

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 10 mg burosumab i 1 ml opløsning.

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 20 mg burosumab i 1 ml opløsning.

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 30 mg burosumab i 1 ml opløsning.

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg burosumab i 0,33 ml opløsning.

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg burosumab i 0,67 ml opløsning.

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mg burosumab i 1 ml opløsning.

Burosumab er et rekombinant humant monoklonalt IgG1-antistof mod FGF23, som fremstilles ved rekombinant dna-teknologi i en mammaliacellekultur med ovarieceller fra kinesiske hamstere (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 45,91 mg sorbitol.

Hver 10 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 15,30 mg sorbitol.

Hver 20 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 30,61 mg sorbitol.

Hver 30 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 45,91 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt brunlig-gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CRYSVITA er indiceret til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) hos spædbørn i alderen fra 1 måned til 1 år med hypofosfatæmi (se pkt. 5.1); hos børn og unge i alderen 1 til 17 år med radiografisk evidens for knoglesygdom samt hos voksne.

CRYSVITA er indiceret til behandling af FGF23-relateret hypofosfatæmi ved tumorinduceret osteomalaci forbundet med fosfaturiske mesenchymale tumorer, som ikke kan kureres med resektion eller lokaliseres hos børn og unge i alderen 1 til 17 år samt hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af patienter med metaboliske knoglesygdomme.

Dosering

Alle aldre og indikationer

Oralt fosfat og aktive D-vitaminanaloger (f.eks. calcitriol) skal seponeres 1 uge før behandlingen påbegyndes. Dog skal patientens behov for erstatning eller tilskud af inaktivt D-vitamin vurderes, da burosumab øger syntesen af aktivt D-vitamin (se pkt. 5.1). D-vitaminerstatning eller -tilskud med inaktive former kan påbegyndes eller fortsættes i henhold til lokale retningslinjer under monitorering af serum-calcium og -fosfat. Når behandlingen påbegyndes, skal fastende fosfatniveau i serum være under referenceintervallet for alder (se pkt. 4.3).

Udover den sædvanlige monitorering under behandlingen skal calciumkoncentrationen i serum monitoreres, før behandlingen påbegyndes og 1-2 uger efter påbegyndelse og dosisjusteringer (se pkt. 4.4).

X-bundet hypofosfatæmi (XLH)

Dosering til spædbørn med XLH i alderen 1 måned til under 6 måneder

Før påbegyndelse af behandlingen skal hypofosfatæmi bekræftes ved fastende serum-fosfatniveau under den aldersjusterede nedre normalgrænse (*lower limit of normal*, LLN).

Den anbefalede startdosis til spædbørn i alderen 1 måned til under 6 måneder er 0,4 mg/kg legemsvægt, der gives hver 2. uge. Doser skal afrundes til det nærmeste 1 mg.

Efter påbegyndelse af behandlingen og efter dosisjustering skal fastende serum-fosfat måles hver anden uge i 6 uger og hver 4. uge i de følgende 2 måneder og derefter efter behov (se også pkt. 4.2, Alle aldre og indikationer). Der skal altid tages blodprøver til måling af fastende serum-fosfat ca. 2 uger efter dosering. Hvis fastende serum-fosfat er inden for referenceintervallet for alder, skal den samme dosis opretholdes.

Dosisforøgelse

Hvis fastende serum-fosfat er under referenceintervallet for alder, kan dosis øges trinvist med 0,2-0,4 mg/kg op til en maksimal dosis på 0,8 mg/kg. Burosumab må ikke øges hyppigere end hver 4. uge.

Dosisreduktion

Hvis fastende serum-fosfat er over referenceintervallet for alder, skal den næste dosis tilbageholdes, og fastende serum-fosfat skal revurderes inden for 2 uger. Patienten skal have fastende serum-fosfat under referenceintervallet for alder for at genstarte burosumab med halvdelen af den tidligere dosis, idet mængden afrundes som beskrevet herover. Hvis niveauet fortsat er under referenceintervallet efter den første dosis ved genstart, kan dosen øges som beskrevet under "Dosisforøgelse" (ovenfor).

Dosiskonvertering, når patienten fylder 6 måneder

Hvis patienten har brug for en dosisforøgelse efter at være fyldt 6 måneder, skal det ovenfor beskrevne doseringsregime følges.

Dosering til spædbørn med XLH i alderen 6 måneder til under 1 år

Før påbegyndelse af behandlingen skal hypofosfatæmi bekræftes ved fastende serum-fosfatniveau under den aldersjusterede LLN.

Den anbefalede startdosis til spædbørn i alderen 6 måneder til under 1 år er 0,8 mg/kg legemsvægt, der gives hver 2. uge. Doser skal afrundes til det nærmeste 1 mg.

Efter påbegyndelse af behandlingen og efter dosisjustering skal fastende serum-fosfat måles hver anden uge i 6 uger og hver 4. uge i de følgende 2 måneder og derefter efter behov (se også pkt. 4.2, Alle aldre og indikationer). Der skal altid tages blodprøver til måling af fastende serum-fosfat ca. 2 uger efter dosering. Hvis fastende serum-fosfat er inden for referenceintervallet for alder, skal den samme dosis opretholdes.

Dosisforøgelse

Hvis fastende serum-fosfat er under referenceintervallet for alder, kan dosis øges trinvist med 0,4 mg/kg op til en maksimal dosis på 2,0 mg/kg. Burosumab må ikke øges hyppigere end hver 4. uge.

Dosisreduktion

Hvis fastende serum-fosfat er over referenceintervallet for alder, skal den næste dosis tilbageholdes, og fastende serum-fosfat skal revurderes inden for 2 uger. Patienten skal have fastende serum-fosfat under referenceintervallet for alder for at genstarte burosumab med halvdelen af den tidligere dosis, idet mængden afrundes som beskrevet herover. Hvis niveauet fortsat er under referenceintervallet efter den første dosis ved genstart, kan dosen øges som beskrevet under "Dosisforøgelse" (ovenfor).

Dosiskonvertering, når patienten fylder 1 år

Hvis patienten har brug for en dosisforøgelse efter at være fyldt 1 år, skal det ovenfor beskrevne doseringsregime følges.

Dosering til børn og unge med XLH i alderen 1 til 17 år

Den anbefalede startdosis til børn og unge i alderen 1 til 17 år er 0,8 mg/kg legemsvægt, der gives hver 2. uge. Doser skal afrundes til de nærmeste 10 mg. Den maksimale dosis er 90 mg.

Efter behandlingen med burosumab er påbegyndt, skal fastende serum-fosfat måles hver 2. uge i løbet af den første måneds behandling, hver 4. uge i de følgende 2 måneder og derefter efter behov. Der skal altid tages blodprøver til måling af serum-fosfat ca. 2 uger efter dosering. Hvis fastende serum-fosfat er inden for referenceintervallet for alder, skal den samme dosis opretholdes.

Dosisforøgelse

Hvis fastende serum-fosfat er under referenceintervallet for alder, kan dosis øges trinvist med 0,4 mg/kg op til en maksimal dosis på 2,0 mg/kg (maksimal dosis på 90 mg). Fastende serum-fosfat skal måles 4 uger efter dosisjustering (se også pkt. 4.2, Alle aldre og indikationer). Burosumab må ikke justeres hyppigere end hver 4. uge.

Dosisreduktion

Hvis fastende serum-fosfat er over referenceintervallet for alder, skal den næste dosis tilbageholdes, og fastende serum-fosfat skal revurderes inden for 2 uger. Patienten skal have fastende serum-fosfat

under referenceintervallet for alder for at genstarte burosumab med halvdelen af den tidligere dosis, idet mængden afrundes som beskrevet herover. Hvis niveauet fortsat er under referenceintervallet efter den første dosis ved genstart, kan dosen øges som beskrevet under "Dosisforøgelse" (ovenfor).

Dosiskonvertering, når patienten fylder 18 år

Børn og unge i alderen 1 måned til 17 år skal behandles efter doseringsvejledningen beskrevet ovenfor. Når patienten fylder 18 år, skal han/hun konvertere til nedenstående voksendosis og doseringsprogram.

Dosering til voksne med XLH

Den anbefalede startdosis til voksne er 1,0 mg/kg legemsvægt afrundet til de nærmeste 10 mg op til en maksimal dosis på 90 mg, der gives hver 4. uge.

Efter start på behandling med burosumab skal fastende serum-fosfat måles hver 2. uge i løbet af den første måneds behandling, hver 4. uge i de følgende 2 måneder og derefter efter behov. Fastende serum-fosfat skal måles 2 uger efter den forudgående dosis burosumab. Hvis serum-fosfat er inden for normalområdet, skal der fortsættes med den samme dosis.

Dosisreduktion

Hvis serum-fosfat er over den øvre grænse for normalområdet, skal den næste dosis tilbageholdes, og serum-fosfatniveauet skal revurderes inden for 2 uger. Patienten skal have serum-fosfat under den nedre grænse for normalområdet, før burosumab genstartes. Når serum-fosfat er under den nedre grænse for normalområdet, kan behandlingen genstartes med halvdelen af den initiale startdosis op til en maksimumdosis på 40 mg hver 4. uge. Serum-fosfat skal revurderes 2 uger efter enhver dosisændring.

Hvis niveauet fortsat er under referenceintervallet efter den første dosis ved genstart, kan dosen øges efter lægens skøn i trin på op til 1,0 mg/kg, afrundet til nærmeste 10 mg (til en maksimal (samlet) administreret dosis på 90 mg), som administreres hver 4. uge. Serum-fosfatniveauet skal vurderes igen 2 uger efter dosisjustering.

Tumorinduceret osteomalaci (TIO)

Doseringen til børn og unge med TIO i alderen 1 til 17 år er bestemt ud fra farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2)

Dosering til børn med TIO i alderen 1 til 12 år

Den anbefalede startdosis til børn i alderen 1 til 12 år er 0,4 mg/kg legemsvægt, der gives hver 2. uge. Doser skal afrundes til de nærmeste 10 mg. Den maksimale dosis er 90 mg.

Dosisforøgelse

Hvis serum-fosfat er under referenceintervallet for alder, kan dosis øges trinvist. Doserne skal øges med en indledende trinvis stigning på 0,6 mg/kg med efterfølgende trinvis stigninger, afhængigt af patientens respons på behandlingen, på 0,5 mg/kg (op til en maksimal dosis på 2,0 mg/kg), idet mængden som beskrevet ovenfor afrundes, op til en maksimal dosis på 90 mg, der gives hver 2. uge. Fastende serum-fosfat skal måles 4 uger efter dosisjustering. Burosumab bør ikke justeres hyppigere end hver 4. uge.

Dosering til unge med TIO i alderen 13 til 17 år

Den anbefalede startdosis til unge i alderen 13 til 17 år er 0,3 mg/kg legemsvægt, der gives hver 2. uge. Doser skal afrundes til de nærmeste 10 mg. Den maksimale dosis er 180 mg.

Dosisforøgelse

Hvis serum-fosfat er under referenceintervallet for alder, kan dosis øges trinvist. Doserne skal øges med en indledende trinvis stigning på 0,3 mg/kg med efterfølgende trinvis stigninger på mellem 0,2 mg/kg og 0,5 mg/kg (dosisstigninger afhænger af patientens serum-fosfatrespons på behandlingen), idet mængden som beskrevet ovenfor afrundes, op til en maksimal dosis på 2,0 mg/kg

(maksimal dosis 180 mg), der gives hver 2. uge. Fastende serum-fosfat skal måles 4 uger efter dosisjustering. Burosumab bør ikke justeres hyppigere end hver 4. uge.

Dosering til børn og unge med TIO i alderen 1 til 17 år

Fastende serum-fosfat skal monitoreres efter behov under behandlingen med burosumab, herunder efter enhver dosisjustering, for at sikre, at det forbliver inden for referenceintervallet for alder. Der skal altid tages blodprøver til måling af serum-fosfat ca. 2 uger efter dosering.

Efter behandlingen med burosumab er påbegyndt, skal fastende serum-fosfat måles hver 2. uge i løbet af den første måneds behandling, hver 4. uge i de følgende 2 måneder og derefter efter behov. Hvis fastende serum-fosfat er inden for referenceintervallet for alder, skal den samme dosis opretholdes. Hvis fastende serum-fosfat ikke er inden for referenceintervallet, kan dosisjustering (dosisforøgelse/dosisreduktion) være nødvendig (se nedenfor). Fastende serum-fosfat skal måles igen 4 uger efter enhver dosisjustering. Hvis fastende serum-fosfat er inden for referenceintervallet, når det måles igen, skal den nye dosis fastholdes, og hvis ikke, skal yderligere dosisjustering overvejes.

Dosisreduktion

Hvis serum-fosfat er over referenceintervallet for alder, skal den næste dosis tilbageholdes, og fastende serum-fosfatniveau bør revurderes efter 2 uger. Når serum-fosfat er under referenceintervallet for alder, kan behandlingen genstartes med halvdelen af den tidligere dosis ved afrunding af mængden som beskrevet ovenfor. Fastende serum-fosfat skal vurderes 4 uger efter dosisjustering. Hvis niveauet forbliver under referenceintervallet for alder efter dosis genstartes, kan dosis justeres yderligere.

Dosiskonvertering, når patienten fylder 18 år

Når patienten fylder 18 år, skal han/hun konvertere til nedenstående voksendosis og doseringsprogram.

Dosering til voksne med TIO

Den anbefalede startdosis til voksne er 0,3 mg/kg legemsvægt afrundet til de nærmeste 10 mg, der gives hver 4. uge.

Efter start på behandling med burosumab skal fastende serum-fosfat måles hver 4. uge, 2 uger efter hver dosis i løbet af de første 3 måneders behandling og derefter efter behov. Hvis serum-fosfat er inden for referenceintervallet, skal der fortsættes med den samme dosis.

Dosisforøgelse

Hvis serum-fosfat er under referenceintervallet, kan dosis øges trinvist. Doserne skal øges med en indledende trinvis stigning på 0,3 mg/kg med efterfølgende trinvis stigninger på mellem 0,2 mg/kg og 0,5 mg/kg (dosisstigninger afhænger af patientens respons på behandlingen) op til en maksimal dosis på 2,0 mg/kg (maksimal dosis 180 mg), der gives hver 4. uge. Fastende serum-fosfat skal måles 2 uger efter dosisjustering.

