief Pain Inventory, BPI*) skalai, un stīvumu un fizisko funkciju, ko noteica atbilstoši Rietumontario universitātes un Makmāstera universitātes osteoartrīta (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis, WOMAC*) indeksam. Pētnieciskie mērķa kritēriji ietvēra šādus rādītājus: lūzuma un pseidolūzuma saaugšana, entezopātija, 6 minūšu iešanas tests, sāpju radītie traucējumi atbilstoši *BPI*, stiprākais nogurums atbilstoši īsajai noguruma aptaujas anketai (*Brief Fatigue Inventory, BFI*) un vispārējais nogurums atbilstoši *BFI*.

Sākot pētījumu, pacientu vidējais vecums bija 40 gadi (intervālā no 19 līdz 66 gadiem), 35 % bija vīrieši. 66 pacientus pēc nejaušības principa iedalīja placebo grupā un 68 – burosumaba grupā; pētījuma sākumā vidējā (SN) fosfātu koncentrācija serumā bija 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] un 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] attiecīgi placebo un burosumaba grupā.

Attiecībā uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju vidējo fosfātu koncentrāciju serumā virs normas apakšējās robežas (NAR) līdz 24. nedēļai sasniedza lielākā daļa pacientu, ko ārstēja ar burosumabu, salīdzinot ar placebo grupu (5. tabula un 3. attēls).

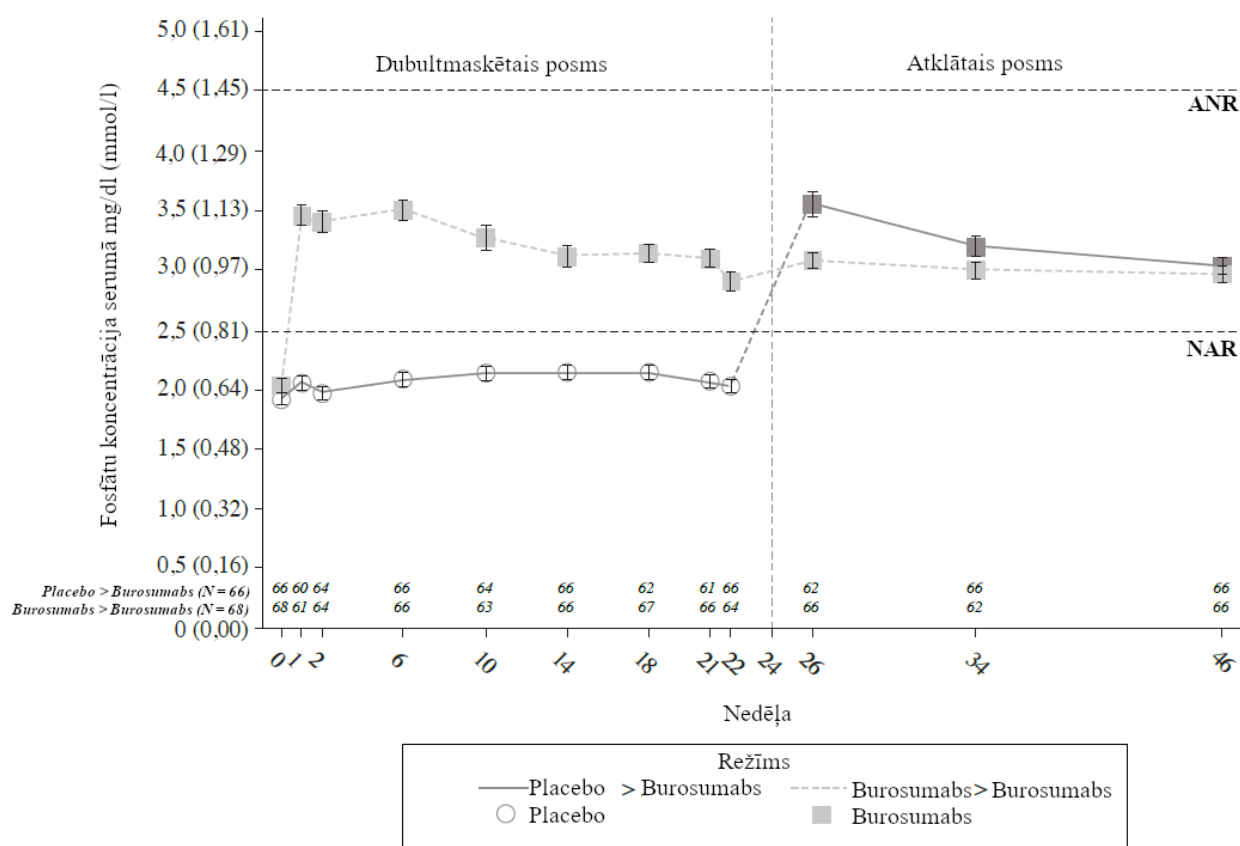
**5. tabula. Pieaugušo pacientu daļa, kas vidējo fosfātu koncentrāciju serumā virs NAR sasniedza devu intervāla viduspunktā pētījumā UX023-CL303 (dublmaskētais posms)**

	<b>Placebo (N = 66)</b>	<b>Burosumabs (N = 68)</b>
Sasniegta vidējā fosfātu koncentrācija serumā > NAR devu intervālu viduspunktos līdz 24. nedēļai – n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
95 % TI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p vērtība <sup>a</sup>		< 0,0001

95 % TI aprēķināti, izmantojot Vilsona (*Wilson*) rādītāju metodi.

<sup>a</sup> P vērtība iegūta no Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel, CMH*) testa un attiecas uz saistību starp primārā mērķa kritērija sasniegšanu un ārstēšanas grupu, pielāgojot atbilstoši randomizācijas stratifikācijām.

**3. attēls. Vidējā (± SK) maksimālā fosfātu koncentrācija serumā (mg/dl [mmol/l])**



Fosfātu koncentrācijas serumā atsaucies intervāla NAR, normas apakšējā robeža; ANR, augšējā normas robeža.

#### *Pacienta ziņotās sāpes, fiziskā funkcija un stīvums*

Izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, uzrādīja lielāku atšķirību burosumaba grupā nekā placebo grupā attiecībā uz pacientu ziņotajām sāpēm (*BPI*), fizisko funkciju (*WOMAC* indekss) un stīvumu (*WOMAC* indekss). Vidējā (SK) atšķirība starp ārstēšanas grupām (burosumabs-placebo) 24. nedēļā sasniedza statistisku nozīmīgumu attiecībā uz stīvumu atbilstoši *WOMAC*. Detalizēta informācija ir parādīta 6. tabulā.

**6. tabula. Pacientu ziņoto sāpju, fiziskās funkcijas un stīvuma rādītāja izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai un atšķirības analīze 24. nedēļā**

	<b>Placebo</b>	<b>Burosumabs</b>
	N = 66	N = 68
<b>Stiprākās sāpes atbilstoši BPI<sup>a</sup></b>		
MK vidējās (SK) izmaiņas kopš pētījuma sākuma	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95 % TI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
MK vidējā (SK) atšķirība (burosumabs-placebo)	-0,5 (0,28)	
p vērtība	0,0919 <sup>c</sup>	
<b>Fiziskā funkcija atbilstoši WOMAC indeksam<sup>b</sup></b>		
MK vidējās (SK) izmaiņas kopš pētījuma sākuma	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95 % TI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
MK vidējā (SK) atšķirība	-4,9 (2,5)	
p vērtība	0,0478 <sup>c</sup>	
<b>Stīvums atbilstoši WOMAC indeksam<sup>b</sup></b>		
MK vidējās (SK) izmaiņas kopš pētījuma sākuma	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95 % TI]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
MK vidējā (SK) atšķirība (burosumabs-placebo)	-8,12 (3,2)	
p vērtība	0,0122	
<p><sup>a</sup> Stiprāko sāpju atbilstoši <i>BPI</i> rādītājs ir intervālā no 0 (nav sāpju) līdz 10 (sāpes tik stipras, cik iespējams iedomāties).</p> <p><sup>b</sup> Fiziskās funkcijas un stīvuma sadaļas atbilstoši <i>WOMAC</i> indeksam ir intervālā no 0 (labāka veselība) līdz 100 (sliktākā veselība).</p> <p><sup>c</sup> Nav nozīmīga atbilstoši Hohberga (<i>Hochberg</i>) korekcijai.</p>		

*6 minūšu iešanas tests*

Šo vingrinājuma testu visiem pacientiem veica pētījuma sākumā, 12., 24., 36. un 48. nedēļā (izmaiņu MK vidējā atšķirība no pētījuma sākuma, burosumabs → placebo; 7. tabula). Uzlabošanās turpinājās līdz 48. nedēļai, kad noietais attālums palielinājās no 357 m pētījuma sākumā līdz 393 m 48. nedēļā. Pacienti, kuriem lietojamais līdzeklis mainījās no placebo uz burosumabu, pēc 24 nedēļas ilgās ārstēšanas sasniedza līdzīgu uzlabojumu.