For patienter, hvis serum-fosfat stadig er under referenceintervallet, selvom den maksimale dosis gives hver 4. uge, kan den tidligere dosis deles og gives hver 2. uge med trinvis stigninger efter behov, som beskrevet ovenfor, op til en maksimal dosis på 2,0 mg/kg hver 2. uge (maksimal dosis 180 mg).

Dosisreduktion

Hvis serum-fosfat er over referenceintervallet, skal den næste dosis tilbageholdes og fastende serum-fosfatniveau revurderes efter 2 uger. Patienten skal have serum-fosfat under referenceintervallet, før burosumab genstartes. Når serum-fosfat er under referenceintervallet, kan behandlingen genstartes med ca. halvdelen af den tidligere dosis, der gives hver:

- 4. uge (for patienter, der fik en dosis hver 4. uge før dosisafbrydelse)
- 2. uge (for patienter, der fik en dosis hver 2. uge før dosisafbrydelse)

Serum-fosfat skal revurderes 2 uger efter enhver dosisændring.

Hvis niveauet forbliver under referenceintervallet efter dosis genstartes, kan dosis justeres yderligere.

Dosisafbrydelse hos pædiatriske og voksne patienter med TIO

Hvis en patient gennemgår behandling af den underliggende tumor (dvs. kirurgisk fjernelse eller strålebehandling), skal behandlingen med burosumab afbrydes.

Efter behandlingen af den underliggende tumor er afsluttet, skal serum-fosfat revurderes, inden behandlingen med burosumab genstartes. Burosumab-behandlingen bør genstartes med patientens oprindelige startdosis, hvis serum-fosfatniveauet forbliver under den nedre grænse for det normale referenceinterval. Følg den anbefalede dosisjustering, der er beskrevet ovenfor, for at holde serum-fosfatniveauet inden for det normale referenceinterval.

For alle patienter med TIO bør behandlingen seponeres, hvis den behandlende læge vurderer, at der ikke observeres nogen betydningsfuld forbedring af biokemiske eller kliniske markører for respons på trods af administration af den maksimale dosis.

Alle patienter

For at nedsætte risikoen for ektopisk mineralisering anbefales det, at målet for fastende serum-fosfat er i den lavere ende af det normale referenceinterval (se pkt. 4.4).

Glemt dosis

Behandlingen kan administreres 3 dage før eller efter den planlagte behandlingsdato, hvis det er nødvendigt af praktiske årsager. Hvis en patient glemmer en dosis, skal burosumab genoptages snarest muligt med den ordinerede dosis.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen eller begrænsede data om patienter med nedsat nyrefunktion. Burosumab må ikke gives til patienter med svær nyresygdom eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

X-bundet hypofosfatæmi (XLH)

Burosumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med XLH under 4 måneder er ikke klarlagt i kliniske studier.

Baseret på tilgængelige data fra kliniske studier hos forsøgsparticipanter i alderen < 12 måneder (se pkt. 5.1) er eliminationen tilsyneladende relativt langsommere hos pædiatriske patienter i alderen < 12 måneder end hos pædiatriske patienter i alderen $\geq$ 12 måneder (se pkt. 5.2). Se yderligere oplysninger om startdosis og dosisjusteringer i denne population ovenfor.

Tumorinduceret osteomalaci (TIO)

Burosumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med TIO er ikke klarlagt i kliniske studier.

Ældre

Der foreligger begrænsede data for patienter over 65 år.

Administration

Til subkutan anvendelse.

Burosumab skal injiceres i overarmen, abdomen, bagdelen eller låret.

Det maksimale volumen lægemiddel pr. injektionssted er 1,5 ml. Hvis det er nødvendigt at give over 1,5 ml på en given doseringsdag, skal det totale volumen lægemiddel opdeles og administreres på to eller flere forskellige injektionssteder. Injektionsstederne skal skifte, og tegn på mulige reaktioner skal overvåges nøje (se pkt. 4.4).

Til doser under 10 mg skal hætteglasset med 10 mg/ml anvendes for at sikre nøjagtig dosering.

For håndtering af burosumab før administration, se pkt. 6.6.

Selvadministration eller administration foretaget af en omsorgsperson med enten hætteglasset og/eller den fyldte injektionssprøjte kan være egnet til nogle patienter. Når der ikke forventes nogen umiddelbare dosisændringer, kan administrationen udføres af en person, som er blevet korrekt oplært i injektionsteknikker. Den første dosis, der selvadministreres efter påbegyndelse af lægemidlet eller efter en dosisændring, skal udføres under tilsyn af en sundhedsperson. Den kliniske overvågning af patienten, herunder overvågning af fosfatniveauer, skal fortsætte efter behov og som angivet nedenfor. Der findes en udførlig 'Brugsanvisning' til patienten sidst i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Administration sammen med oral fosfat, aktive D-vitaminanaloger (se pkt. 4.5).

Fastende serum-fosfat over den øvre grænse for normalområdet for alder på grund af risikoen for hyperfosfatæmi (se pkt. 4.4).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres i patientens journal.

Ektopisk mineralisering

Ektopisk mineralisering, manifesteret ved nefrocalcinose, er blevet observeret hos patienter med XLH i behandling med oralt fosfat og aktive D-vitaminanaloger. Disse lægemidler bør stoppes mindst 1 uge, før behandlingen med burosumab påbegyndes (se pkt. 4.2).

Overvågning for tegn og symptomer på nefrocalcinose, f.eks. ved renal ultrasonografi, anbefales ved behandlingsstart og hver 6. måned i de første 12 måneder af behandlingen og derefter årligt.

Overvågning af basisk fosfatase, calcium, paratyreoideahormon (PTH) og kreatinin i plasma anbefales hver 6. måned (hver 3. måned for børn i alderen 1 måned-2 år) eller som indiceret.

Det foreslås at overvåge calcium og fosfat i urin hver 3. måned.

Hyperfosfatæmi

Niveauer af fastende fosfat i serum skal overvåges på grund af risikoen for hyperfosfatæmi. For at nedsætte risikoen for ektopisk mineralisering anbefales det, at målet for fastende serum-fosfat er i den lave ende af det normale referenceinterval for alderen. Dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Der rådes til periodiske målinger af postprandial serum-fosfat.

For at forhindre hyperfosfatæmi skal behandlingen med burosumab afbrydes hos patienter med tumorinduceret osteomalaci, som gennemgår behandling for den underliggende tumor. Behandlingen med burosumab må kun genstartes, hvis patientens serum-fosfatniveau forbliver under den nedre grænse i referenceintervallet (se pkt. 4.2).

Hypercalcæmi og hyperparatyreoidisme

Der er blevet rapporteret om forhøjelser i calcium eller paratyreoideahormon i serum hos patienter, som fik behandling med burosumab. Faktorer såsom hyperparatyreoidisme, forlænget immobilisering, dehydrering, hypervitaminose D eller nedsat nyrefunktion kan øge risikoen for hypercalcæmi. Særligt er svær hypercalcæmi blevet rapporteret hos personer med tertiær hyperparatyreoidisme. Niveauerne af calcium og paratyreoideahormon i serum skal monitoreres før og under behandling med burosumab (se pkt. 4.2). Burosumab må ikke administreres til patienter med moderat til svær hypercalcæmi (> 3 mmol/l), før hypercalcæmien er tilstrækkeligt behandlet.

Reaktioner på injektionsstedet

Administration af burosumab kan føre til lokale reaktioner på injektionsstedet. Administrationen skal afbrydes hos alle patienter, der oplever svære reaktioner på injektionsstedet (se pkt. 4.8), og passende medicinsk behandling skal administreres.

Overfølsomhed

Terapeutiske proteiner som burosumab kan være forbundet med overfølsomhedsreaktioner. I kliniske studier blev der observeret lette eller moderate overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt eller udslæt på injektionsstedet) (se pkt. 4.8). Burosumab skal seponeres, hvis der opstår alvorlige overfølsomhedsreaktioner, og passende medicinsk behandling skal påbegyndes.

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

CRYSVITA injektionsvæske, opløsning i hætteglas

Dette lægemiddel indeholder 45,91 mg sorbitol pr. hætteglas, svarende til 45,91 mg/ml. Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Dette lægemiddel indeholder 15,30 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 45,91 mg/ml. Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 0,165 mg polysorbat 80 i hver fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Dette lægemiddel indeholder 30,61 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 45,91 mg/ml. Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 0,335 mg polysorbat 80 i hver fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Dette lægemiddel indeholder 45,91 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 45,91 mg/ml. Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 i hver fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af burosumab og oralt fosfat og aktive D-vitaminanaloger er kontraindiceret, da det kan føre til en øget risiko for hyperfosfatæmi og hypercalcæmi (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed, når burosumab kombineres med lægemidler med en calcimimetisk virkning (dvs. stoffer, der imiterer calciums virkning i vævet ved at aktivere calciumreceptoren). Samtidig administration af disse lægemidler er ikke blevet undersøgt i kliniske studier, og derfor anbefales tæt monitorering af calciumniveauer i serum (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med burosumab og i mindst 14 uger efter ophør af behandlingen.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af burosumab til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Burosumab bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om burosumab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG'er udskilles i modermælken i de første par dage efter fødslen, hvorefter koncentrationerne snart efter falder til lave niveauer. Derfor kan en risiko for nyfødte ikke udelukkes i denne korte periode. Sidenhen kan anvendelse af burosumab under amning overvejes, men kun hvis det er nødvendigt klinisk.

Fertilitet

Dyreforsøg har påvist virkninger på reproduktionsorganerne hos hanner (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data for virkningen af burosumab på human fertilitet. Der er ikke udført nogen specifikke fertilitetsstudier hos dyr med burosumab.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Burosumab påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed efter administration af burosumab.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger rapporteret hos pædiatriske patienter med XLH i kliniske studier baseret på gennemførte langtidsstudier med op til en maksimal eksponering for burosumab på 214 uger (med variabel eksponeringsperiode på tværs af sikkerhedspopulationen) var: pyreksi (53 %), hoste (52 %), reaktioner på injektionsstedet (48 %), hovedpine (43 %), opkastning (43 %), smerter i ekstremiteter (38 %), tandbyld (36 %), nedsat D-vitamin (28 %), diarré (25 %), udslæt (19 %), kvalme (18 %), obstipation (14 %) og caries (10 %).

De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger rapporteret i løbet af kliniske studier hos voksne patienter med XLH eller voksne patienter med TIO baseret på afsluttede langvarige studier op til en maksimal eksponering for burosumab på 300 uger (med variable eksponeringsperioder i sikkerhedspopulationen) var: rygsmerter (30 %), reaktion på injektionsstedet (29 %), hovedpine (28 %), tandinfektion (28 %), nedsat D-vitamin (28 %), muskelspasmer (18 %), *restless legs syndrome* (16 %), svimmelhed (16 %) og obstipation (13 %) (se pkt. 4.4 og 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger' nedenfor).

Tabel over bivirkninger

Hyppighederne af bivirkninger er opstillet i tabel 1 (pædiatriske patienter med XLH) og tabel 2 (voksne patienter med XLH og TIO).

Bivirkninger er opstillet efter systemorganklasse og hyppighedskategorier defineret med den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med de alvorligste bivirkninger anført først.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret hos pædiatriske patienter i alderen 4 måneder til 17 år med XLH, observeret i kliniske studier (N = 136) og efter markedsføring

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighedskategori	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Tandbyld ¹
Det endokrine system	Ikke kendt	Hyperparatyreoidisme ² (se pkt. 4.4)
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Hypercalcæmi ^{3,4} (se pkt. 4.4)
	Ikke kendt	Hypercalcuri ⁵
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste ⁶
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed ⁷
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Opkastning Kvalme Diarré Obstipation Caries
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ⁸
	Almindelig	Urticaria ⁴
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Smerter i ekstremiteter
	Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Reaktion på injektionsstedet ⁹ Pyreksi
Undersøgelser	Meget almindelig	Nedsat D-vitamin ¹⁰
	Almindelig	Forhøjet paratyreoideahormon i blodet (se pkt. 4.4) ⁴
	Ikke kendt	Forhøjet fosfor i blodet ¹¹

¹Tandbyld omfatter: *Tandbyld, tandinfektion og tandpine*

²Hyperparatyreoidisme omfatter: *Hyperparatyreoidisme, sekundær hyperparatyreoidisme og tertiær hyperparatyreoidisme*

³Hypercalcæmi omfatter: *Hypercalcæmi og forhøjet calcium i blodet*

⁴Set i kliniske forsøg, bekræftet ved erfaringer efter markedsføring

⁵Hypercalcuri omfatter: *Hypercalcuri og forhøjet calcium i urinen*

⁶Hoste omfatter: *Hoste og produktiv hoste*

⁷Svimmelhed omfatter: *Svimmelhed og anstrengelsessvimmelhed*

⁸Udslæt omfatter: *Udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, kløende udslæt, makulopapuløst udslæt og pustuløst udslæt*

⁹Reaktioner på injektionsstedet omfatter: *Reaktion på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, blodudtrædning på injektionsstedet, misfarvning på injektionsstedet, ubehag på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, macula på injektionsstedet og urticaria på injektionsstedet*

¹⁰Nedsat D-vitamin omfatter: *D-vitaminmangel, nedsat 25-hydroxycholecalciferol i blodet og nedsat D-vitamin*

¹¹Forhøjet fosfor i blodet omfatter: *forhøjet fosfor i blodet og hyperfosfatæmi*

Tabel 2: Bivirkninger observeret i kliniske studier hos voksne (N = 203) med XLH (N = 176) og TIO (N = 27) og efter markedsføring