**7. tabula. 6 minūtēs noietais attālums (SN) pētījuma sākumā un 24. nedēļā; vismazāko kvadrātu vidējā atšķirība (SK)**

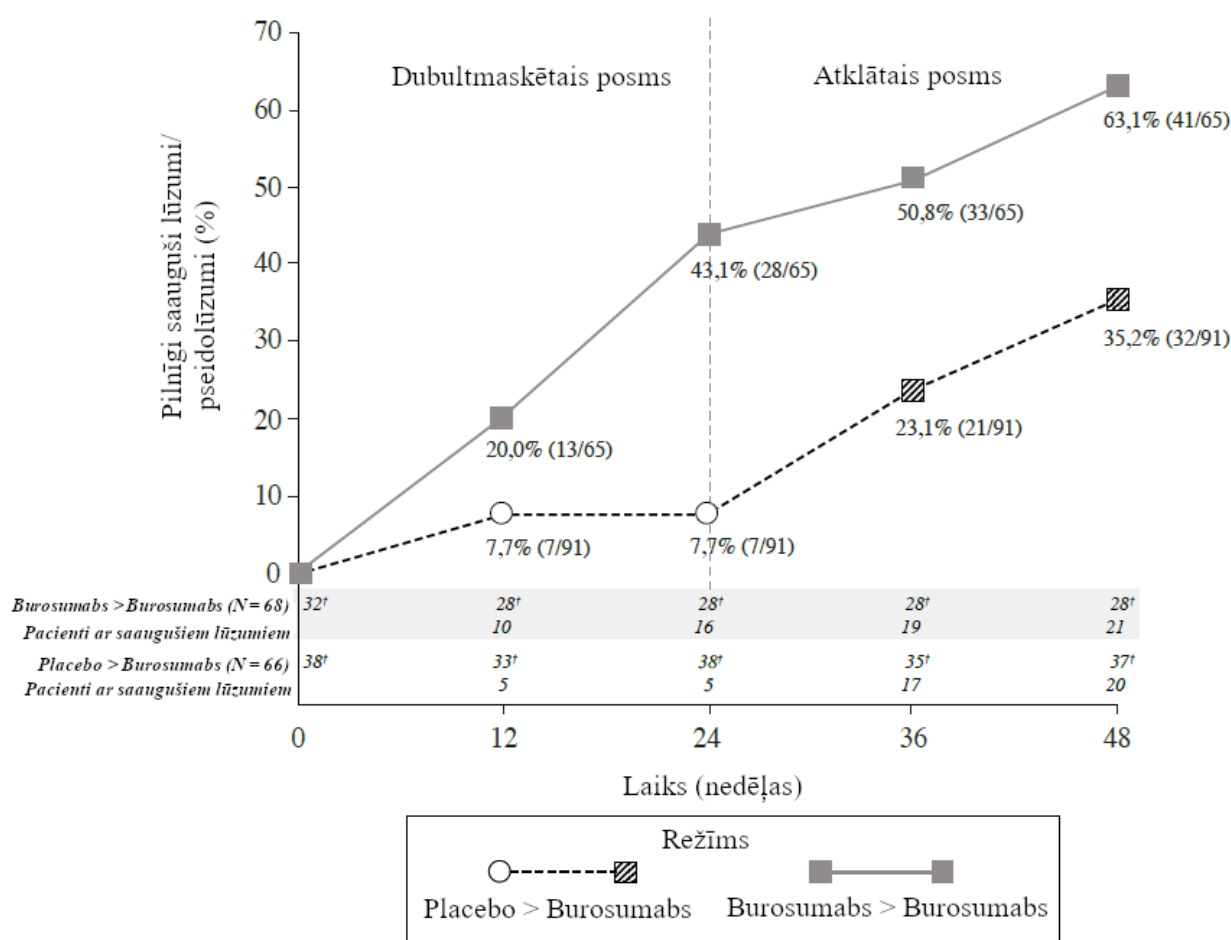
<b>6 MIT, m (SN)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Burosumabs</b>
Pētījuma sākumā	367 (103)	357 (109)
24. nedēļā	369 (103)	382 (108)
MK vidējā atšķirība burosumabs-placebo (SK)	20 (7,7)	

*Lūzumu un pseidolūzumu rentgenogrāfisks novērtējums*

Pētījuma UX023-CL303 sākumā uzņēma skeleta rentgenattēlus, lai noteiktu ar osteomalāciju saistītus lūzumus un pseidolūzumus. Pētījuma sākumā 52 % (70/134) pacientu bija vai nu aktīvi lūzumi (12 %, 16/134), vai aktīvi pseidolūzumi (47 %, 63/134). Pacientiem pēc ārstēšanas ar burosumabu lūzumu un pseidolūzumu saaugšanu novēroja vairāk nekā placebo grupā (4. attēls). Ar placebo kontrolētajā ārstēšanas posmā līdz 24. nedēļai 68 pacientiem, kuri saņēma burosumabu, pavisam radās 6 jauni lūzumi vai pseidolūzumi, salīdzinot ar 8 jaunām patoloģijām 66 pacientiem, kuri saņēma placebo. No

jaunajiem lūzumiem, kas attīstījās pirms 48. nedēļas, pētījuma beigās vairums (10/18) bija saauguši vai daļēji saauguši.

#### 4. attēls. Saaugušo aktīvo lūzumu un pseidolūzumu procentuālā daļa pētījumā UX023-CL303



† Analizētie pacienti ar aktīviem lūzumiem/pseudolūzumiem mīnus trūkstošie novērtējumi.

Pētījuma sākumā vidējais (SN) kopējais papēža kaula entezopātijas slogs (augšējā un apakšējā papēža kaula piešu summa) bija 5,64 (3,12) cm burosumaba grupā un 5,54 (3,1) cm placebo grupā. 24. nedēļā vidējais (SN) kopējais papēža kaula entezopātijas slogs bija 5,90 (3,56) cm burosumaba→burosumaba grupā un 4,07 (2,38) cm placebo→burosumaba grupā.

Ārstēšanas grupās nenovēroja nozīmīgu atšķirību attiecībā uz pētniecisko mērķa kritēriju rādītājiem – sāpju radītājiem traucējumiem atbilstoši *BPI*, stiprākajam nogurumam atbilstoši *BFI* un vispārējam nogurumam atbilstoši *BFI*.

#### Kaulu histomorfometrija pieaugušajiem

##### Pētījums UX023-CL304

Pētījums UX023-CL304 ir 48 nedēļas ilgs, atklāts, vienas grupas pētījums pieaugušiem pacientiem ar *XLH*, lai novērtētu burosumaba iedarbību uz osteomalācijas uzlabošanu, ko nosaka, histoloģiski un histomorfometriski novērtējot zarnakaula šķautnes biopsijas materiālus. Pacienti saņēma 1,0 mg/kg burosumaba ik pēc 4 nedēļām. Pētījuma laikā nedrīkstēja lietot iekšķīgi lietojamus fosfātus un aktīva D vitamīna analogus.

Tika iesaistīti 14 pacienti, un, sākot pētījumu, pacientu vidējais vecums bija 40 gadi (intervālā no 25 līdz 52 gadiem), 43 % bija vīrieši. Pēc 48 nedēļas ilgas ārstēšanas pētījumā UX023-CL304 pāra

biopsijas materiāli bija pieejami no 11 pacientiem; osteomalācijas saugšanu novēroja visiem desmit novērtējamajiem pacientiem, ko pierādīja osteoīda tilpuma/kaula tilpuma (*OV/BV*) samazināšanās no vidējā (SN) rādītāja 26,1 % (12,4) pētījuma sākumā līdz 11,9 % (6,6), osteoīda biezums (*O.Th*) samazinājās 11 novērtējamajiem pacientiem no vidējās vērtības (SN) 17,2 (4,1) mikrometriem līdz 11,6 (3,1) mikrometriem.

### Klīniskā efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar audzēja izraisītu osteomalāciju

Burosumabs tika novērtēts divos vienas grupas atklātos pētījumos, kuros kopumā tika iesaistīti 27 pieauguši pacienti ar *TIO*. Iekšķīgi lietojamu fosfātu un aktīva D vitamīna analogu lietošana tika pārtraukta 2–10 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas ar burosumabu. Pacienti saņēma burosumabu ik pēc 4 nedēļām ar sākumdevu 0,3 mg/kg ķermeņa masas, lai sasniegtu fosfātu koncentrāciju serumā tukšā dūšā no 2,5 līdz 4,0 mg/dl [no 0,81 līdz 1,29 mmol/l].

Pētījumā UX023T-CL201 tika iekļauti 14 pieauguši pacienti, kuriem bija apstiprināta ar FGF23 saistīta hipofosfatēmija, ko izraisīja pamatā esošais neoperējams vai nelokalizējams audzējs. Astoņi pacienti bija vīrieši, un visu pacientu vecums bija intervālā no 33 gadiem līdz 68 gadiem (vidējais vecums 59,5 gadi). Burosumaba vidējā (SN) deva bija 0,83 (0,41) mg/kg 20. nedēļā, 0,87 (0,49) mg/kg 48. nedēļā, 0,77 (0,52) mg/kg 96. nedēļā un 0,67 (0,54) mg/kg 144. nedēļā.

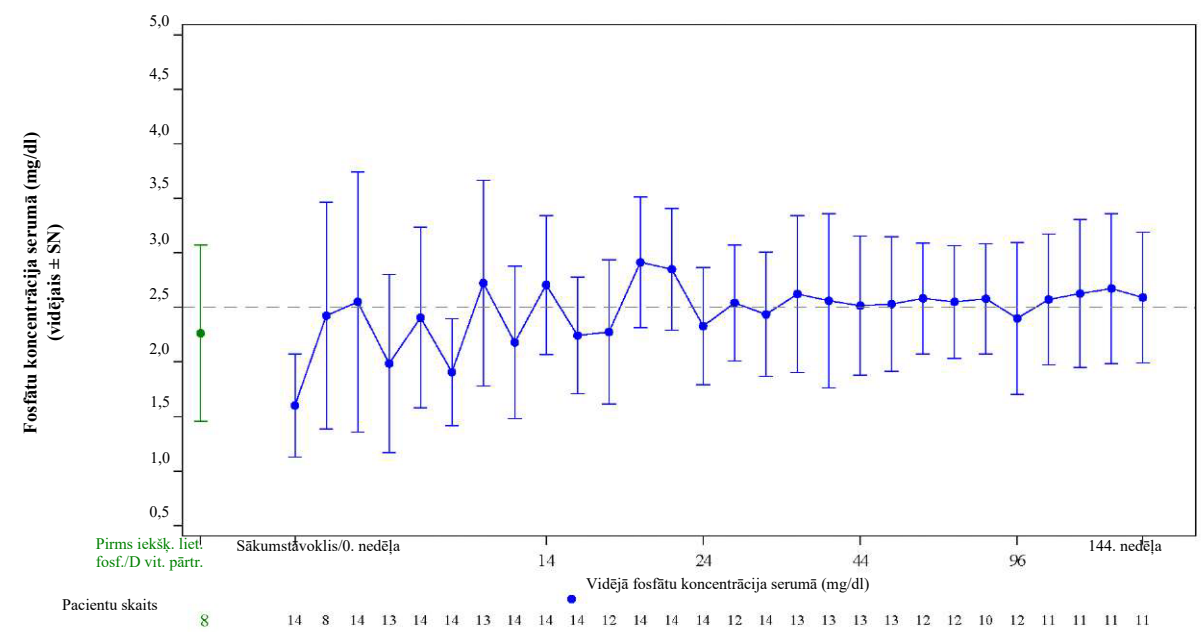
Pētījumā KRN23-002 tika iekļauti 13 pieauguši pacienti no Japānas un Dienvidkorejas, kuriem bija apstiprināta *TIO*. Seši pacienti bija vīrieši, un visu pacientu vecums bija intervālā no 41 gada līdz 73 gadiem (vidējais vecums 58,0 gadi). Burosumaba vidējā (SN) deva bija 0,91 (0,59) mg/kg 48. nedēļā un 0,96 (0,70) mg/kg 88. nedēļā.

### Fosfātu koncentrācija serumā

Abos pētījumos burosumabs paaugstināja vidējo fosfātu koncentrāciju serumā, un tā bija stabila visā pētījuma periodā, kā parādīts attiecīgi 5. un 6. attēlā.

### **5. attēls. Fosfātu koncentrācija serumā (mg/dl) (vidējais ± SN) pētījumā UX023T-CL201**

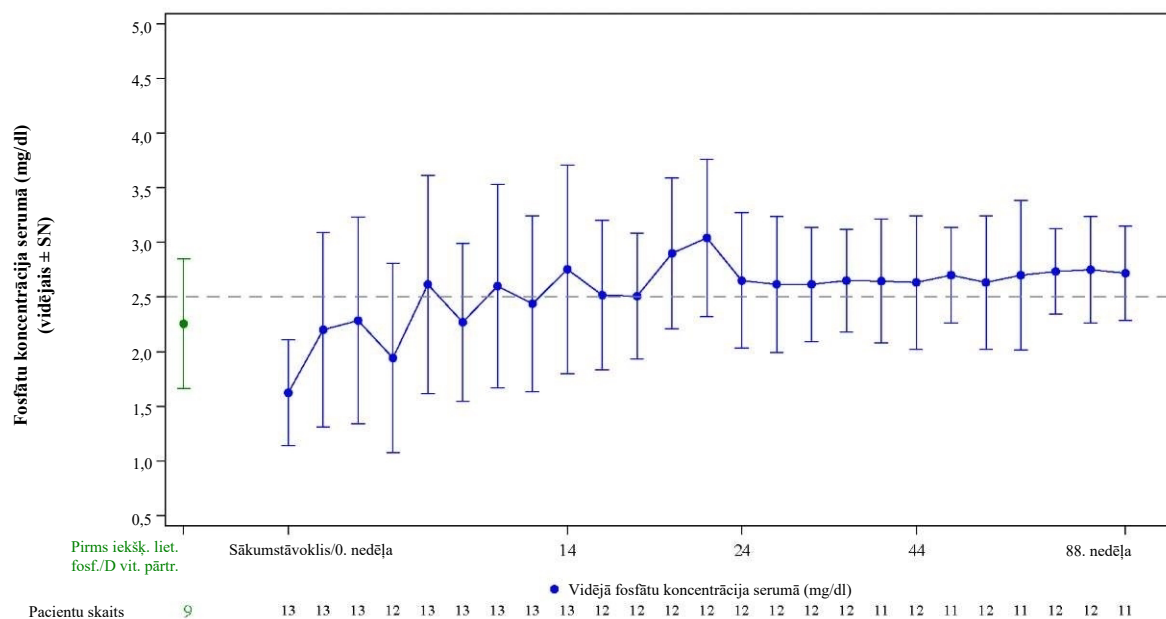
*Piezīme: punktētā līnija attēlā norāda fosfātu koncentrācijas serumā atsaucē diapazona apakšējo robežu, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)*



\* Pirms iekšķīgi lietojamu fosfātu/D vitamīna lietošanas pārtraukšanas; šīs vērtības tika ņemtas pirms iekļaušanas pētījumā

## 6. attēls. Fosfātu koncentrācija serumā (mg/dl) (vidējais ± SN) pētījumā KRN23-002

Piezīme: punktētā līnija attēlā norāda fosfātu koncentrācijas serumā atsauces diapazona apakšējo robežu, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



\* Pirms iekšķīgi lietojamu fosfātu/D vitamīna lietošanas pārtraukšanas; šīs vērtības tika ņemtas pirms iekļaušanas pētījumā

Pētījuma UX023T-CL201 laikā šiem pacientiem TmP/GFĀ attiecība paaugstinājās no vidēji (SN) 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] sākumstāvoklī līdz 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] 48. nedēļā un bija stabila līdz 144. nedēļai. Pētījumā KRN23-002 TmP/GFĀ attiecība paaugstinājās no vidēji (SN) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] sākumstāvoklī līdz 2,30 mg/dl (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] 48. nedēļā.

### Kaulu histomorfometrija

Pētījumā UX023T-CL201 11 pacientiem tika veikta paraugu pāru kaulu biopsija; izmaiņas tika novērtētas pēc 48 nedēļu ārstēšanas. Histomorfoloģiskie parametri ir parādīti 8. tabulā kā vidējie mērījumi grupas ietvaros sākumstāvoklī un 48. nedēļā, kam seko individuālo mērījumu relatīvo izmaiņu vidējās vērtības.

8. tabula. Histomorfoloģisko parametru izmaiņas pētījumā UX023T-CL201

Parametri	Grupas vidējais (SN) rezultāts		Izmaiņas procentos no grupas vidējās vērtības
	Sākumstāvoklis	48. nedēļa	
OV/BV (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
OS/BS (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
O.Th (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

### Rentgenogrāfisks novērtējums

Sākumstāvoklī un periodā pēc ārstēšanas līdz 144. nedēļai tika veikta ar tehnēciju-99m iezīmēta visa ķermeņa kaulu skenēšana un skeleta rentgenogrāfiski izmeklējumi, lai novērtētu lūzumu un pseidolūzumu skaitu. Lūzumu un pseidolūzumu skaita samazināšanās tika novērota gan kaulu skenēšanas atradēs, gan rentgenogrāfisko izmeklējumu atradēs.