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighedskategori	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Tandinfektion ¹
Det endokrine system	Almindelig	Hyperparatyreoidisme ^{2,4} (se pkt. 4.4)
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hypercalcæmi ^{3,4} (se pkt. 4.4) Hypercalcuri ^{5,6}
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine ⁷
	Meget almindelig	Svimmelhed
	Meget almindelig	<i>Restless legs syndrome</i>
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Obstipation
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt ⁸ Urticaria ⁵
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Rygsmarter
	Meget almindelig	Muskelspasmer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Reaktion på injektionsstedet ⁹
Undersøgelser	Meget almindelig	Nedsat D-vitamin ¹⁰
	Almindelig	Forhøjet fosfor i blodet ¹¹ Forhøjet paratyreoideahormon i blodet (se pkt. 4.4) ¹²

¹Tandinfektion omfatter: *tandbyld, tandinfektion og tandpine*

²Hyperparatyreoidisme omfatter: *hyperparatyreoidisme, sekundær hyperparatyreoidisme og tertiær hyperparatyreoidisme*

³Hypercalcæmi omfatter: *hypercalcæmi og forhøjet calcium i blodet*

⁴Set i kliniske forsøg med TIO, bekræftet ved erfaringer efter markedsføring

⁵Set i kliniske forsøg med XLH, bekræftet ved erfaringer efter markedsføring

⁶Hypercalcuri omfatter: *hypercalcuri og forhøjet calcium i urinen*

⁷Hovedpine omfatter: *hovedpine og ubehag i hovedet*

⁸Udslæt omfatter: *udslæt, papuløst udslæt og erytematøst udslæt*

⁹Reaktioner på injektionsstedet omfatter: *reaktion på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, blodudtrædning på injektionsstedet, misfarvning på injektionsstedet, ubehag på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, macula på injektionsstedet, urticaria på injektionsstedet, overfølsomhed på injektionsstedet og betændelse på injektionsstedet*

¹⁰Nedsat D-vitamin omfatter: *D-vitaminmangel, nedsat 25-hydroxycholecalciferol i blodet og nedsat D-vitamin*

¹¹Forhøjet fosfor i blodet omfatter: *forhøjet fosfor i blodet og hyperfosfatæmi*

¹²Set i kliniske forsøg med XLH og TIO, bekræftet ved erfaringer efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet

Pædiatriske patienter med XLH:

Lokale reaktioner (f.eks. urticaria på injektionsstedet, erytem, udslæt, hævelse, blå mærker, smerter, pruritus og hæmatom) er forekommet på injektionsstedet. I pædiatriske studier havde ca. 48 % af patienterne en reaktion på injektionsstedet baseret på data fra kliniske studier. Reaktionerne på injektionsstedet var generelt lette i sværhedsgrad, opstod inden for 1 dag efter administration af lægemidlet, varede for størstedelen 1 til 3 dage, krævede ingen behandling og gik i næsten alle tilfælde væk.

Voksne patienter med XLH eller TIO:

Reaktionerne på injektionsstedet var generelt lette i sværhedsgrad, krævede ingen behandling og gik i næsten alle tilfælde væk.

Hos patienter med XLH var hyppigheden af reaktioner på injektionsstedet i den placebokontrollerede behandlingsperiode af studie UX023-CL303 12 % i både gruppen med burosumabbehandling og placebobehandlingsgruppen (reaktion på injektionsstedet, erytem, udslæt, blå mærker, smerter, pruritus og hæmatom).

Hos patienter med TIO var hyppigheden af reaktioner på injektionsstedet baseret på data fra afsluttede langvarige kliniske studier 22 % (reaktion på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet og hævelse på injektionsstedet).

Overfølsomhed

Pædiatriske patienter med XLH:

Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. reaktioner på injektionsstedet, udslæt, urticaria, hævelse i ansigtet, dermatitis osv.) blev indberettet for 39 % af de pædiatriske patienter baseret på data fra kliniske studier. Alle indberettede reaktioner var af en let til moderat sværhedsgrad.

Voksne patienter med XLH eller TIO:

Overfølsomhedsreaktioner var af let til moderat sværhedsgrad.

Hos patienter med XLH var forekomsten af mulige overfølsomhedsreaktioner i den placebokontrollerede behandlingsperiode af studie UX023-CL303 sammenlignelig (6 %) hos voksne behandlet med burosumab og placebobehandlede voksne.

Hos patienter med TIO var hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner (udslæt, lægemiddeleruption og overfølsomhed) baseret på data fra afsluttede langvarige kliniske studier 30 %.

Nedsat D-vitamin

Pædiatriske patienter med XLH:

Nedsat 25-hydroxy-D-vitamin i serum er blevet observeret efter påbegyndelse af behandling med burosumab hos ca. 8 % af de pædiatriske patienter, muligvis som følge af øget omdannelse til aktiveret 1,25-dihydroxy-D-vitamin. Det lykkedes at genoprette normale plasmaniveauer ved at give tilskud af inaktivt D-vitamin.

Hyperfosfatæmi

Voksne patienter med XLH eller TIO:

Hos patienter med XLH havde 9 personer (13,2 %) i burosumab-gruppen i den placebokontrollerede behandlingsperiode af studie UX023-CL303 højt serum-fosfat mindst én gang. 5 af disse 9 havde behov for protokolspecificeret/specificerede dosisreduktion(er). Efter burosumab blev påbegyndt i den åbne periode med fortsat behandling, havde 8 personer (12,1 %) i gruppen med placebo→burosumab høje fosfatniveauer i serum. 4 af disse 8 personer havde behov for protokolspecificeret/specificerede dosisreduktion(er). Dosis for alle patienter, der opfyldte de protokolspecificerede kriterier, blev reduceret med 50 %. En enkelt patient (1 %) havde behov for en ekstra dosisreduktion på grund af fortsat hyperfosfatæmi.

Hos patienter med TIO baseret på data fra afsluttede langvarige kliniske studier oplevede 11 % af patienterne hændelser med hyperfosfatæmi, som blev behandlet med dosisreduktion.

Restless legs syndrome

Voksne patienter med XLH eller TIO:

Hos patienter med XLH havde ca. 12 % i gruppen med burosumabbehandling og 8 % i gruppen med placebo en forværring af baseline *restless legs syndrome* eller nyopstået *restless legs syndrome* af let til moderat sværhedsgrad i den placebokontrollerede behandlingsperiode af studie UX023-CL303.

Hos patienter med TIO baseret på data fra afsluttede langvarige kliniske studier oplevede 11 % af patienterne hændelser med *restless legs syndrome* af let til moderat sværhedsgrad.

Immunogenicitet

Pædiatriske patienter med XLH:

Samlet set var forekomsten af anti-lægemiddel-antistoffer (*anti-drug antibodies*, ADA) mod burosumab hos pædiatriske patienter, der fik administreret burosumab, baseret på data fra kliniske studier 11 %. Forekomsten af neutraliserende ADA hos pædiatriske patienter var 3 %. Ingen bivirkninger, manglende virkning eller ændringer i den farmakokinetiske profil for burosumab blev forbundet med disse fund.

Voksne patienter med XLH og TIO:

Forekomsten af patienter, der testede positivt for ADA'er mod burosumab i kliniske studier af voksne med XLH eller TIO, baseret på data fra afsluttede, langvarige kliniske studier var 15 %. Ingen af disse

patienter udviklede neutraliserende ADA. Ingen bivirkninger, manglende virkning eller ændringer i den farmakokinetiske profil for burosumab blev forbundet med disse fund.

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med TIO

Der foreligger ingen data hos pædiatriske patienter med TIO (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af burosumab. Burosumab er blevet administreret i pædiatriske kliniske studier af XLH uden dosisbegrænsende toksicitet ved doser på op til 2,0 mg/kg legemsvægt med en maksimal dosis på 90 mg hver 2. uge. I kliniske studier af voksne med XLH er der ikke observeret dosisbegrænsende toksicitet ved anvendelse af doser på op til 1,0 mg/kg eller en maksimal total dosis på 128 mg hver 4. uge. I kliniske studier af voksne med TIO er der ikke observeret dosisbegrænsende toksicitet ved anvendelse af doser på op til 2,0 mg/kg eller en maksimal total dosis på 184 mg hver 4. uge.

Behandling

I tilfælde af en overdosering anbefales det, at burosumab stoppes, og det biokemiske respons overvåges.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af knoglesygdomme, andre lægemidler med virkning på knoglestruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX05.

Virkningsmekanisme

Burosumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof (IgG1), der binder til og hæmmer aktiviteten af fibroblast-vækstfaktor 23 (FGF23). Ved at hæmme FGF23 øger burosumab den tubulære reabsorption af fosfat fra nyrerne, og øger serumkoncentrationen af 1,25-dihydroxy-D-vitamin.

Klinisk virkning hos pædiatriske patienter med XLH

Studie BUR-CL207

Det pædiatriske studie BUR-CL207 er et 48-ugers, åbent, ukontrolleret studie til vurdering af burosumabs sikkerhed og virkning hos 16 pædiatriske XLH-patienter i alderen < 1 år, der havde serum-fosfatniveauer under den aldersjusterede LLN.

Patienterne indgik i tre kohorter:

- Kohorte 1: i alderen fra ≥ 6 måneder til < 12 måneder ved påbegyndelse af behandling med burosumab med en startdosis på 0,4 mg/kg (n = 3).
- Kohorte 2: i alderen fra ≥ 6 måneder til < 12 måneder ved påbegyndelse af behandling med burosumab med en startdosis på 0,8 mg/kg (n = 9).
- Kohorte 3: i alderen < 6 måneder ved påbegyndelse af behandling med burosumab med en startdosis på 0,4 mg/kg (n = 4). Der blev ikke inkluderet nogen forsøgsdeltagere i alderen < 4 måneder ved påbegyndelse af behandling i studiet.

Patienterne fik burosumab subkutan hver 2. uge. Hvis fastende serum-fosfat forblev under den aldersjusterede LLN, kunne burosumabdosen øges trinvis med 0,4 mg/kg op til en dosis på højst 2,0 mg/kg hver 2. uge. Studiet omfattede en behandlingsperiode på op til 48 uger.

Alle 16 patienter fik mindst én dosis burosumab, og 15 (93,8 %) patienter fuldførte studiet. Gennemsnitsalderen (SD) ved baseline i kohorte 1, 2 og 3 var henholdsvis 36,9 (6,30), 39,7 (6,74) og 21,3 (2,63) uger. Der indgik ni drenge (56,3 %) og 7 piger (43,8). Seks patienter (37,5 %) havde oplevet XLH-relaterede symptomer inden deltagelsen i studiet. Næsten alle patienter (15 [93,8 %]) var blevet diagnosticeret med XLH ved genetisk *PHEX*-testning, og én patient (6,3 %) i dette studie var blevet diagnosticeret prænatalt. Der blev ikke inkluderet og givet burosumab til nogen pædiatriske patienter med XLH i alderen under 4 måneder.

Serum-fosfat

Burosumab øgede fastende serum-fosfatniveauer fra under det aldersjusterede referenceinterval, som angivet i studiets inklusionskriterier, til niveauer inden for det aldersjusterede referenceinterval ved EOT/ET. Det gennemsnitlige serum-fosfat i hver kohorte steg og blev fastholdt over tid med burosumabbehandling.

Tabel 3: Serum-fosfat ved baseline, efter baseline og EOT/ET efter kohorte

Enhed	Planlagt besøg	Statistik (observeret)	Kohorte 1 Alder ≥ 6 til < 12 måneder, 0,4 mg/kg startdosis (n = 3)	Kohorte 2 Alder ≥ 6 til < 12 måneder, 0,8 mg/kg startdosis (n = 9)	Kohorte 3 Alder < 6 måneder, 0,4 mg/kg startdosis (n = 4)
Serum-fosfat (mg/dl)	Baseline	Gennemsnit (SD)	3,0 (0,4)	3,0 (0,4)	3,4 (0,3)
	Efter baseline	Gennemsnitsinterval	3,3 til 3,6	3,6 til 3,8	3,6 til 3,8
	EOT/ET	Gennemsnit (SD)	3,5 (1,0)	3,7 (0,4) ^a	3,8 (0,2)
		Gennemsnitlig (SD) ændring fra baseline	0,5 (0,6)	0,6 (0,4) ^a	0,4 (0,3)
		Gennemsnitlig (SD) procentvis ændring fra baseline	16,9 (16,1)	21,9 (14,1) ^a	13,7 (9,5)

Serum-fosfat (mmol/l)	Baseline	Gennemsnit (SD)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)
	Efter baseline	Gennemsnitsinterval	1,1 til 1,2	1,2 til 1,2	1,2 til 1,2
	EOT/ET	Gennemsnit (SD)	1,1 (0,3)	1,2 (0,1) ^a	1,2 (0,1)
		Gennemsnitlig (SD) forandring fra baseline	0,2 (0,2)	0,2 (0,1) ^a	0,1 (0,1)
		Gennemsnitlig (SD) procentvis ændring fra baseline	16,9 (16,1)	21,9 (14,1) ^a	13,7 (9,5)

^a n = 8

Efter baseline = Besøg mellem uge 20 og uge 40

EOT/ET = Behandlingsafslutning/tidlig afslutning, PD = farmakodynamik, SD = Standardafvigelse

Studie UX023-CL301

I det pædiatriske studie UX023-CL301 blev 61 patienter i alderen 1 til 12 år (56 % piger, 44 % drenge, gennemsnitsalder (SD) ved første dosis: 6,3 (3,31) år) randomiseret til burosumab (n = 29) eller aktiv kontrol (n = 32; oralt fosfat og aktivt D-vitamin). Alle patienter skulle ved indtræden i studiet have modtaget mindst 6 måneders behandling med oralt fosfat og aktivt D-vitamin. Alle patienterne havde radiografisk evidens for knoglesygdom som følge af XLH (score for rakitis-sværhedsgrad ≥ 2). Burosumab blev påbegyndt med en dosis på 0,8 mg/kg hver 2. uge og øget til 1,2 mg/kg, hvis der var utilstrækkeligt respons målt ved fastende serum-fosfat. De patienter, der var randomiseret til gruppen med aktiv kontrol, fik gentagne daglige doser af oralt fosfat og aktivt D-vitamin.

Det primære effektendepunkt var ændring i rakitis-sværhedsgrad ved uge 40 vurderet ved hjælp af RGI-C (Radiographic Global Impression of change)-scoren i burosumab-gruppen sammenlignet med gruppen, der fik aktiv kontrol.