### Pediatriki pacienti ar TIO

Nav klīnisku pētījumu par burosumaba lietošanu jebkura vecuma bērniem ar TIO. Burosumaba devas pediatrikiem TIO pacientiem ir noteiktas, izmantojot farmakokinētisko modelēšanu un simulācijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus CRYSVITA visās pediatrikās populācijas apakšgrupās audzēja izraisītas osteomalācijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Burosumabs no subkutānas injekcijas vietām gandrīz pilnībā uzsūcas asinsritē. Pēc subkutānas ievadīšanas laika mediāna līdz burosumaba maksimālās koncentrācijas serumā ( $T_{max}$ ) sasniegšanai ir apmēram 7–13 dienas. Burosumaba maksimālā koncentrācija serumā ( $C_{max}$ ) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) ir proporcionāls devai devu intervālā 0,1–2,0 mg/kg.

### Izkliede

Pacientiem ar *XLH* novērotais burosumaba izkļiedes tilpums aptuveni atbilst tilpumam plazmā, kas liecina par ierobežotu ekstravaskulāru izkļiedi.

### Biotransformācija

Burosumabs kā dabisks imūnglobulīns sastāv vienīgi no aminoskābēm un ogļhidrātiem, maz ticams, ka tas tiek izvadīts ar aknu metabolisma mehānismiem. Paredzams, ka tā metabolisms un eliminācija notiek pa imūnglobulīna klīrensa ceļiem, tādējādi sadaloties mazos peptīdos un atsevišķās aminoskābēs.

### Eliminācija

Nav paredzams, ka molekulārā izmēra dēļ burosumabs tiek izvadīts tieši. Burosumaba klīrenss ir atkarīgs no ķermeņa masas, aprēķināts, ka tas ir 0,290 l dienā un 0,136 l dienā attiecīgi tipiskam pieaugušam (70 kg) un pediatrikam (30 kg) pacientam ar *XLH*, attiecīgais izplatības pusperiods ( $t_{1/2}$ ) serumā ir intervālā no apmēram 16 līdz 19 dienām. Ņemot vērā  $t_{1/2}$  novērtējumus, novērtētais laiks līdz iedarbības līdzsvara koncentrācijas plato līmeņa sasniegšanai ir apmēram 67 dienas. Pēc vairāku devu ievadīšanas pediatrijas pacientiem, novērotā minimālā koncentrācija serumā sasniedz plato līmeni 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

### Linearitāte/nelinearitāte

Burosumaba farmakokinētika ir laikā nemainīga, tā ir lineāra devai subkutānu devu intervālā no 0,1 līdz 2,0 mg/kg.

### Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Ievadot subkutāni, *XLH* un *TIO* pacientiem novēro tiešu FK-FD attiecību starp burosumaba koncentrāciju serumā un fosfātu koncentrācijas serumā paaugstināšanos, ko labi raksturo  $E_{max}/EC_{50}$  modelis. Burosumaba un fosfātu koncentrācija serumā, kā arī  $TmP/GF\bar{A}$  paaugstinājās un pazeminājās līdztekus un maksimālo koncentrāciju pēc katras devas sasniedza apmēram vienā un tajā pašā laika brīdī, kas apliecina tiešu FK-FD attiecību. Fosfātu koncentrācijas serumā izmaiņu AUC, salīdzinot ar sākotnējo vērtību,  $TmP/GF\bar{A}$  un  $1,25(OH)_2D$  palielinājās lineāri līdz ar burosumaba AUC palielināšanos.

### FK/FD bērniem

Pediatriko pacientu farmakokinētikā vai farmakodinamikā, salīdzinot ar FK/FD pieaugušajiem, nav novērota nozīmīga atšķirība. Burosumaba klīrenss un izkļiedes tilpums ir atkarīgs no ķermeņa masas.

### *Pediatriiski pacienti ar TIO*

Burosumaba sākumdeva pediatriiskiem pacientiem ar *TIO* pamatojas uz populāciju FK/FD modelēšanas un simulāciju rezultātiem, kas norāda, ka ar sākumdevu 0,4 mg/kg ik pēc 2 nedēļām bērniem vecumā no 1 gada līdz 12 gadiem un 0,3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem ir paredzams, ka daļa pediatriisko pacientu ar *TIO* sasniegs normālu fosfātu koncentrāciju serumā. Šo devu var titrēt līdz maksimālai devai 2,0 mg/kg ik pēc 2 nedēļām (augstākā simulētā deva).

### Īpašas pacientu grupas

Populācijas FK analīzes, izmantojot datus par pediatriiskajiem un pieaugušiem pacientiem, kuriem ir *XLH*, un pieaugušiem pacientiem, kuriem ir *TIO*, liecināja, ka vecums, dzimums, rase, etniskā piederība, albumīna koncentrācija serumā pētījuma sākumā, sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā pētījuma sākumā, alanīnaminotransfērazes koncentrācija serumā pētījuma sākumā un kreatinīna klīrens pētījuma sākumā  $\geq 49,9$  ml/min, nebija nozīmīgi burosumaba FK prediktori. Pamatojoties uz populāciju FK analīzi, burosumaba FK raksturlielumi *XLH* un *TIO* pacientiem bija līdzīgi.

### Ietekme uz fosfātu un kalcija koncentrāciju serumā pēc pusdienām

Burosumaba ietekmi uz fosfātu un kalcija koncentrāciju serumā pēc maltītes pētīja divos apakšpētījumos (pētījums UX023-CL301 un UX023-CL303); 13 pediatriiskie pacienti (vecums  $> 3$  gadi) un 26 pieauguši pacienti (vecums 24–65 gadi). Pediatriiskajiem pacientiem fosfātu un kalcija koncentrāciju serumā noteica zāļu ievadīšanas intervāla beigās un pieaugušajiem – intervāla vidū. Asins paraugus ņēma pēc perioda tukšā dūšā, pēc tam vēlreiz 1–2 stundas pēc standartizētas maltītes.

Apakšpētījumos burosumaba ievadīšana nevienam pediatriiskajam vai pieaugušam pacientam pēc pusdienām neizraisīja novirzes virs fosfātu koncentrācijas serumā vai kalcija koncentrācijas serumā vecuma grupai pielāgotās normas augšējās robežas.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos ar normāliem dzīvniekiem nevēlamās blakusparādības novēroja tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums izraisīja fosfātu koncentrācijas serumā paaugstināšanos virs normas robežām. Šī iedarbība atbilda pārspīlētai atbildes reakcijai uz normālas FGF23 koncentrācijas inhibīciju, kas izraisīja fosfātu koncentrācijas serumā suprafizioloģisku paaugstināšanos virs normas augšējās robeža.

Pētījumi ar trušiem un pieaugušiem un juveniliem garastes makakiem pierādīja fosfātu koncentrācijas serumā un  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  no devas atkarīgu paaugstināšanos, kas apstiprina burosumaba farmakoloģisku darbību šīm sugām. Dažādu audu un orgānu (piemēram, nieru, sirds, plaušu un aortas) ektopiska mineralizācija un dažos gadījumos saistīta sekundāra ietekme (piemēram, nefrokalcinoze) hiperfosfatēmijas dēļ novērota normāliem dzīvniekiem ar burosumaba devām, kas dzīvniekiem izraisīja fosfātu koncentrāciju serumā lielāku nekā apmēram 8 mg/dl (2,6 mmol/l). *XLH* peļu modelī ar līdzvērtīgu fosfātu koncentrāciju serumā novēroja ektopiskas mineralizācijas sastopamības nozīmīgu samazināšanos, kas liecina, ka mineralizācijas risks ir mazāks pārmērīga FGF23 klātbūtnē.

Pieaugušiem un juveniliem pērtiķiem novērotā ietekme uz kauliem ietvēra kaulu metabolisma marķieru izmaiņas, kortikālo kaulu biezuma un blīvuma palielināšanos, kopējā kaula blīvuma palielināšanos un garā kaula sabiezināšanos. Šīs izmaiņas izraisīja fosfātu koncentrācija serumā, kas ir augstāka par normu, tādējādi paātrinot kaulvielas apriti un arī izraisot kaulplēves hiperostozi un kaulu izturības samazināšanos pieaugušiem dzīvniekiem, bet ne juveniliem dzīvniekiem, lietojot pārbaudītās devas. Burosumabs neveicināja patoloģisku kaulu veidošanos, jo juveniliem dzīvniekiem nenovēroja ciskas kaula garuma vai kaulu izturības izmaiņas. Kaulu izmaiņas atbilda burosumaba farmakoloģijai un fosfātu nozīmībai kaulu mineralizācijā, metabolismā un aprītē.



Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos līdz 40 nedēļām ar garastes makakiem tēviņiem novēroja *rete testis*/sēklvadu mineralizāciju; taču sēklas analīzē izmaiņas nenovēroja. Nelabvēlīgu iedarbību uz mātišu dzimumorgāniem šajos pētījumos nenovēroja.

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumā ar grūsniem garastes makakiem novēroja placentas mērenu mineralizāciju, grūsnajām mātītēm ievadot 30 mg/kg burosumaba, to novēroja dzīvniekiem, kam maksimālā fosfātu koncentrācija serumā bija augstāka nekā apmēram 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Īsāku grūsnības periodu un saistītu biežāku priekšlaicīgu atnešanos novēroja grūsniem pētiņiem, ievadot devas  $\geq 0,3$  mg/kg, kas atbilst burosumaba iedarbībai, kas  $\geq 0,875$ – $1,39$  reizes pārsniedz klīniskajā praksē paredzēto koncentrāciju. Burosumabu noteica augļu serumā, kas liecina, ka burosumabs cauri placentai tiek transportēts uz augli. Teratogēnu iedarbību nekonstatēja. Ektopisku mineralizāciju nenovēroja augļiem vai pēcnācējiem, burosumabs neietekmēja prenatālo un postnatālo augšanu, tostarp pēcnācēja spēju izdzīvot.

Preklīniskajos pētījumos ektopiska mineralizācija novērota normāliem dzīvniekiem, visbiežāk nierēs, ievadot burosumaba devas, kas izraisīja fosfātu koncentrāciju serumā lielāku nekā 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Klīniskajos pētījumos pacientiem ar *XLH*, kas ārstēti ar burosumabu, lai panāktu normālu fosfātu koncentrāciju serumā, jauna vai klīniski nozīmīga nefrokalcinozes vai ektopiskas mineralizācijas saasināšanās nav novērota.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

L-histidīns  
D-sorbīts (E420)  
Polisorbāts 80  
L-metionīns  
Sālsskābe, 10 % (pH pielāgošanai)  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīga stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija aizsargvāciņu.

Iepakojumā ir viens flakons.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas nekratīt flakonu.

Burosumabs jāievada ar aseptisku paņēmienu un sterilām vienreizlietojamām šļircēm un injekcijas adatām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Nīderlande  
+31 (0) 237200822  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 19. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 21. februāris

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**10 mg KASTĪTE**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CRYSVITA 10 mg šķīdums injekcijām  
*burosumab*

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā flakonā ir 10 mg burosumaba 1 mililitrā šķīduma.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: L-histidīns, D-sorbīts E420, polisorbāts 80, L-metionīns, sāļsskābe, 10 %, un ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 flakons

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas nekratīt.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1262/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CRYSVITA 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**10 mg FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

CRYSVITA 10 mg injekcija  
*burosumab*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**20 mg KASTĪTE**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CRYSVITA 20 mg šķīdums injekcijām  
*burosumab*

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā flakonā ir 20 mg burosumaba 1 mililitrā šķīduma.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: L-histidīns, D-sorbīts E420, polisorbāts 80, L-metionīns, sāļsskābe, 10 %, un ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 flakons

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas nekratīt.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1262/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CRYSVITA 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**20 mg FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

CRYSVITA 20 mg injekcija  
*burosumab*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**30 mg KASTĪTE**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CRYSVITA 30 mg šķīdums injekcijām  
*burosumab*

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā flakonā ir 30 mg burosumaba 1 mililitrā šķīduma.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: L-histidīns, D-sorbīts E420, polisorbāts 80, L-metionīns, sāļsskābe, 10 %, un ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 flakons

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas nekratīt.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1262/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CRYSVITA 30 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**30 mg FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

CRYSVITA 30 mg injekcija  
*burosumab*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 ml

**6. CITA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**CRYSVITA 10 mg šķīdums injekcijām**  
**CRYSVITA 20 mg šķīdums injekcijām**  
**CRYSVITA 30 mg šķīdums injekcijām**

*burosumab*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CRYSVITA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CRYSVITA lietošanas
3. Kā lietot CRYSVITA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CRYSVITA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir CRYSVITA un kādam nolūkam to lieto**

#### **Kas ir CRYSVITA**

CRYSVITA satur aktīvo vielu burosumabu. Tās ir zāles, ko sauc par cilvēka monoklonālu antivielu.

#### **Kādam nolūkam CRYSVITA lieto**

CRYSVITA lieto ar X hromosomu saistītas hipofosfatēmijas (*X-linked hypophosphataemia, XLH*) ārstēšanai. To lieto bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem un pieaugušajiem.

CRYSVITA lieto audzēja izraisītas osteomalācijas (*tumour-induced osteomalacia, TIO*) ārstēšanai, ja audzēju, kas izraisa šo stāvokli, nevar sekmīgi izoperēt vai atrast. To lieto bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem un pieaugušajiem.

#### **Kas ir ar X hromosomu saistīta hipofosfatēmija (XLH)**

Ar X hromosomu saistīta hipofosfatēmija (*XLH*) ir ģenētiska slimība.

- Cilvēkiem ar *XLH* ir hormona, ko sauc par fibroblastu augšanas faktoru 23 (*fibroblast growth factor 23, FGF23*), augstāka koncentrācija.
- FGF23 samazina fosfātu daudzumu asinīs.
- Fosfātu zemā koncentrācija var izraisīt to, ka kauli:
  - var pienācīgi nesacietēt un nespēj pienācīgi augt bērniem un pusaudžiem;
  - un locītavas ir sāpīgas un stīvas.

#### **Kas ir audzēja izraisīta osteomalācija (tumour-induced osteomalacia, TIO)**

- Cilvēkiem ar *TIO* ir hormona, ko sauc par FGF23 un kuru ražo noteikti audzēju veidi, augstāka koncentrācija.
- FGF23 samazina fosfātu daudzumu asinīs.
- Fosfātu zemā koncentrācija var izraisīt to, ka kauli kļūst mīkstāki, parādās muskuļu vājums, nogurums, sāpes kaulos un lūzumi.

## **Kā CRYSVITA iedarbojas**

CRYSVITA piesaistās pie FGF23 asinīs, tādējādi pārtraucot FGF23 darbību un paaugstinot fosfātu koncentrāciju asinīs, lai varētu sasniegt fosfātu normālu koncentrāciju.

## **2. Kas Jums jāzina pirms CRYSVITA lietošanas**

### **Nelietojiet CRYSVITA šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret burosumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat fosfātu uztura bagātinātājus vai noteiktus D vitamīna uztura bagātinātājus (kas satur tā dēvēto aktīvo D vitamīnu, piem., kalcitriolu);
- ja Jums jau ir fosfātu augsta koncentrācija asinīs („hiperfosfatēmija”);
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai nieru mazspēja.

### Alerģiskas reakcijas

Pārtrauciet lietot CRYSVITA un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām, jo tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes:

- izsitumi un nieze pa visu ķermeni;
- spēcīgs plakstiņu, mutes vai lūpu pietūkums (angioneirotiskā tūska);
- elpas trūkums;
- ātra sirdsdarbība;
- svīšana.

Nelietojiet CRYSVITA, ja kāds no iepriekš nosauktajiem stāvokļiem attiecas uz Jums. Neskaitdriību gadījumā pirms CRYSVITA lietošanas konsultējieties ar ārstu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Ādas reakcijas

Injekcijas vietā var rasties ādas reakcijas, plašāku informāciju skatīt 4. punktā. Ja šīs reakcijas ir smagas, pastāstiet ārstam.

### **Analīzes un pārbaudes**

Ārstēšanās laikā ārsts pārbaudīs fosfātu un kalcija koncentrāciju asinīs un urīnā un var arī veikt ultrasonogrāfisku nieru izmeklējumu, lai mazinātu hiperfosfatēmijas (pārāk daudz fosfātu asinīs) un ektopiskas mineralizācijas (kalcija uzkrāšanās audos, piemēram, nierēs) risku. Laiku pa laikam Jums pārbaudīs arī paratireoīdā hormona koncentrāciju serumā.

### **Par 1 gadu jaunāki bērni**

CRYSVITA nedrīkst dot par 1 gadu jaunākiem bērniem, jo šajā vecuma grupā zāļu drošums un iedarbība nav pētīta.

### **Citas zāles un CRYSVITA**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet CRYSVITA un pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- fosfātu uztura bagātinātājus;
- noteiktus D vitamīna uztura bagātinātājus (kas satur tā dēvēto aktīvo D vitamīnu, piem., kalcitriolu). Ir pieejami daži D vitamīna uztura bagātinātāji, kurus varat turpināt lietot vai sākt lietot, un ārsts ieteiks Jums atbilstošos.

Pirms CRYSVITA lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jūs lietojat zāles, kas organismā iedarbojas tieši tāpat kā kalcijs („kalcimimētiskie līdzekļi”). Tās lietojot kopā, var samazināties kalcija koncentrācija asinīs;

- ja esat pacients ar *TIO* un Jums plānots sākt pamatā esoša audzēja ārstēšanu (t. i., staru terapiju vai ķirurģisku izgriešanu). Šādā gadījumā ārstēšana ar CRYSVITA netiks uzsākta pirms pamatā esoša audzēja ārstēšanas pabeigšanas, kā arī ja fosfātu koncentrācija serumā ir zema.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas jā dara tāpēc, ka nav zināms, vai CRYSVITA ietekmēs bērnu.

CRYSVITA grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Ja Jums iespējama grūtniecība, CRYSVITA lietošanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas (pretapaugļošanās) metode. Tas Jums jāapspriež ar ārstu.