RGI-C er en relativ bedømmelsesskala, der sammenligner en patients rakitis før og efter behandling ved hjælp af en ordinalskala med 7 punkter til evaluering af ændringer i de samme abnormiteter, der bedømmes med RSS (som beskrevet herunder). Scorene ligger i intervallet fra -3 (angiver svær forværring af rakitis) til +3 (angiver fuldstændig helbredelse af rakitis).

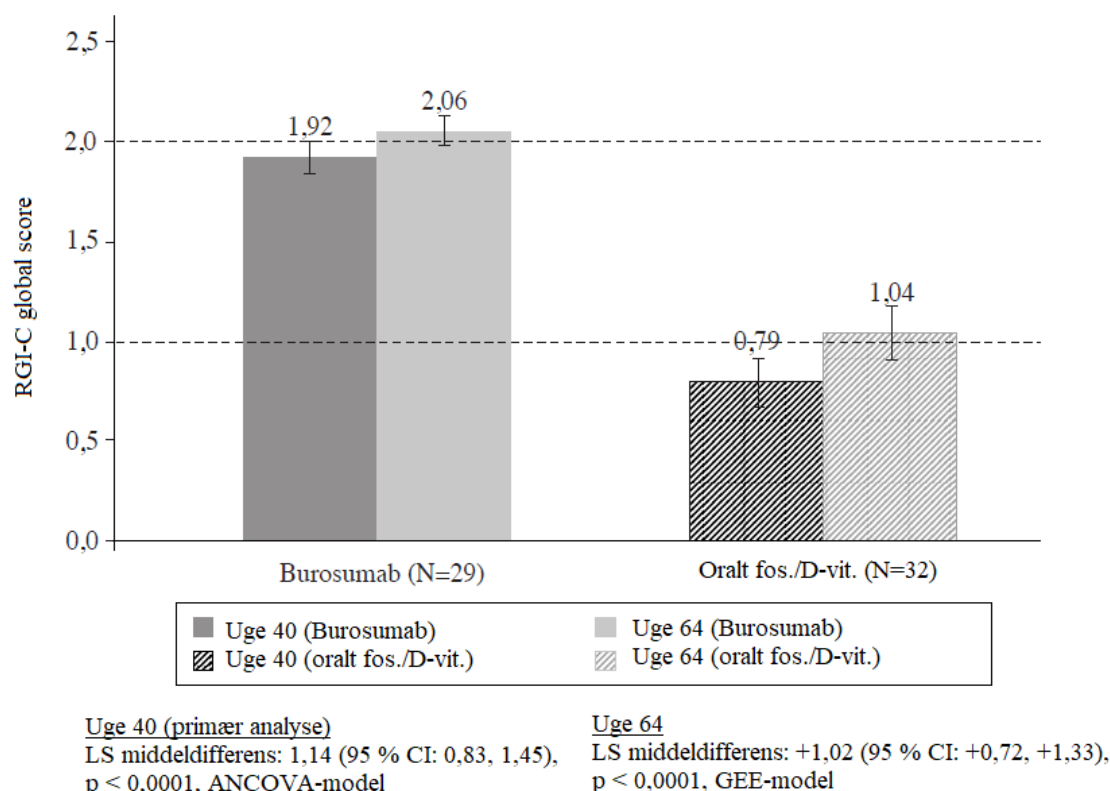
Sværhedsgraden af pædiatrisk rakitis blev målt ved anvendelse af RSS, en metode til radiografisk scoring baseret på graden af metafysær slitage, konkavitet og andelen af påvirket vækstplade. I UX023-CL301-studiet blev RSS bedømt ved anvendelse af en prædefineret skala, der vurderer specifikke anomalier i håndled og knæ.

Alle patienter (n = 61) gennemførte den 64 uger lange randomiserede behandlingsperiode. Ingen patienter fik dosisreduktioner, og 8 (28 %) af de burosumab-behandlede patienter fik dosisstigninger til 1,2 mg/kg. I alt 51 patienter indgik i behandlingsforlængelsesperioden, 26 patienter i aktiv kontrol→burosumab-gruppen og 25 patienter i burosumab→burosumab-gruppen, og blev behandlet med burosumab i op til 124 uger.

Primære effektresultater

Der sås en større helbredelse af rakitis ved uge 40 med burosumab-behandling sammenlignet med aktiv kontrol, og denne effekt blev opretholdt ved uge 64 som vist i figur 1. Disse resultater varede ved til uge 88 (n = 21).

Figur 1: RGI-C global score (gennemsnit ± SE) – Primært effektendepunkt ved uge 40 og 64 (fuldt analysesæt)



Sekundære effektresultater

Resultater for de vigtigste sekundære effektendepunkter for uge 40 og 64 er vist i tabel 4. Disse resultater blev opretholdt til uge 88 (n = 21).

Tabel 4: Resultater for de sekundære effektendepunkter

Endepunkt	Uge	Aktiv kontrol LS middelværdi (SE)	Burosumab LS middelværdi (SE)	Forskel (burosumab – aktiv kontrol)
Deformitet af underekstremitet, vurderet ved RGI-C (GEE-model)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95 % CI: 0,07, 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95 % CI: +0,57, +1,37] p < 0,0001
Højde, Z-score	Baseline	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95 % CI: 0,01, 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95 % CI: 0,00, 0,29] p = 0,0490
Rakitis- sværhedsgrad, samlet RSS-score	Baseline	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95 % CI -1,74, -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95 % CI: -1,59, -0,83] p < 0,0001
Serum-ALP (U/L)	Baseline	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95 % CI: -138, -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95 % CI: -192, -102] p < 0,0001

Endepunkt	Uge	Aktiv kontrol LS middelværdi (SE)	Burosumab LS middelværdi (SE)	Forskel (burosumab – aktiv kontrol)
Seks minutters gangtest (m)	<i>Baseline</i>	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95 % CI: -0,3, 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95 % CI: 2, 89]; p = 0,0399

a: ændring fra *baseline* til uge 40 ud fra ANCOVA-model.

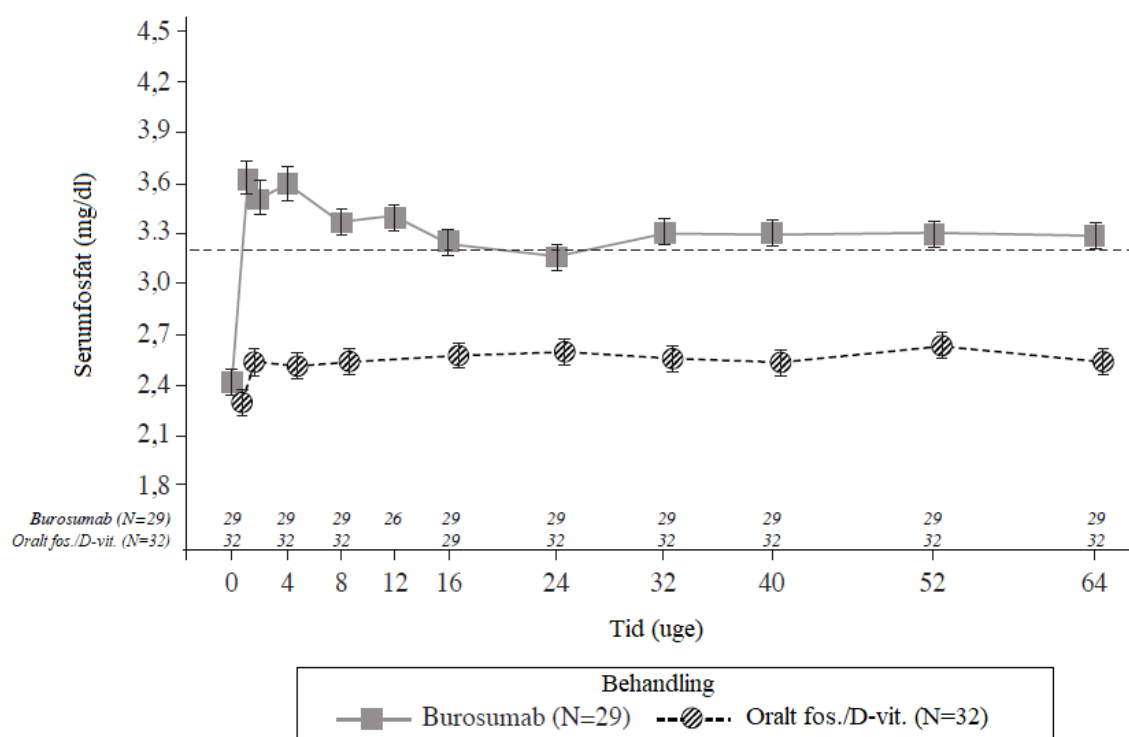
b: ændring fra *baseline* til uge 64 ud fra GEE-model.

Serum-fosfat

Ved hvert besøg i studiet, hvor serum-fosfat blev vurderet i begge grupper, var ændringer i serum-fosfat fra *baseline* større i burosumab-gruppen sammenlignet med gruppen, der fik aktiv kontrol ($p < 0,0001$; GEE-model) (figur 2).

Figur 2: Fosfatkoncentration i serum og ændring fra *baseline* (mg/dl) (gennemsnit ± SE) efter behandlinggruppe (PD-analysesæt)

Bemærk: Den stiplede linje på figuren angiver den nedre grænse for det normale referenceinterval for serum-fosfat, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Resultaterne blev opretholdt i behandlingsforlængelsesperioden (uge 66 til uge 140) med forlænget burosumab-behandling i begge grupper (burosumab→burosumab (n = 25) og aktiv kontrol→burosumab (n = 26)).

Studie UX023-CL201

I det pædiatriske studie UX023-CL201 blev 52 pædiatriske patienter i alderen 5 til 12 år (gennemsnit 8,5 år; SD 1,87) med XLH behandlet i en indledende periode på 64 uger og doseret enten hver anden uge (Q2W) eller hver fjerde uge (Q4W). Dette blev fulgt af to forlængelsesperioder med dosering Q2W for alle patienter, den første periode på op til 96 uger (i alt 160 uger) og en yderligere periode på op til 56 uger til sikkerhedsanalyse.

Næsten alle patienter havde radiografisk evidens på rakitis ved *baseline* og havde tidligere fået oralt fosfat og D-vitaminanaloger i gennemsnitligt (SD) 7 (2,4) år. Denne konventionelle behandling blev seponeret 2-4 uger før, burosumab blev påbegyndt. Dosis af burosumab blev justeret til et mål for fastende fosfatkoncentration i serum på 3,50 til 5,02 mg/dl (1,13 til 1,62 mmol/l). I de første 64 uger fik 26 ud af 52 patienter burosumab Q4W. 26 ud af 52 patienter fik burosumab Q2W med en gennemsnitlig dosis (min; max) på 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) og 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg ved hhv. uge 16, 40 og 64 og op til en maksimal dosis på 2,0 mg/kg.

Burosumab forhøjede fosfatkoncentrationen i serum og forhøjede TmP/GFR (tubulær maksimal fosfat reabsorption pr. glomerulær filtrationshastighed). I Q2W-gruppen steg den gennemsnitlige (SD) fosfatkoncentration i serum fra 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) ved *baseline* til 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) ved uge 40, som blev opretholdt til uge 64 med 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). De forhøjede fosfatniveauer i serum blev opretholdt til uge 160 (n = 52).

Basisk fosfataseaktivitet

Gennemsnitlig (SD) total basisk fosfatase (ALP)-aktivitet i serum var 459 (105) E/l ved *baseline* og faldt til 369 (76) E/l ved uge 64 (-19,6 %, p < 0,0001). Faldene var tilsvarende i de to dosisgrupper. Faldene i serum-ALP-niveauer blev stort set opretholdt til uge 160.

Knoglederiveret basisk fosfatase (BALP)-indhold i serum var 165 (52) µg/l [gennemsnit (SD)] ved *baseline* og 115 (31) µg/l ved uge 64 (gennemsnitlig ændring: -28,5 %). Faldene var tilsvarende i de to dosisgrupper. Faldene i serum-BALP-niveauer blev stort set opretholdt til uge 160.

I studie UX023-CL201 blev sværhedsgraden af pædiatrisk rakitis målt ved brug af RSS som beskrevet ovenfor og bedømt ved anvendelse af en prædefineret skala, der vurderer specifikke anomalier i håndled og knæ. Som et supplement til RSS-vurderingen blev RGI-C-vurderingsskalaen anvendt. Resultaterne er opsummeret i tabel 5.

Tabel 5: Rakitisrespons hos børn i alderen 5-12 år, der fik burosumab i studie UX023-CL201

Endepunkt	Varighed af burosumab (uge)	Størrelse af virkning	
		Q2W (N = 26)	Q4W (N = 26)
RSS total score Gennemsnit ved <i>baseline</i> (SD) LS (mindste kvadraters gennemsnit, <i>least squares</i>) gennemsnitlig ændring (standardfejl, SE) fra <i>baseline</i> i total score ^a (reduceret RSS-score indikerer forbedring i sværhedsgraden af rakitis)	40	1,92 (1,2) -1,06 (0,100) (p < 0,0001)	1,67 (1,0) -0,73 (0,100) (p < 0,0001)
	64	-1,00 (0,1) (p < 0,0001)	-0,84 (0,1) (p < 0,0001)
RGI-C global score LS gennemsnitlig score (SE) ^a (positiv indikerer heling)	40	+1,66 (0,1) (p < 0,0001)	+1,47 (0,1) (p < 0,0001)
	64	+1,56 (0,1) (p < 0,0001)	+1,58 (0,1) (p < 0,0001)

a: Estimerne af LS gennemsnit og p-værdier er fra den generaliserede ligningsmodel for estimering, der tager *baseline* RSS, besøg og behandlingsprogram og interaktioner i betragtning.