Nav zināms, vai CRYSVITA izdalās mātes pienā, tāpēc nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Tas Jums jāapspriež ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana, braukšana ar velosipēdu un mehānismu apkalpošana**

CRYSVITA, iespējams, var izraisīt reiboni un ietekmēt spēju braukt ar velosipēdu, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus, vai vadīt transportlīdzekli. Ja domājat, ka Jums ir šāda ietekme, nebrauciet ar velosipēdu, nelietojiet darbarīkus vai neapkalpojiet mehānismus, vai nevadiet transportlīdzekli un pastāstiet ārstam.

### **CRYSVITA satur sorbītu.**

Šis zāles satur 45,91 mg sorbīta katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 45,91 mg/ml.

## **3. Kā lietot CRYSVITA**

CRYSVITA jāievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna lietošana) augšdelmā, vēderā, sēžā vai augšstilbā. Šīs zāles Jums vai Jūsu bērnam ievadīs veselības aprūpes sniedzējs. Taču ārsts var ieteikt Jums pašam injicēt zāles sev vai savam bērnam. Veselības aprūpes sniedzējs Jums parādīs, kā to darīt. Pirmā injekcija sev pēc ārstēšanas uzsākšanas vai pēc devas maiņas Jums būs jāievada veselības aprūpes sniedzēja klātbūtnē. Šīs instrukcijas beigās sniegti detalizēti „Lietošanas norādījumi”. Šos norādījumus rūpīgi ievērojiet katru reizi, kad sev vai savam bērnam injicējat CRYSVITA.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, medmātai vai farmaceitam.

### **Cik daudz CRYSVITA Jums vajadzēs**

Deva būs atkarīga no ķermeņa masas. Ārsts noteiks, kāda ir Jums pareizā deva.

Deva *XLH* un *TIO* ārstēšanai

CRYSVITA deva būs jāinjicē:

- ik pēc 2 nedēļām bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem;
- ik pēc četrām nedēļām pieaugušajiem.

Ārsts veiks pārbaudes, lai Jūs noteikti saņemtu pareizo devu, un nepieciešamības gadījumā var mainīt devu vai devas ievadīšanas biežumu.

Maksimālā deva *XLH* pacientiem

Maksimālā ievadāmā deva *XLH* ārstēšanai ir 90 mg.

Maksimālā deva *TIO* pacientiem

Maksimālā ievadāmā deva *TIO* ārstēšanai:

- bērniem vecumā no 1 gada līdz 12 gadiem ir 90 mg;

- pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem un pieaugušajiem ir 180 mg.

#### Pacienti ar *TIO*

Ja esat pacients ar *TIO*, kuram ir nepieciešama pamatā esoša audzēja ārstēšana (t. i., staru terapija vai ķirurģiska izgriešana), Jūsu ārsts pārtrauks ārstēšanu ar *CRYSVITA*. Pēc audzēja ārstēšanas pabeigšanas ārsts pārbaudīs Jūsu fosfātu koncentrāciju un atsāks ārstēšanu ar *CRYSVITA*, ja fosfātu koncentrācija serumā būs zema.

#### **Ja Jums ievadīts *CRYSVITA* vairāk nekā noteikts**

Ja domājat, ka Jums ievadīts pārāk daudz *CRYSVITA*, nekavējoties pastāstiet ārstam.

#### **Ja esat izlaidis *CRYSVITA* devu**

Ja deva ir izlaista, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Izlaistā deva jāievada iespējami drīz, un ārsts attiecīgi pārplānos nākamās devas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar *XLH***

***Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 bērnam un pusaudzim no 10)***

- Zoba abscess (infekcija)
- Klepus
- Galvassāpes
- Reibonis
- Vemšana
- Slikta dūša
- Caureja
- Aizcietējums
- Zobu kariess vai caurumi zobos
- Izsitumi
- Sāpes muskuļos (mialģija), rokās un kājās
- Reakcijas injekcijas vietā, kas var būt, piemēram,
  - apsārtums vai izsitumi;
  - sāpes vai nieze;
  - pietūkums;
  - asiņošana vai zilumu veidošanās.Šīs reakcijas injekcijas vietā parasti ir vieglas, rodas dienas laikā pēc injekcijas, un parasti stāvoklis uzlabojas apmēram 1–3 dienās.
- Drudzis
- Zema D vitamīna koncentrācija asinīs

***Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)***

- Fosfātu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs

#### **Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar *TIO***

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem nav zināmas, jo nav veikti klīniskie pētījumi.

#### **Blakusparādības pieaugušajiem ar *XLH* un *TIO***

***Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 pieaugušajam no 10)***

- Zoba abscess (infekcija)
- Galvassāpes
- Reibonis

- Nemierīgo kāju sindroms (neatvairāma vēlme kustināt kājas, lai pārtrauktu neērto, sāpīgo vai dīvaino sajūtu kājās, īpaši pirms miega vai naktī)
- Aizcietējums
- Sāpes mugurā
- Muskuļu spazmas
- Reakcijas injekcijas vietā, kas var ietvert sāpes un pietūkumu
- Zema D vitamīna koncentrācija asinīs

***Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 pieaugušajam no 10)***

- Izsitumi
- Fosfātu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt CRYSVITA**

Uzglabāt CRYSVITA bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot CRYSVITA pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet CRYSVITA, ja tas satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Ja injekciju ievadāt patstāvīgi, lietošanas instrukcijas beigās skatiet sadaļas „Lietošanas norādījumi”

5. darbību – norādījumus par neizlietoto zāļu un materiālu likvidēšanu.

Vaicājiet veselības aprūpes sniedzējam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko CRYSVITA satur**

Aktīvā viela ir burosumabs. Katrā flakonā ir 10, 20 vai 30 mg burosumaba.

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, D-sorbīts (E420), polisorbāts 80, L-metionīns, 10 % sāļsskābe un ūdens injekcijām. (Plašāku informāciju skatīt sadaļā „CRYSVITA satur sorbītu” 2. punktā).

**CRYSVITA ārējais izskats un iepakojums**

CRYSVITA ir caurspīdīgs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens/brūns šķīdums injekcijām mazā stikla flakonā. Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2\$

2132NP Hoofddorp

Nīderlande

[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

**Ražotājs**

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Vācija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

## LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

Pirms CRYSVITA lietošanas uzmanīgi izlasiet šos lietošanas norādījumus.

- Sev vai savam bērnam injicējiet tikai tad, ja tā teicis ārsts.
- Veikt injekciju Jūs drīkstat tikai pēc tam, kad esat apguvis injicēšanas tehniku. Pirmā patstāvīgi veiktā injekcija pēc ārstēšanas uzsākšanas vai pēc devas maiņas Jums būs jāievada veselības aprūpes sniedzēja klātbūtnē.
- Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa (veselības aprūpes sniedzējs) Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicājiet veselības aprūpes sniedzējam.
- Ārsts parakstīs Jums pareizo devu. Jūsu deva tiek mērīta miligramos (mg). CRYSVITA ir pieejams trīs dažādu stiprumu flakonos: 10 mg, 20 mg un 30 mg. Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vienmēr katrai injekcijai lietojiet jaunu CRYSVITA flakonu; to, kā izmest izmantotos flakonus un citus materiālus, skatiet 5. darbībā.
- Veselības aprūpes sniedzējs pateiks, cik daudz CRYSVITA Jums jāinjicē sev vai bērnam. Lai sasniegtu pareizo devu, Jums sev vai bērnam varbūt būs jāievada vairāk nekā viens flakons.
- Ja veselības aprūpes sniedzējs Jums pateicis, ka vajadzīgās devas ievadīšanai nepieciešama vairāk nekā viena injekcija, tad 2.–5. darbība Jums jāatkārto katrai injekcijai. Katrai injekcijai izmantojiet jaunus materiālus un citu ķermeņa vietu.
- Injicēšanai izmantojiet tikai to šļirci un adatas, ko Jums izsniedzis vai nozīmējis veselības aprūpes sniedzējs.
  - Šķidrums izvilkšanai vienmēr izmantojiet lielo adatu un atcerieties, ka pirms šķidrums injicēšanas tā jānomaina pret mazo adatu.
  - Nepareizās šļirces vai adatas izmantošana var radīt kļūdu devā vai padarīt injekciju sāpīgāku.
- Ja CRYSVITA injicējat mazam bērnam, tad otra cilvēka klātbūtne varētu Jums noderēt kā atbalsts.
- Nelietojiet CRYSVITA, ja Jums ir alerģija pret kādu no šo zāļu sastāvdaļām. Pārtrauciet CRYSVITA lietošanu, ja injekcijas laikā vai pēc injekcijas rodas alerģiska reakcija, un nekavējoties sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju. Vairāk informācijas skatiet lietošanas instrukcijas 2. punktā.

### 1. darbība. Materiālu salikšana un pārbaude

No ledusskapja izņemiet nepieciešamo CRYSVITA flakonu skaitu.

Pārbaudiet stiprumu uz katra flakona etiķetes.