Studie UX023-CL205

I det pædiatriske studie UX023-CL205 blev burosumab evalueret hos 13 XLH-patienter i alderen 1 til 4 år (gennemsnit 2,9, SD 1,1) i en behandlingsperiode på 64 uger. 12 patienter fortsatte med at få burosumab i yderligere 96 uger i forlængelsesperioden i en maksimal varighed på 160 uger. Alle patienter havde radiografisk evidens for rakitis ved *baseline*, og 12 patienter havde fået oralt fosfat og D-vitaminanaloger i gennemsnitligt (SD) 16,7 (14,4) måneder. Denne konventionelle behandling blev seponeret 2-6 uger før burosumab blev påbegyndt. Patienterne fik burosumab med en dosis på 0,8 mg/kg hver 2. uge.

Den gennemsnitlige (SD) fastende fosfatkoncentration i serum steg fra 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) ved *baseline* til 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) ved uge 40, og de forhøjede niveauer blev opretholdt til uge 160.

Basisk fosfataseaktivitet i serum

Gennemsnitlig (SD) total basisk fosfataseaktivitet i serum var 549 (193,8) E/l ved *baseline* og faldt til 335 (87,6) E/l ved uge 40 (gennemsnitlig ændring: -36,3 %). Nedsat total basisk fosfataseaktivitet i serum blev opretholdt ved langtidsbehandling til uge 160.

Score for raktis-sværhedsgrad (RSS)

Den gennemsnitlige totale RSS blev forbedret fra 2,92 (1,367) ved *baseline* til 1,19 (0,522) ved uge 40 svarende til en ændring fra *baseline* i LS gennemsnit (SE) på -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). RSS blev opretholdt til uge 64, 112 og 160.

Radiografisk globalt indtryk af ændring (RGI-C)

Efter 40 ugers behandling med burosumab var LS gennemsnit (SE) RGI-C global score +2,21 (0,071) hos alle 13 patienter ($p < 0,0001$), hvilket viste en heling af raktis. Alle 13 patienter blev anset for at være RGI-C respondere, defineret ved en RGI-C global score $\geq +2,0$. Den RGI-C-globale score blev opretholdt til uge 64, 112 og 160.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med burosumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af X-bundet hypofosfatæmi. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Klinisk virkning hos voksne med XLH

Studie UX023-CL303

Studie UX023-CL303 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos 134 voksne XLH-patienter. Studiet bestod af en 24-ugers placebokontrolleret behandlingsfase efterfulgt af en 24-ugers åben periode, hvor alle patienter fik burosumab. Oralt fosfat og aktive D-vitaminanaloger var ikke tilladt i løbet af studiet. Burosumab blev administreret med en dosis på 1 mg/kg hver 4. uge. Det primære endepunkt i dette studie var normalisering af serum-fosfat i løbet af den 24-ugers dobbeltblindede periode. Vigtige sekundære endepunkter omfattede ”værste smerte” målt ved hjælp af BPI (*Brief Pain Inventory*)-skalaen og stivhed og fysisk funktion målt ved hjælp af WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*)-indekset. Eksploratoriske endepunkter omfattede fraktur- og pseudofrakturheling, entesopati, 6 minutters gangtest, BPI-smerteinterferens, BFI (*Brief Fatigue Inventory*)-”værste træthed” og BFI-global træthedsscore.

Ved studieinklusion var patienternes gennemsnitsalder 40 år (interval 19 til 66 år), og 35 % var mænd. 66 patienter blev randomiseret til placebobehandling, og 68 til burosumabbehandling. Ved *baseline* var gennemsnitlig (SD) serum-fosfat 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] og 0,66 (0,1) mmol/l [2,03 (0,30) mg/dl] i hhv. placebo- og burosumabgrupperne.

For det primære virkningsendepunkt opnåede en større andel af patienterne behandlet med burosumab et gennemsnitligt serum-fosfatniveau over LLN sammenlignet med placebogruppen til og med uge 24 (tabel 6 og figur 3).

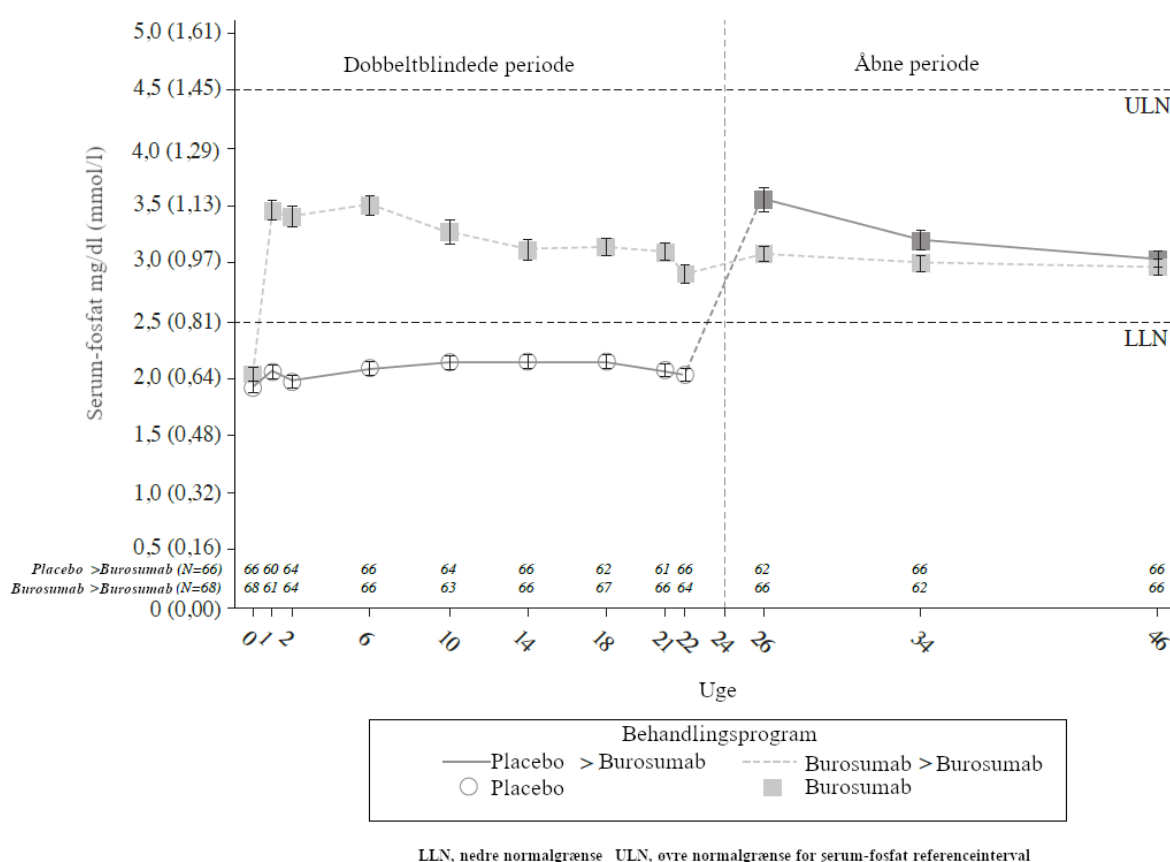
Tabel 6: Andel af voksne patienter, der opnåede gennemsnitlige serum-fosfatniveauer over LLN ved midtpunktet af dosisintervallet i studie UX023-CL303 (dobbelblindet periode)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Opnåede gennemsnitligt serum-fosfat > LLN på tværs af midtpunkterne af dosisintervallerne til og med uge 24 - n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
95 % CI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-værdi ^a		< 0,0001

95 % CI'er blev beregnet ved hjælp af *Wilson score*-metoden.

^a P-værdi fra *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH)-testing for en forbindelse mellem opnåelse af det primære endepunkt og behandlingsgruppen justeret for randomiseringsstratifikationer.

Figur 3: Gennemsnitlige (± SE) maksimumkoncentrationer af serum-fosfat (mg/dl [mmol/l])



Patientrapporterede smerter, fysisk funktion og stivhed

Ændring fra baseline ved uge 24 viste en større forskel for burosumab i forhold til placebo, hvad angår patientrapporterede smerter (BPI), fysisk funktion (WOMAC-indeks) og stivhed (WOMAC-indeks). Den gennemsnitlige (SE) forskel mellem behandlingsgrupperne (burosumab-placebo) når statistisk signifikans for WOMAC-stivhed ved uge 24. Detaljer vises i tabel 7.

Tabel 7: Patientrapporterede smerter, fysisk funktion og stivheds-score, ændringer fra baseline til uge 24 og analyse af forskellen ved uge 24

	Placebo	Burosumab
	N = 66	N = 68
BPI ”vørste smerte”^a		
LS-gennemsnit (SE) ændring fra <i>baseline</i>	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95 % CI'er]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
LS-gennemsnit (SE) forskel (burosumab-placebo)	-0,5 (0,28)	
p-værdi	0,0919 ^c	
WOMAC-indeks fysisk funktion^b		
LS-gennemsnit (SE) ændring fra <i>baseline</i>	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95 % CI'er]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
LS-gennemsnit (SE) forskel	-4,9 (2,5)	
p-værdi	0,0478 ^c	
WOMAC-indeks stivhed^b		
LS-gennemsnit (SE) ændring fra <i>baseline</i>	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95 % CI'er]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
LS-gennemsnit (SE) forskel (burosumab-placebo)	-8,12 (3,2)	
p-værdi	0,0122	

^a Score for BPI -delen ”vørste smerte” er i intervallet fra 0 (ingen smerter) til 10 (”vørste smerte”, man kan forestille sig)

^b WOMAC-indeks for domænerne fysisk funktion og stivhed er i intervallet fra 0 (bedste helbred) til 100 (vørste helbred)

^c Ikke signifikant efter *Hochberg*-justering

6-minutters gangtest

Denne anstrengelsestest blev udført for alle patienter ved *baseline*, uge 12, 24, 36 og 48 (LS-gennemsnitlig forskel i ændring fra *baseline*, burosumab → placebo, tabel 8). Forbedringerne fortsatte til og med uge 48, hvor gangdistancen blev øget fra 357 m ved *baseline* til 393 m ved uge 48. Patienter, som overgik fra placebo til burosumab, opnåede tilsvarende forbedringer efter 24 ugers behandling.

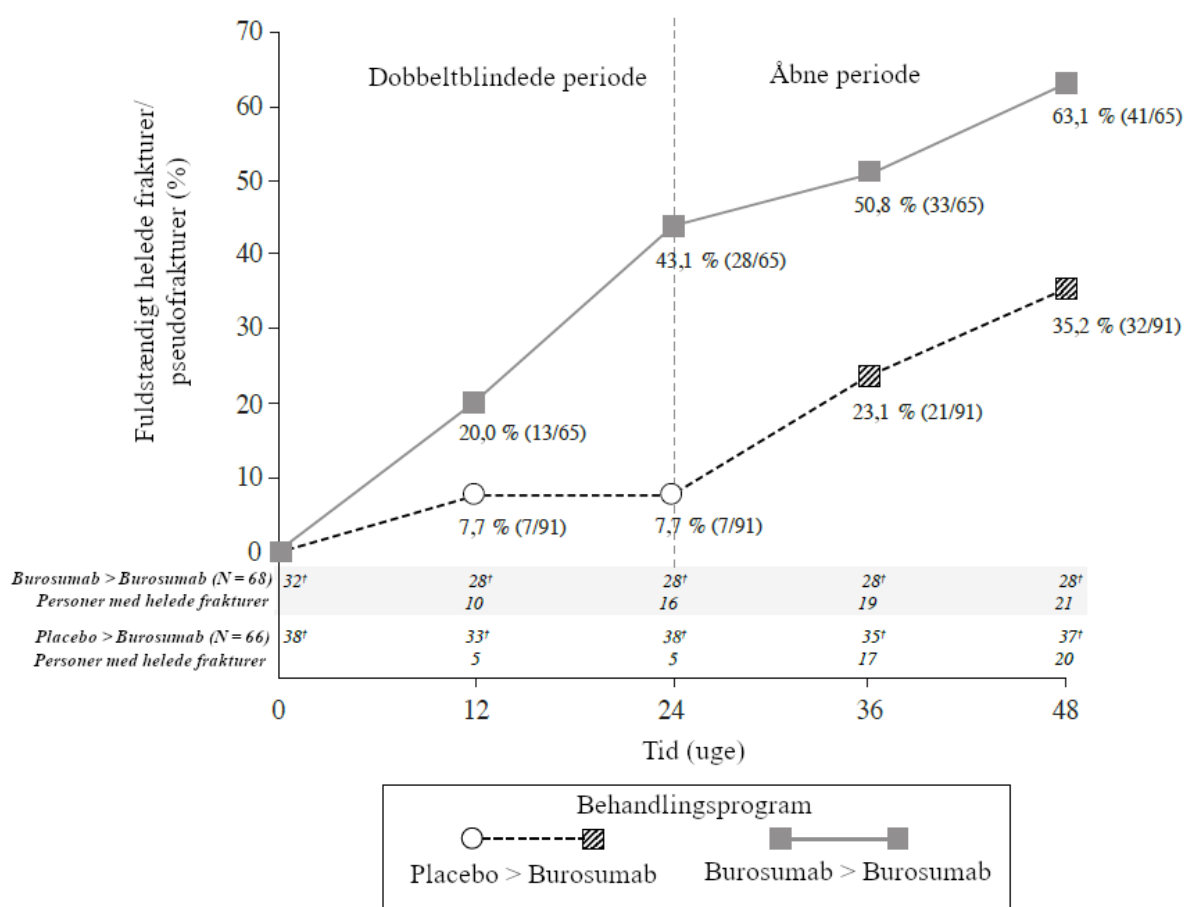
Tabel 8: 6 minutters gangdistance (SD) baseline og uge 24, forskel i mindste kvadraters gennemsnit (SE)

6 MWT, m(SD)	Placebo	Burosumab
<i>Baseline</i>	367 (103)	357 (109)
Uge 24	369 (103)	382 (108)
LS-gennemsnitlig forskel burosumab-placebo (SE)	20 (7,7)	

Radiografisk evaluering af frakturer og pseudofrakturer

I studie UX023-CL303 blev der udført en undersøgelse af skelettet ved *baseline* for at identificere osteomalacirelaterede frakturer og pseudofrakturer. 52 % (70/134) af patienterne havde enten aktive frakturer (12 %, 16/134) eller aktive pseudofrakturer (47 %, 63/134) ved *baseline*. Efter burosumabbehandling viste flere patienter heling af frakturer og pseudofrakturer sammenlignet med placebogruppen (figur 4). I løbet af den placebokontrollerede behandlingsperiode op til uge 24 opstod der i alt 6 nye frakturer eller pseudofrakturer hos 68 patienter, der fik burosumab, sammenlignet med 8 nye anomalier hos 66 patienter, der fik placebo. De fleste af nye frakturer, som opstod før uge 48, (10/18) var helet eller delvist helet ved studiets afslutning.