Pārliecinieties, ka flakonu skaits precīzi atbilst devai mg, kā ieteicis veselības aprūpes sniedzējs.

Ja neesat pārliecināts, lūdziet padomu veselības aprūpes sniedzējam.

Atstājiet flakonus 30 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai. Flakonus nesildiet nekādā citā veidā, piemēram, ar karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsnī. Nenovietojiet flakonus tiešos saules staros.

Pārbaudiet derīguma termiņu (norādīts pēc „Der.līdz”) uz flakona etiķetes.

Pārbaudiet šķidrumu flakonā. Nekratiet.

Nelietojiet flakonu, ja:

- tam ir beidzies derīguma termiņš,
- tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai satur daļiņas. CRYSVITA šķidrumam jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši brūngandzeltenīgam.





Visus vajadzīgos priekšmetus salieciet uz tīras, līdzenas virsmas. Katrai injekcijai Jums vajadzēs:

- A. CRYSVITA flakonu injekcijai;
- B. vienu šļirci ar virzuli;
- C. vienu lielu šļirces adatu CRYSVITA izvilkšanai;
- D. vienu mazu šļirces adatu CRYSVITA injicēšanai;
- E. spirta salvetītes;
- F. konteineru asiem priekšmetiem;
- G. plāksteri (ja nepieciešams);
- H. marles spilventiņu vai vati.

Ja Jums šo materiālu nav, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

Veselības aprūpes sniedzējs izskaidros dažādo adatu lietošanu.

**Lielā adata** tiek izmantota CRYSVITA izvilkšanai no flakona.

**Mazā adata** tiek izmantota CRYSVITA injicēšanai.

Ja neesat pārliecināts, pirms lietošanas lūdziet padomu veselības aprūpes sniedzējam.

Neizmantojiet priekšmetus, kam trūkst daļu vai kas kaut kādā veidā ir bojāti.

Nenoņemiet uzgaļus no adatām, kamēr neesat gatavs tās lietot.

Pirms sākat 2. darbību, rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

## 2. darbība. CRYSVITA izvilkšana un sagatavošanās injekcijai

Kad no flakona noņemsiet aizsargvāciņu, kļūs redzams gumijas aizbāznis.

Gumijas aizbāzni notīriet ar spirta salvetīti un ļaujiet tam nožūt. Pēc gumijas aizbāžņa notīrīšanas nepieskarieties tam.



Izvēlieties **lielo** adatu un izņemiet no sterilā iepakojuma, bet nenoņemiet adatas uzgali.

Lai adatu piestiprinātu pie šļirces, vienā rokā aiz aizsarguzgaļa turiet **lielo** adatu, bet otrā rokā aiz cilindra turiet šļirci.

Ņemot vērā to, kādi materiāli Jums izsniegti,

- Jums būs jānospiež adatu uz leju un pulksteņrādītāju kustības virzienā jāuzgriež uz šļirces, līdz tā turas stingri,
- **vai** jāspiež adatu uz leju, līdz tā ir cieši piestiprināta.

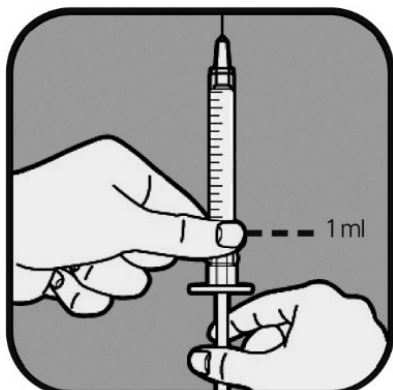
Nepieskarieties nedz pašai adatai, nedz šļirces galam, kur adata piestiprinās.

Kad adata ir stingri piestiprināta, šļirci turiet aiz cilindra ar adatu uz augšu.

Noņemiet adatas uzgali, taisni noraujot.

Adatas uzgali neizmetiet.

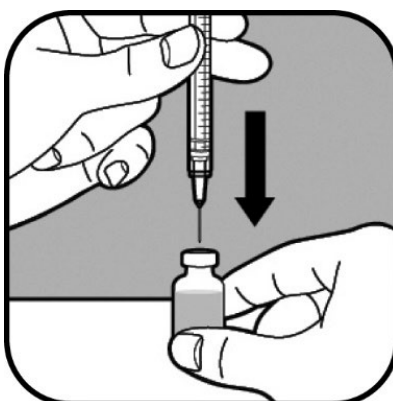
Pēc uzgaļa noņemšanas nepieskarieties adatai un ar adatu neskariet nevienu virsmu.  
Ja pēc uzgaļa noņemšanas nometat šļirci zemē vai ja adata šķīet bojāta, šo šļirci neizmantojiet.



Veselības aprūpes sniedzējs pateiks, cik daudz šķidruma Jums jāinjicē. Parasti katrai injekcijai tas būs 1 ml. Ja Jums būs jāinjicē mazāk nekā 1 ml, tad veselības aprūpes sniedzējs parādīs, kuru atzīmi izmantot.

Vienmēr izmantojiet atzīmi, kas ir vienāda ar Jūsu devu. Ja neesat pārliecināts, pirms lietošanas lūdziet padomu veselības aprūpes sniedzējam.

Atvelciet šļirces virzuli, līdz virzuļa gals sakrīt ar atzīmi, kas vienāda ar Jūsu devu. Šļirce piepildīsies ar gaisu.



Flakonu nolieciet uz līdzenas virsmas.

Lielo adatu lēni duriet cauri gumijas aizbāzņim un iekšā flakonā.

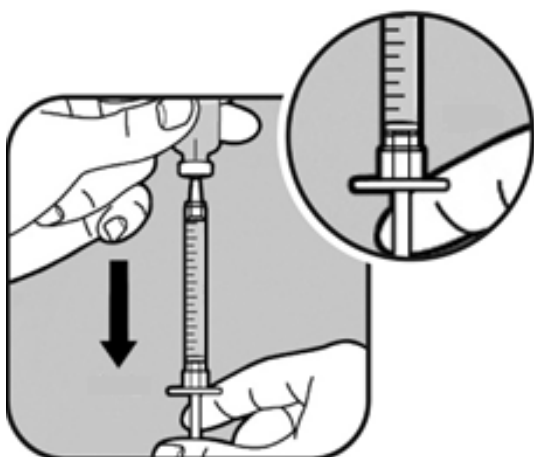
Adatas gals nedrīkst pieskarties šķidrumam flakonā. Ja adatas gals skar šķidrumu, lēni atvelciet adatu, līdz tā vairs nepieskaras šķidrumam.

Virzuli lēni spiediet šļircē.

Gaiss no šļirces tiks iespiests flakonā.



Turiet adatu flakonā un apgrieziet flakonu otrādi. Pārliecinieties, ka adatas gals atrodas šķidruma apakšā.



Virzuli lēnām atvelciet, lai piepildītu šļirci, līdz virzuļa gals sakrīt ar atzīmi, kas vienāda ar Jūsu devu.

Adatas galu visu šo laiku noturiet šķidrumā.



Pārbaudiet, vai šļircē ievilktajā šķidrumā nav gaisa burbuļu.

Ja redzat burbuļus,

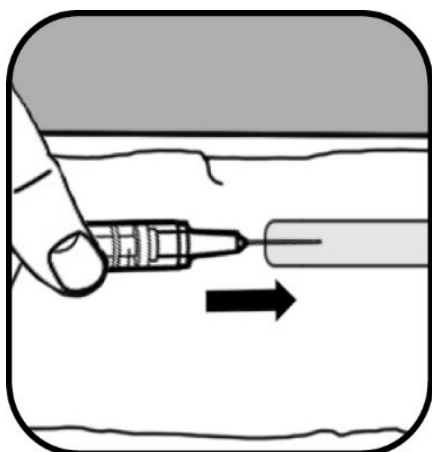
- turiet šļirci vertikāli, adatai joprojām atrodoties flakonā,
- ar pirkstu viegli pasitiet pa cilindru, lai gaisa burbuļi pārvietotos,
- kad gaisa burbuļi atrodas augšpusē, lēnām virziet virzuli, lai izstumtu gaisa burbuļus.

Vēlreiz pārbaudiet savu devu atbilstoši atzīmēm uz šļirces.

Vajadzības gadījumā līdz atzīmei, kas vienāda ar Jūsu devu, izvelciet vēl mazliet šķidruma.

Vēlreiz pārbaudiet, vai nav burbuļu, un nepieciešamības gadījumā procesu atkārtojiet.

Kad šļircē nav burbuļu, šļirci un adatu taisnā virzienā uz leju izvelciet no flakona.



No šļirces noņemiet lielo adatu.