Figur 4: Procentdel helede aktive frakturer og pseudofrakturer i studie UX023-CL303



† Personer med aktive frakturer/pseudofrakturer analyseret minus manglende evalueringer.

Ved *baseline* var den gennemsnitlige (SD) totale calcaneale entesopatibyrde (summen af superiore og inferiore calcaneussporer) 5,64 (3,12) cm i gruppen behandlet med burosumab og 5,54 (3,1) cm i placebogruppen. Ved uge 24 var den gennemsnitlige (SD) totale calcaneale entesopatibyrde 5,90 (3,56) cm i burosumab→burosumab-gruppen, og 4,07 (2,38) cm i placebo→burosumab-gruppen.

For de eksploratoriske endepunkter BPI smerteinterferens, BFI ”værste træthed” og BFI global træthedsscore blev der ikke observeret nogen betydelige forskelle mellem behandlingsarmene.

Knoglehistomorfometri hos voksne

Studie UX023-CL304

Studie UX023-CL304 var et 48-ugers, åbent studie med en enkelt arm hos voksne XLH-patienter til vurdering af virkningen af burosumab på forbedring af osteomalaci bestemt ved histologisk og histomorfometrisk evaluering af knoglebiopsier af crista iliaca. Patienterne fik 1,0 mg/kg burosumab hver 4. uge. Oralt fosfat og aktive D-vitaminanaloger var ikke tilladt i løbet af studiet.

14 patienter indgik, og ved studieinklusion var patienternes gennemsnitsalder 40 år (interval 25 til 52 år), og 43 % var mænd. Efter 48 ugers behandling i studie UX023-CL304 var parrede biopsier tilgængelige fra 11 patienter. Der blev observeret heling af osteomalaci hos alle 10 evaluerbare patienter, der var vist ved fald i osteoidt volumen/knoglevolumen (OV/BV) fra en gennemsnitlig (SD) score på 26,1 % (12,4) ved *baseline* til 11,9 % (6,6). Osteoid tykkelse (O.Th) faldt hos 11 evaluerbare patienter fra et gennemsnitlig (SD) på 17,2 (4,1) mikrometer til 11,6 (3,1) mikrometer.

Klinisk virkning hos voksne patienter med tumorinduceret osteomalaci

Burosumab er blevet evalueret i to åbne studier med en enkelt arm, hvor der indgik i alt 27 voksne patienter med TIO. Oralt fosfat og aktive D-vitaminanaloger blev seponeret 2-10 uger, før behandlingen med burosumab blev påbegyndt. Patienterne fik burosumab hver 4. uge med en vægtbaseret startdosis på 0,3 mg/kg for at opnå et fastende serum-fosfatniveau på 2,5 til 4,0 mg/dl [0,81 til 1,29 mmol/l].

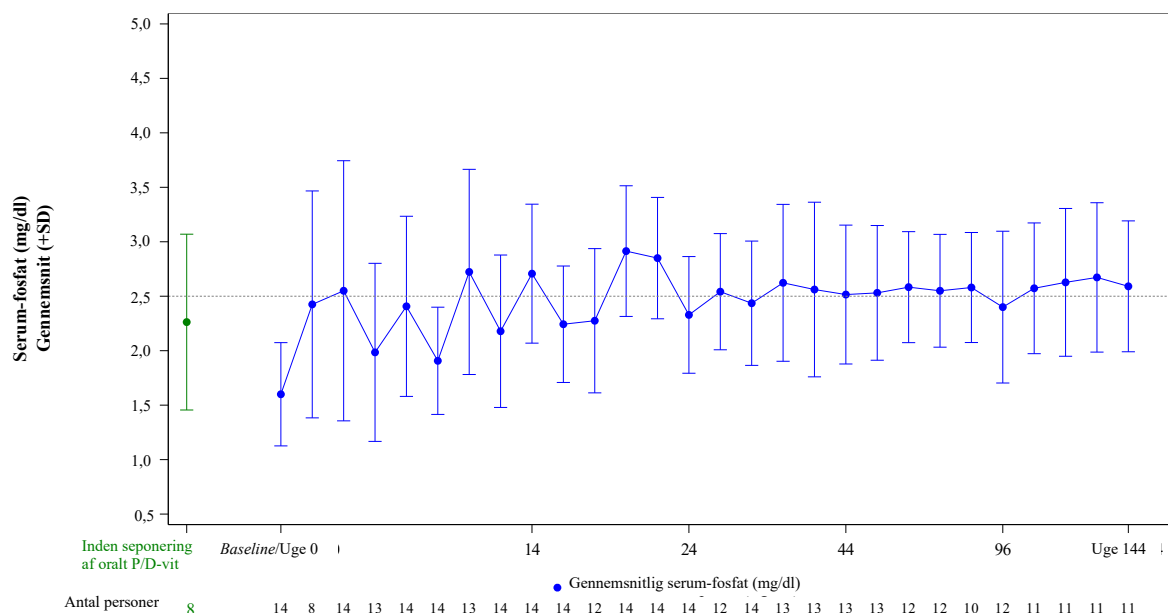
Der indgik 14 voksne patienter i studie UX023T-CL201 med en bekræftet diagnose på FGF23-relateret hypofosfatæmi induceret af en underliggende tumor, der ikke var modtagelig for kirurgisk fjernelse eller ikke kunne lokaliseres. 8 patienter var mænd, og aldersintervallet for alle patienter var fra 33 år til 68 år (median 59,5 år). Den gennemsnitlige (SD) dosis af burosumab var 0,83 (0,41) mg/kg ved uge 20, 0,87 (0,49) mg/kg ved uge 48, 0,77 (0,52) mg/kg ved uge 96 og 0,67 (0,54) mg/kg ved uge 144.

Der indgik 13 voksne patienter fra Japan og Sydkorea i studie KRN23-002 med en bekræftet diagnose på TIO. 6 patienter var mænd, og aldersintervallet for alle patienter var fra 41 år til 73 år (median 58,0 år). Den gennemsnitlige (SD) dosis af burosumab var 0,91 (0,59) mg/kg ved uge 48 og 0,96 (0,70) mg/kg ved uge 88.

Serum-fosfat

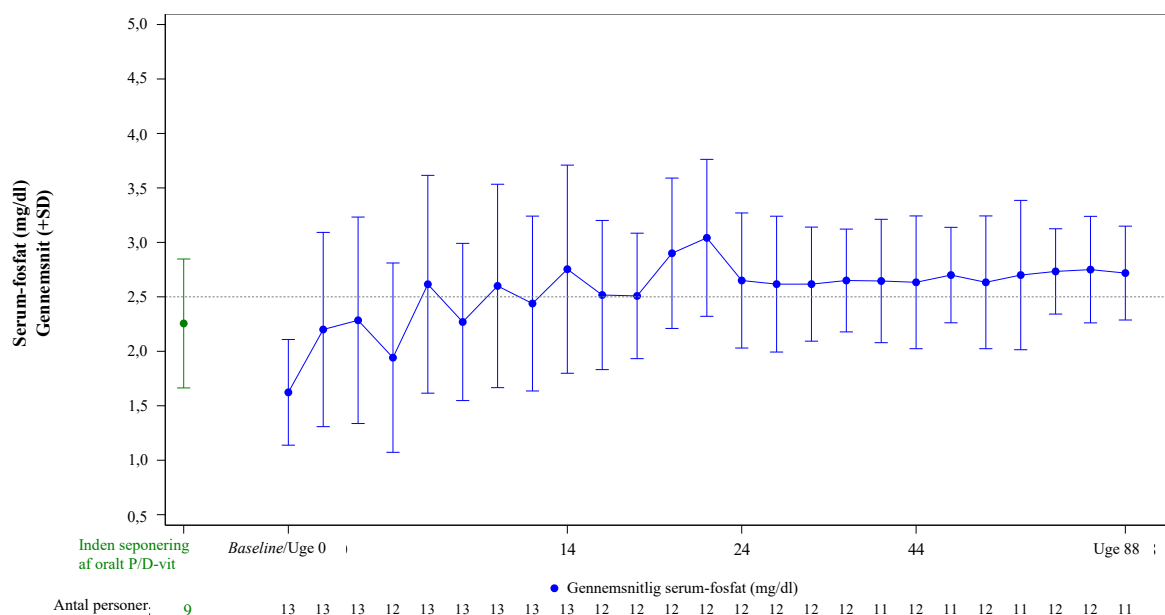
I begge studier øgede burosumab de gennemsnitlige serum-fosfatniveauer, og disse forblev stabile i hele studieperioden, som vist på hhv. figur 5 og 6.

Figur 5: Studie UX023T-CL201 fosfatkoncentration i serum (mg/dl) (gennemsnit ± SD)
Bemærk: Den stiplede linje på figuren angiver den nedre grænse for referenceintervallet for serum-fosfat, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Disse værdier blev taget inden seponering af oralt fosfat/D-vitamin, før inklusion i studiet

Figur 6: Studie KRN23-002 fosfatkoncentration i serum (mg/dl) (gennemsnit $\pm$ SD)
 Bemærk: Den stiplede linje på figuren angiver den nedre grænse for referenceintervallet for serum-fosfat, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Disse værdier blev taget inden seponering af oralt fosfat/D-vitamin, før inklusion i studiet

I studie UX023T-CL201 steg TmP/GFR-forholdet hos disse patienter fra et gennemsnit (SD) på 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] ved *baseline* til 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] ved uge 48, og det forblev stabilt frem til uge 144. I studie KRN23-002 steg TmP/GFR-forholdet fra et gennemsnit (SD) på 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] ved *baseline* til 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] ved uge 48.

Knoglehistomorfometri

I studie UX023T-CL201 fik 11 patienter parrede knoglebiopsier. Ændringerne blev vurderet efter 48 ugers behandling. Histomorfologiske parametre er vist nedenfor i tabel 9 som gennemsnitlige målinger af gruppen ved *baseline* og ved uge 48, efterfulgt af gennemsnittet af relative ændringer af individualiserede målinger.

Tabel 9: Ændringer i histomorfologiske parametre i studie UX023T-CL201

Parameter	Gennemsnitlig (SD) score for gruppen		Procentvis ændring i gruppens gennemsnitsværdier
	<i>Baseline</i>	Uge 48	
OV/BV (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
OS/BS (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
O.Th (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

Radiografisk evaluering

^{99m}technetium-mærkede helkropsknoglescanninger og røntgenundersøgelser af skelettet blev udført ved *baseline* og efter behandling op til uge 144 for at vurdere antallet af frakturer og pseudofrakturer. En reduktion i frakturer og pseudofrakturer blev observeret på både knoglescanninger og røntgenbilleder.

Pædiatriske patienter med TIO

Der er ingen kliniske studier med burosumab hos pædiatriske patienter i en hvilken som helst alder med TIO. Burosumabs dosering hos pædiatriske patienter med TIO er blevet bestemt ud fra farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med burosumab i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af tumorinduceret osteomalaci. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absorptionen af burosumab fra subkutane injektionssteder til blodbanen er næsten fuldstændig. Efter subkutan administration er mediantiden til opnåelse af de maksimale serumkoncentrationer (T_{max}) for burosumab ca. 7-13 dage. Den maksimale serumkoncentration (C_{max}) og arealet under kurven for koncentration som funktion af tid (AUC) for serum-burosumab er dosisproportional over dosisintervallet fra 0,1-2,0 mg/kg.

Fordeling

Hos XLH-patienter er det observerede fordelingsvolumen tilnærmelsesvis plasmavolumenet, hvilket tyder på begrænset ekstravaskulær fordeling.

Biotransformation

Burosumab er udelukkende sammensat af aminosyrer og kulhydrater som et nativt immunoglobulin, og det er ikke sandsynligt, at det elimineres via metaboliske mekanismer i leveren. Metabolismen og eliminationen forventes at følge vejene for immunoglobulins clearance, som fører til nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer.

Elimination

På grund af den molekulære størrelse forventes burosumab ikke at udskilles direkte. Clearance af burosumab er afhængig af legemsvægten, og den estimeres til at være 0,290 l/dag og 0,136 l/dag for hhv. en typisk voksen (70 kg) og pædiatrisk (30 kg) XLH-patient med en tilhørende fordelingshalveringstid ($t_{1/2}$) i serum i intervallet fra ca. 16 til 19 dage. I henhold til $t_{1/2}$ -estimerer er den estimerede tid til at nå plateauet for *steady-state*-eksponeringer ca. 67 dage. Efter administration af gentagne doser til pædiatriske patienter når observerede minimumskoncentrationer i serum et plateau 8 uger efter påbegyndelse af behandlingen.

Linearitet/non-linearitet

Burosumab udviser en tidsuafhængig farmakokinetik, som er lineær i forhold til dosen i det subkutane dosisinterval på 0,1 til 2,0 mg/kg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Med den subkutane administrationsmetode hos personer med XLH og TIO observeres et direkte farmakokinetisk-farmakodynamisk forhold mellem koncentrationerne af burosumab i serum og stigninger i fosfatkoncentrationen i serum, som kan beskrives godt med en E_{max}/EC_{50} -model. Koncentrationerne af burosumab og fosfat i serum samt TmP/GFR steg og faldt parallelt og nåede maksimale niveauer på ca. det samme tidspunkt efter hver dosis, hvilket støtter et direkte farmakokinetisk-farmakodynamisk forhold. AUC for ændringen fra *baseline* i serum-fosfat, TmP/GFR og $1,25(OH)_2D$ steg lineært med stigende burosumab-AUC.

Pædiatrisk farmakokinetik/farmakodynamik

Der er ikke blevet observeret nogen signifikant forskel i farmakokinetikken eller farmakodynamikken hos pædiatriske patienter sammenlignet med farmakokinetikken/farmakodynamikken i den voksne population. Burosumabs clearance og fordelingsvolumen afhænger af legemsvægten.

Pædiatriske patienter med TIO

Startdosis af burosumab til pædiatriske patienter med TIO er baseret på populationsfarmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simuleringer, der indikerer, at en startdosis på 0,4 mg/kg hver 2. uge til børn i alderen 1 til 12 år og på 0,3 mg/kg hver 2. uge til unge i alderen 13 til 17 år forventes at føre til, at en andel af pædiatriske patienter med TIO opnår normale serumfosfatniveauer. Disse kan titreres op til maksimalt 2,0 mg/kg hver 2. uge (den højeste simulerede dosis).

Specielle populationer

Populationsfarmakokinetiske analyser med anvendelse af data fra pædiatriske (i alderen ≥ 1 år) og voksne personer med XLH og voksne personer med TIO indikerede, at alder, køn, race, etnisk oprindelse, serum-albumin ved *baseline*, basisk fosfat i serum ved *baseline*, alaninaminotransferase i serum ved *baseline* og kreatininclearance ved *baseline* $\geq 49,9$ ml/min ikke var signifikante prædiktorer for burosumabs farmakokinetik. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse var den farmakokinetiske karakteristika af burosumab sammenlignelig hos patienter med XLH og TIO. Pædiatriske XLH-patienter i alderen < 1 år har tilsyneladende langsommere elimination end ældre XLH-patienter, med initialt øgede eksponeringer. For at tage højde for disse forskelle er den anbefalede startdosis lavere til pædiatriske XLH-patienter i alderen ≥ 1 til < 6 måneder end til ældre XLH-patienter. Der blev ikke set nogen tilfælde af hyperfosfatæmi ved de anbefalede doser hos pædiatriske XLH-patienter i alderen < 1 år i studie BUR-CL207.

Postprandial virkning på fosfat og calcium i serum

Burosumabs virkning på serum-fosfat- og calciumniveauer efter fødeindtagelse blev undersøgt i 2 delstudier (studie UX023-CL301 og UX023-CL303) med 13 pædiatriske patienter (i alderen > 3 år) og 26 voksne patienter (i alderen 24-65 år). Fosfat og calcium i serum blev målt ved slutningen af behandlingsintervallet hos pædiatriske patienter og i midten af intervallet hos voksne. Der blev taget blodprøver efter en periode med faste og igen 1-2 timer efter et standardiseret måltid.

Burosumabbehandlingens forårsagede ikke postprandiale udsving over de aldersjusterede øvre normalgrænser for serum-fosfat eller serum-calcium hos nogen pædiatrisk eller voksen person i delstudierne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev observeret bivirkninger i non-kliniske studier af normale dyr ved eksponeringer, der førte til fosfatkoncentrationer i serum over normalgrænsen. Disse virkninger var i overensstemmelse med en overdreven respons på hæmningen af normale FGF23-niveauer, hvilket fører til en suprafysiologisk stigning i serum-fosfat over den øvre normalgrænse.

Forsøg med kaniner og voksne og unge cynomolgusaber viste dosisafhængige stigninger i serum-fosfat og $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, hvilket bekræfter den farmakologiske virkning af burosumab hos disse arter. Ektopisk mineralisering af flere væv og organer (f.eks. nyre, hjerte, lunge og aorta) og i nogle tilfælde forbundne sekundære følger (f.eks. nefrocalcinose) på grund af hyperfosfatæmi blev observeret hos normale dyr ved doser af burosumab, der førte til fosfatkoncentrationer i dyrenes serum på over ca. 8 mg/dl (2,6 mmol/l). I en murin model af XLH blev der observeret en signifikant reduktion i forekomsten af ektopisk mineralisering ved ækvivalente niveauer af serum-fosfat, hvilket tyder på, at risikoen for mineralisering er mindre, hvis der er overskydende FGF23 til stede.

De observerede knoglevirkninger hos voksne og unge aber omfattede ændringer i markører for knoglemetabolisme, øget tykkelse og densitet af kortikal knogle, øget densitet af total knogle og fortykkelse af rørknogler. Disse ændringer var en følgevirkning af højere end normale fosfatniveauer i serum, hvilket accelererede knogleomsætningen samt førte til periosteal hyperostose og en reduceret knoglestyrke hos voksne dyr, men ikke hos unge dyr ved de undersøgte doser. Burosumab fremkaldte ikke unormal knogleudvikling, da der ikke blev bemærket nogen ændringer i længden af femur eller

knoglestyrken hos unge dyr. Knogleændringerne var i overensstemmelse med farmakologien for burosumab og fosfats rolle i knoglemineralisering, metabolisme og omsætning.

I toksikologistudier med gentagne doser af op til 40 ugers varighed hos cynomolgusaber blev der observeret mineralisering af rete testis/seminiferøse tubuli hos hanaber. Der blev imidlertid ikke observeret nogen ændringer i sædanalyser. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på hunnernes reproduktionsorganer i disse studier.

I reproduktions- og udviklingstoksikologistudiet, der blev udført hos drægtige cynomolgusaber, blev der observeret moderat mineralisering af placenta hos drægtige dyr, der fik burosumab 30 mg/kg, og det opstod hos dyr med maksimale fosfatkoncentrationer i serum, der var over ca. 8 mg/dl (2,6 mmol/l). En forkortet drægtighedsperiode og en forbundet øget forekomst af præmature fødsler blev observeret hos drægtige aber ved doser på $\geq 0,3$ mg/kg, hvilket svarede til burosumab-eksponeringer, der var $\geq 0,875$ til 1,39 gange forventede kliniske niveauer. Burosumab blev detekteret i serum fra fostre, hvilket indikerer, at burosumab blev transporteret over placenta til fosteret. Der var ikke evidens for teratogene virkninger. Ektopisk mineralisering blev ikke observeret hos fostre eller afkom, og burosumab påvirkede ikke præ- og postnatal vækst, herunder afkomets overlevelse.

I non-kliniske studier er ektopisk mineralisering blevet observeret, hyppigst i nyrene, hos normale dyr, som fik burosumab ved doser, der førte til fosfatkoncentrationer i serum på over 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Der er hverken blevet observeret ny eller klinisk relevant forværring af nefrocalcinose eller ektopisk mineralisering i kliniske studier af patienter med XLH, der blevet behandlet med burosumab for at opnå normale fosfatniveauer i serum.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
D-sorbitol (E 420)
Polysorbat 80 (E 433)
L-methionin
Saltsyre, 10 % (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

CRYSVITA injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 48 timer ved 25 °C, når det er beskyttet mod lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis ikke det anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser under brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

CRYSVITA injektionsvæske, opløsning i hætteglas

Hætteglas af klart glas med en prop af butylgummi og en aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse med ét hætteglas.

CRYSVITA injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Sprøjte af klart type I-glas med en påmonteret kanyle af rustfrit stål. Sprøjten er lukket med en stiv kanyleafskærmning af polypropylen og elastomer og en stempelprop af fluorpolymerlamineret brombutylgummi.

De forskellige styrker af lægemidlet kan skelnes ved forskellige farver på stempelstængerne: 10 mg (blå), 20 mg (rød) og 30 mg (grøn).

Pakningsstørrelse med én fyldt injektionssprøjte.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

CRYSVITA injektionsvæske, opløsning i hætteglas

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Hætteglasset må ikke omrystes før brug.

Før administration skal opløsningen kontrolleres visuelt. Væsken skal være klar til let opaliserende, farveløs til svagt brunlig-gullig. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler, må opløsningen ikke anvendes.

Efter udtagning af hætteglasset fra køleskabet skal hætteglasset have mulighed for at nå stuetemperatur i 30 minutter før injektion af burosumab.

Burosumab skal administreres ved anvendelse af en aseptisk teknik og sterile sprøjter og injektionskanyler til engangsbrug.

CRYSVITA injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Før administration skal opløsningen kontrolleres visuelt. Væsken skal være klar til let opaliserende, farveløs til svagt brunlig-gullig opløsning. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler, bør opløsningen ikke anvendes.

Efter udtagning af den fyldte injektionssprøjte fra køleskabet skal sprøjten have mulighed for at nå stuetemperatur i 45 minutter før injektion af burosumab.

Der er omfattende instruktioner i subkutan administration af burosumab i en fyldt injektionssprøjte i slutningen af indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. februar 2018
Dato for seneste fornyelse: 21. februar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

Kyowa Kirin Services Ltd. Dutch Branch
Bloemlaan 2
Hoofddorp 2132 NP
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**10 mg KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning
burosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 10 mg burosumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-methionin, saltsyre, 10 %, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Må ikke omrystes før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1262/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CRYSVITA 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**10 mg HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**20 mg KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning
burosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 20 mg burosumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-methionin, saltsyre, 10 %, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Må ikke omrystes før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1262/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CRYSVITA 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**20 mg HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**30 mg KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning
burosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 30 mg burosumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-methionin, saltsyre, 10 %, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Må ikke omrystes før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1262/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CRYSVITA 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**30 mg HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL 10 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
burosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg burosumab i 0,33 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-methionin, saltsyre, 10 %, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Må ikke omrystes før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1262/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CRYSVITA 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**10 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,33 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL 20 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
burosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg burosumab i 0,67 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-methionin, saltsyre, 10 %, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Må ikke omrystes før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1262/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CRYSVITA 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**20 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,67 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL 30 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
burosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mg burosumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-methionin, saltsyre, 10 %, og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Må ikke omrystes før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1262/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CRYSVITA 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**30 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning
CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning
CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning

burosumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge CRYSVITA
3. Sådan skal du bruge CRYSVITA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er CRYSVITA?

CRYSVITA indeholder det aktive stof burosumab. Dette er en type lægemiddel, der kaldes for et humant monoklonalt antistof.

Anvendelse

CRYSVITA anvendes til at behandle X-bundet hypofosfatæmi (XLH). Det anvendes til børn og unge i alderen fra 1 måned til 17 år samt til voksne.

CRYSVITA anvendes til at behandle tumorinduceret osteomalaci (TIO), hvor tumoren, der forårsager denne tilstand, ikke kan fjernes eller findes, hos børn og unge i alderen 1 år til 17 år samt hos voksne.

Hvad er X-bundet hypofosfatæmi (XLH)?

X-bundet hypofosfatæmi (XLH) er en genetisk sygdom.

- Personer med XLH har højere niveauer af et hormon, der kaldes fibroblastvækstfaktor 23 (FGF23).
- FGF23 sænker mængden af fosfat i blodet.
- Det lave niveau af fosfat kan:
 - føre til knogler, der ikke kan hærde korrekt og, hos børn og unge, ikke kan vokse korrekt
 - føre til smerter og stivhed i knogler og led

Hvad er tumorinduceret osteomalaci (TIO)?

- Personer med TIO har højere niveauer af et hormon, der kaldes FGF23, der dannes af visse typer tumorer.
- FGF23 sænker mængden af fosfat i blodet.
- Det lave niveau af fosfat kan føre til blødgøring af knoglerne, muskelsvaghed, træthed, knoglesmerter og -brud.

Virkning

CRYSVITA binder til FGF23 i blodet, hvilket stopper virkningen af FGF23 og øger fosfatniveauerne i blodet, så der kan opnås normale niveauer af fosfat.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge CRYSVITA

Brug ikke CRYSVITA, hvis

- du er allergisk over for burosumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i CRYSVITA (angivet i punkt 6)
- du tager et fosfattilskud eller visse D-vitamintilskud (der indeholder såkaldt aktivt D-vitamin, f.eks. calcitriol)
- du allerede har et højt niveau af fosfat i blodet ("hyperfosfatæmi")
- du har svær nyresygdom eller nyresvigt.

Allergiske reaktioner

Stop med at tage CRYSVITA, og kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af de følgende bivirkninger, da de kan være tegn på en allergisk reaktion:

- udslæt og kløe overalt på kroppen
- svær hævelse af øjenlågene, munden eller læberne (angioødem)
- stakåndethed
- hurtig puls
- svedtendens.

Tag ikke CRYSVITA, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Kontakt lægen, før du bruger CRYSVITA, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hudreaktioner

Du kan få hudreaktioner, hvor injektionen gives. Se punkt 4 for yderligere oplysninger. Hvis disse reaktioner er svære, skal du fortælle det til lægen.

Prøver og kontroller

Lægen vil kontrollere fosfat- og calciumniveauerne i dit blod og din urin og kan også udføre en ultralydsscanning af nyrene før og i løbet af din behandling for at reducere risikoen for hyperfosfatæmi (for meget fosfat i blodet), hypercalcæmi (for meget calcium i blodet) og ektopisk mineralisering (en ophobning af calcium i vævet, såsom nyrene). Dit niveau af parathyreoideahormon vil også blive kontrolleret før og i løbet af behandlingen for at nedsætte risikoen for hyperparatyreoidisme (for meget parathyreoideahormon (biskjoldbruskkirtelhormon) i blodet).

Børn med XLH i alderen under 1 måned

CRYSVITA må ikke gives til børn med XLH i alderen under 1 måned, da der ikke foreligger nogen oplysninger om lægemidlets sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe.

Børn med TIO i alderen under 1 år

CRYSVITA må ikke gives til børn med TIO under 1 år, da lægemidlets sikkerhed og virkning ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Dokumentation

Hvis du selv giver dig eller dit barn injektionerne, skal du skrive datoen for injektionen samt lægemidlets navn og batchnummer (som findes på pakningen efter Lot) ned og opbevare disse oplysninger forsvarligt. Er du i tvivl, så tal med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Brug af andre lægemidler sammen med CRYSVITA

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Du må ikke tage CRYSVITA, og fortæl det til lægen, hvis du tager:

- fosfatiskskud
- visse D-vitamintilskud (der indeholder såkaldt aktivt D-vitamin, f.eks. calcitriol). Der er nogle D-vitamintilskud, som du gerne må fortsætte med at tage eller begynde at tage. Din læge vil fortælle dig, hvilke det drejer sig om.