- Lai to izdarītu, paņemiet lielās adatas uzgali un nolieciet uz līdzenas virsmas.
- Lielo adatu ar vienu roku iebīdīet uzgali un ar augšupejošu smelšanas kustību nosedziet, bet, lai nesadurtos, neizmantojiet otru roku. Tad ar otru roku nostipriniet uzgali, nofiksējot to vietā.
- Ņemot vērā to, kādi materiāli būs Jūsu rīcībā, Jums vajadzēs:
  - lielo adatu, kurai uzlikts uzgalis, pagrieziet pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam, lai noņemtu no šļirces,
  - vai lielo adatu, kurai uzlikts uzgalis, taisni noraut no šļirces un ielikt konteinerā asiem priekšmetiem.

Izvēlieties **mazo** adatu un izņemiet no sterilā iepakojuma, bet nenoņemiet adatas uzgali.

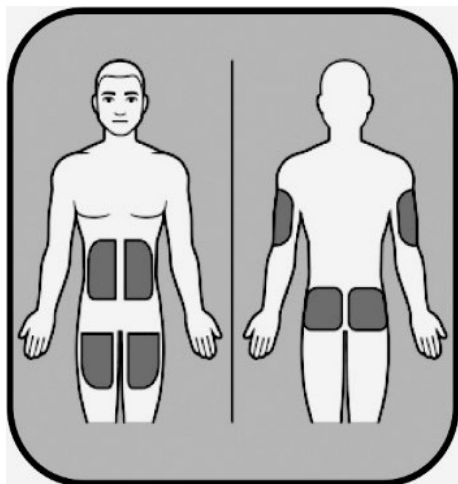
Lai adatu piestiprinātu pie šļirces, vienā rokā aiz aizsarguzgaļa turiet **mazo** adatu, bet otrā rokā aiz cilindra turiet šļirci.

Ņemot vērā to, kādi materiāli Jums izsniegti,

- Jums būs jānospiež adata uz leju un pulksteņrādītāju kustības virzienā jāuzgriež uz šļirces, līdz tā turas stingri,
- **vai** jāspiež adata uz leju, līdz tā ir cieši piestiprināta.

Nepieskarieties nedz pašai adatai, nedz šļirces galam, kur adata piestiprinās.

### 3. darbība. Injekcijas vietas sagatavošana



Injekcija jāveic tauku slānī tieši zem ādas. Jums būs jāizvēlas injekcijas vieta. Veicot pašinjekciju, piemērotas vietas ir:

- vēdera apvidus, augšstilbu augšdaļa.

Injicējot citam, piemērotas vietas ir:

- vēdera apvidus, augšstilbu augšdaļa, augšdelmu ārējā zona, sēžamvieta.

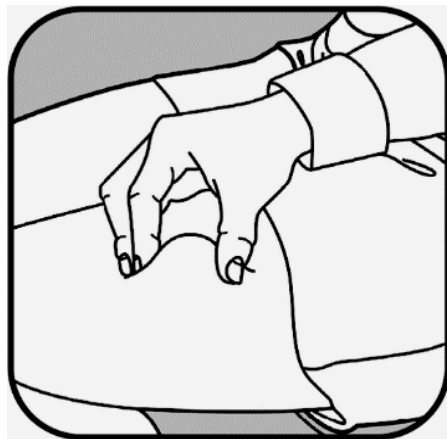
Neinjicējiet:

- zonā, kas ir sāpīga, apsārtusi vai kur ir zilums vai saplaisājusi āda,
- zonā, kur ir strijas vai rētas (ieskaitot apdegumus),
- tieši dzimumzīmē vai zonā ap dzimumzīmi.

Ja veicat vairāk nekā vienu injekciju, katrai injekcijai izmantojiet citu vietu. Katru injekcijas vietu notīriet ar jaunu spirta salveti un nogaidiet, līdz āda nožūst.

CRYSVITA jāinjicē tīrā, sausā ādā.

### 4. darbība. CRYSVITA injicēšana



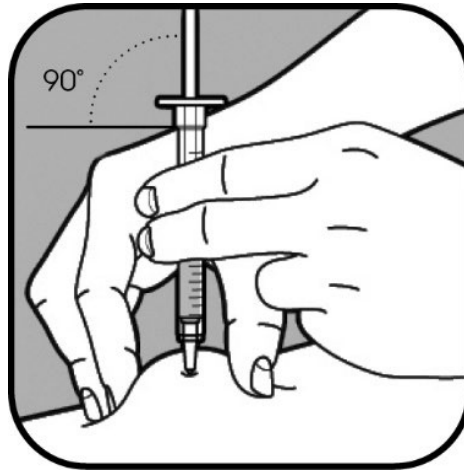
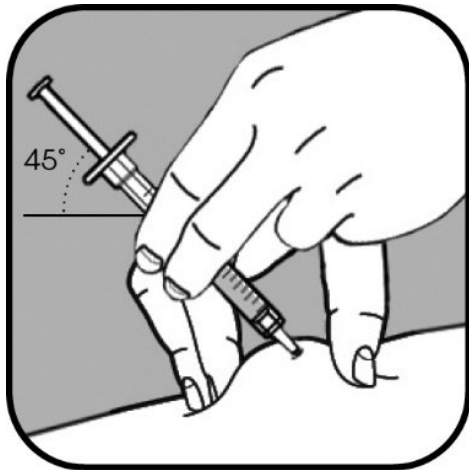
Noņemiet mazās adatas uzgali, taisni noraujot.

Ādu cieši saspiediet starp īkšķi un pirkstiem, izveidojot apmēram 5 cm platu laukumu.

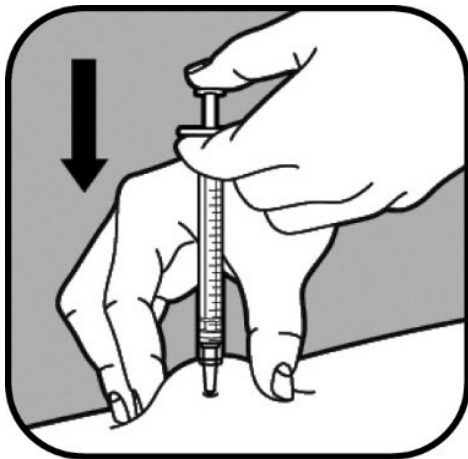
Šļirci turiet starp dominējošās rokas īkšķi un rādītājpirkstu.

Adata ādā jāiedur 45° leņķī vai 90° leņķī.

Veselības aprūpes sniedzējs parādīs, kurš leņķis Jums jāizmanto.

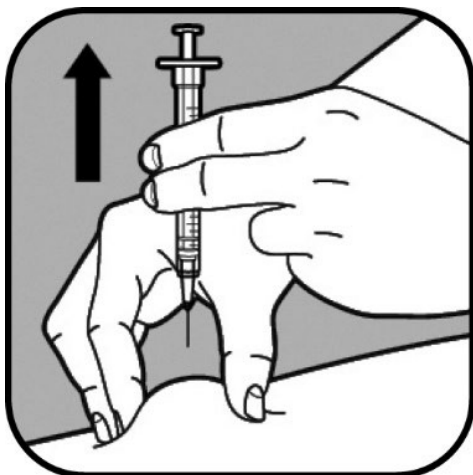


Ar ātru kustību, kā metot šautriņu, adatu ieduriet saspīestajā ādā.  
Durot adatu, virzuli nespiediet.



Kad adata iedurta, nekustiniet to šurpu turpu.

Turpiniet saspīest ādu.  
Ne ilgāk kā 30 sekundes lēni spiediet virzuli šļircē,  
līdz šļirce ir tukša.



Kad ievadīta pilna deva, izvelciet šļirci, uzmanīgi  
izraujot taisni ārā.

Atlaidiet saspīesto ādu.  
Lai apturētu asiņošanu, injekcijas vietai dažas  
sekundes piespiediet vates gabaliņu vai marles  
spilventiņu. Vajadzības gadījumā uzlieciet plāksteri.

Injekcijas vietu neberzējiet.

Lai nesadurtos, uzgali nelieciet atpakaļ uz mazās  
adatas. Adatu, kurai nav uzlikts uzgalis, ielieciet asu  
priekšmetu likvidēšanas konteinerā.

## 5. darbība. Pēc katras injekcijas

Izlietotās adatas, uzgaļus un šļirces lieciet asu priekšmetu likvidēšanas konteinerā, flakoni jāizmet saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Adatas vai šļirces neizmetiet sadzīves atkritumos.

Flakonus ar zāļu atlikumiem neglabājiet lietošanai nākotnē un nedodiet tos citiem.

Kad konteiners asiem priekšmetiem būs gandrīz pilns, Jums būs jāievēro vietējās vadlīnijas, lai pieprasītu citu konteineru un pareizi to izmestu.

**Atgādinājums.** Ja veicat vairāk nekā vienu injekciju, katrai injekcijai atkārtojiet 2.–5. darbību. Katrai injekcijai izmantojiet jaunus materiālus.

Atzīmējiet injekcijas datumu un visas vietas, kur esat injicējis, lai nākamajai injekcijai izmantotu citas vietas.

Videoklips, kurā parādīts, kā sagatavoties injekcijai un to veikt, ir pieejams šajā saitē:

[www.myinject.eu](http://www.myinject.eu).