Kontakt lægen, før du tager CRYSVITA:

- hvis du tager lægemidler, der virker på samme måde som calcium i kroppen ("calcimimetika"). Lægen vil måske overvåge dit calciumniveau tættere.
- hvis du er en patient med TIO, og du skal til at have behandling af den underliggende tumor (dvs. strålebehandling eller kirurgisk fjernelse). I så fald vil behandlingen med CRYSVITA først blive påbegyndt efter behandlingen af den underliggende tumor, og hvis serum-fosfatniveauerne er lave.
- hvis du har problemer med biskjoldbruskkirtlerne.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Dette er fordi, det er ukendt, om CRYSVITA kan påvirke barnet.

CRYSVITA bør ikke anvendes under graviditet.

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge en sikker præventionsmetode, mens du bruger CRYSVITA og i mindst 14 uger efter din sidste dosis. Du skal drøfte dette med lægen.

Det vides, at monoklonale antistoffer som CRYSVITA går over i modermælken i de første par dage efter fødslen, men efter denne første periode kan CRYSVITA eventuelt bruges. Tal med lægen om brug af CRYSVITA under amning, så du kan beslutte, om du skal holde op med at amme eller holde op med at bruge CRYSVITA.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du eller dit barn kan blive svimle ved brug af CRYSVITA. Hvis det sker, kan det være farligt for eksempel at føre motorkøretøj, betjene værktøj eller maskiner, cykle, ride eller klatre i træer.

CRYSVITA indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 45,91 mg sorbitol pr. hætteglas, svarende til 45,91 mg/ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du (eller dit barn) har intolerance over for nogle sukkerarter, eller hvis du (eller dit barn) er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge før du (eller dit barn) tager eller får dette lægemiddel.

CRYSVITA indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge CRYSVITA

CRYSVITA skal gives som en injektion under huden (subkutan anvendelse) i overarmen, maven, bagdelen eller låret. Du eller dit barn vil få lægemidlet af en sundhedsperson. Det kan også være, at din læge anbefaler, at du injicerer dig selv eller dit barn. Sundhedspersonen vil vise dig, hvordan du skal gøre det. Den første selvinjektion, efter behandlingen påbegyndes, eller efter en dosisændring, skal udføres, mens vedkommende er til stede. Der findes en udførlig 'Brugsanvisning' sidst i denne indlægsseddel. Følg altid disse anvisninger nøje, når du giver dig selv eller dit barn injektionen med CRYSVITA.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, sygeplejerskens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Hvor meget CRYSVITA skal du have?

Dosis er baseret på din legemsvægt. Lægen vil beregne den rette dosis til dig.

Dosis til XLH

Din dosis af CRYSVITA skal injiceres:

- hver 2. uge hos børn og unge i alderen 1 måned til 17 år
- hver 4. uge hos voksne

Dosis til TIO

Din dosis af CRYSVITA skal injiceres:

- hver 2. uge hos børn og unge i alderen 1 år til 17 år
- hver 4. uge hos voksne

Lægen vil udføre kontroller for at sikre, at du får den rette dosis, og kan om nødvendigt ændre din dosis eller hyppigheden af doseringen.

Maksimal dosis til patienter med XLH

Den maksimale dosis, du vil få til behandling af XLH, er:

- 0,8 mg pr. kg legemsvægt til spædbørn i alderen 1 måned til 6 måneder
- 2 mg pr. kg legemsvægt til spædbørn i alderen 6 måneder til 1 år
- 90 mg til børn og unge i alderen 1 år til 17 år og til voksne

Maksimal dosis til patienter med TIO

Den maksimale dosis, du vil få til behandling af TIO, er:

- 90 mg til børn i alderen 1 år til 12 år
- 180 mg til unge i alderen 13 år til 17 år og til voksne

Patienter med TIO

Hvis du er en patient med TIO, som har brug for behandling af den underliggende tumor (dvs. strålebehandling eller kirurgisk fjernelse), vil behandlingen med CRYSVITA blive stoppet af din læge. Når behandlingen af tumoren er gennemført, vil din læge udføre kontroller af dine fosfatniveauer og genoptage behandlingen med CRYSVITA, hvis serum-fosfatniveauerne er lave.

Hvis du har fået for meget CRYSVITA

Hvis du mener, at du har fået for meget CRYSVITA, skal du straks fortælle det til lægen.

Hvis du glemmer en dosis CRYSVITA

Hvis der glemmes en dosis, skal du straks kontakte lægen. Den glemte dosis skal gives snarest muligt, og lægen vil omlægge fremtidige doser i henhold hertil.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger hos børn og unge med XLH

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 børn og unge)

- Tandbyld (infektion)
- Hoste
- Hovedpine
- Opkastning
- Kvalme

- Diarré
- Forstoppelse
- Huller i tænderne
- Udslæt
- Smerter i hænder og fødder
- Reaktioner på injektionsstedet, hvilket kan omfatte:
 - rødme eller udslæt
 - smerter eller kløe
 - hævelse
 - blødning eller blå mærker
 Disse reaktioner på injektionsstedet er normalt lette og forekommer inden for en dag efter injektionen, og de bedres normalt efter 1 til 3 dage.
- Feber
- Lavt niveau af D-vitamin i blodet

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 børn og unge)

- Svimmelhed
- Smerter i muskler (myalgi)
- Nældefeber
- Forhøjet biskjoldbruskkirtelhormon i blodet

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 børn og unge)

- Højt niveau af calcium i blodet

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Højt niveau af calcium i urinen
- Forhøjet fosfat eller højt niveau af biskjoldbruskkirtelhormon i blodet

Bivirkninger hos børn og unge med TIO

Bivirkningerne hos børn og unge er ukendte, da der ikke er udført kliniske studier.

Bivirkninger hos voksne med XLH og TIO

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 voksne)

- Tandbyld (infektion)
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Rastløse ben (*restless legs syndrome*, uimodståelig trang til at bevæge benene for at stoppe ubehagelige, smertefulde eller sære fornemmelser i benene, især før søvn eller om natten)
- Forstoppelse
- Smerter i ryggen
- Muskelspasmer
- Reaktioner på injektionsstedet, hvilket kan omfatte:
 - rødme eller udslæt
 - blå mærker eller blødning
 - hævelse
 - smerter eller kløe
- Lavt niveau af D-vitamin i blodet

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 voksne)

- Forhøjet eller højt niveau af biskjoldbruskkirtelhormon i blodet
- Højt niveau af calcium i blodet eller urinen
- Udslæt
- Nældefeber
- Forhøjet fosfat i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar CRYSVITA utilgængeligt for børn.

Brug ikke CRYSVITA efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke CRYSVITA, hvis det indeholder synlige partikler.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

Hvis du selvinjicerer, henvises til trin 5 i 'Brugsanvisning' sidst i indlægssedlen for anvisninger vedrørende bortskaffelse af ubrugte lægemidler og udstyr.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan du skal bortskaffe medicinrester, skal du spørge sundhedspersonalet eller apotekspersonalet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CRYSVITA indeholder:

Aktivt stof: burosumab. Hvert hætteglas indeholder enten 10, 20 eller 30 mg burosumab.

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-methionin, 10 % saltsyre og vand til injektionsvæsker. (Se "CRYSVITA indeholder sorbitol" i punkt 2 for yderligere oplysninger).

Udseende og pakningsstørrelser

CRYSVITA leveres som en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul/brun injektionsvæske, opløsning i et lille hætteglas af glas. Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Holland

medinfo@kyowakirin.com

Fremstiller

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Tyskland

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Holland

Kyowa Kirin Services Ltd. Dutch Branch

Bloemlaan 2

Hoofddorp 2132 NP

Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

BRUGSANVISNING

Læs denne brugsanvisning nøje, inden du bruger CRYSVITA:

- Du må kun injicere dig selv eller dit barn, hvis din læge har fortalt dig, at du skal gøre det.
- Du må kun injicere, efter du er blevet oplært i injektionsteknik. Den første selvinjektion, efter behandlingen påbegyndes, eller efter en dosisændring, skal udføres, mens der er en sundhedsperson til stede.
- Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens (sundhedspersonens) anvisning. Er du i tvivl, så spørg sundhedspersonen.
- Din læge vil ordinere din korrekte dosis. Din dosis er målt i milligram (mg). CRYSVITA fås i hætteglas med tre forskellige styrker: 10 mg, 20 mg og 30 mg. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug. Brug altid et nyt hætteglas med CRYSVITA til hver injektion, se i trin 5, hvordan brugte hætteglas og andet udstyr skal bortskaffes.
- Sundhedspersonen vil fortælle dig, hvor meget CRYSVITA du skal give dig selv eller dit barn. Du eller dit barn kan få mere end ét hætteglas for at opnå den korrekte dosis.
- Hvis sundhedspersonen fortæller dig, at det er nødvendigt med mere end én injektion for at opnå din nødvendige dosis, skal du gentage nedenstående trin 2-5 for hver injektion. Anvend nyt udstyr og et nyt sted på kroppen til hver injektion.
- Brug kun sprøjten og kanylerne, som du har fået udleveret eller ordineret af sundhedspersonen, til at give injektionen.
 - Brug altid den store kanyle til at trække væsken op, og husk at skifte til den lille kanyle til at injicere væsken.
 - Hvis du bruger den forkerte sprøjte eller kanyle, kan det føre til, at du får en forkert dosis, eller injektionen gør mere ondt.
- Når du giver CRYSVITA til et lille barn, kan det være en hjælp at have en anden person til stede til at hjælpe.
- Brug ikke CRYSVITA, hvis du er allergisk over for et af indholdsstofferne i dette lægemiddel. Hold op med at bruge CRYSVITA, hvis du får en allergisk reaktion under eller efter injektionen, og kontakt straks sundhedspersonen. Se punkt 2 i indlægssedlen for yderligere oplysninger.

Trin 1. Saml og inspicer udstyr

Tag de hætteglas med CRYSVITA, du skal bruge, ud af køleskabet.

Kontroller styrken på etiketten på hvert hætteglas.

Sørg for, at du har det korrekte antal hætteglas til at matche den dosis i mg, som sundhedspersonen har sagt, du skal bruge.

Spørg sundhedspersonen til råds, hvis du er i tvivl.

Lad hætteglassene stå ved stuetemperatur i 30 minutter. Du må ikke varme hætteglassene på nogen anden måde, f.eks. med varmt vand eller i en mikrobølgeovn. Du må ikke udsætte hætteglassene for direkte sollys.

Skriv datoen for injektionen samt lægemidlets navn og batchnummer (som findes på pakningen efter Lot) ned, og opbevar disse oplysninger forsvarligt.

Kontroller udløbsdatoen (vist efter EXP) på hætteglassets etiket.

Inspicer væsken i hætteglasset. Må ikke omrystes.

Brug ikke hætteglasset, hvis:

- udløbsdatoen er overskredet
- væsken er misfarvet, uklar eller indeholder partikler. CRYSVITA-væsken skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysebrun-gul.



Placer alle de dele, du vil få brug for, på en ren, plan overflade. Til hver injektion får du brug for:

- A. Hætteglas med CRYSVITA til injektion
- B. En sprøjte med stempel
- C. En stor sprøjtekanyle til at trække CRYSVITA op
- D. En lille sprøjtekanyle til at injicere CRYSVITA
- E. Spritservietter
- F. Beholder til skarpe genstande
- G. Plaster (hvis nødvendigt)
- H. Gaze eller bomuldsvat

Kontakt sundhedspersonen, hvis ikke du har dette udstyr.

Sundhedspersonen vil forklare brugen af de forskellige kanyler.

Den **store kanyle** bruges til at trække CRYSVITA op af hætteglasset.

Den **lille kanyle** bruges til at injicere CRYSVITA.

Spørg sundhedspersonen til råds inden brug, hvis du er i tvivl.

Brug ikke udstyr, der mangler dele eller på nogen måde er beskadiget.

Du må ikke fjerne kanylehætterne, før du er klar til at bruge kanylerne.

Vask hænderne grundigt med sæbe og vand, inden du går til trin 2.

Trin 2. Træk CRYSVITA op og forbered injektionen

Fjern forseglingslåget fra hætteglasset, så du kan se gummiproppen.

Rengør gummiproppen med en spritserviet, og lad den tørre. Du må ikke røre ved gummiproppen, efter du har rengjort den.



Tag den **store** kanyle ud af den sterile pakning, men fjern ikke hættten, som dækker kanylen.

Sæt kanylen på sprøjten ved at holde fast i beskyttelseshætten på den **store** kanyle med den ene hånd og i sprøjtecyklinderen med den anden hånd.

Afhængigt af dit udleverede udstyr

- skal du trykke kanylen ned på sprøjten og dreje den med uret, indtil den sidder fast
- **eller** trykke kanylen ned, indtil den sidder godt fast.

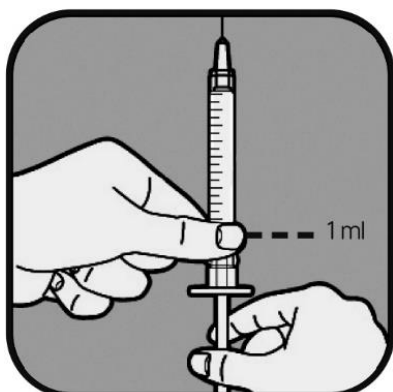
Du må ikke røre ved selve kanylen eller ved den ende af sprøjten, hvor kanylen sættes på.

Når kanylen sidder godt fast, holdes sprøjtecyklinderen med kanylen pegende opad.

Fjern kanylehætten ved at trække den lige af.

Du må ikke smide kanylehætten ud.

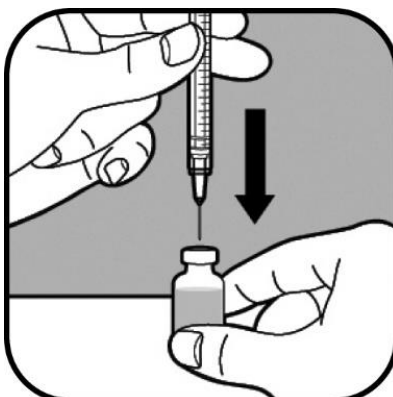
Du må ikke røre ved kanylen eller lade kanylen berøre nogen overflade, efter hættten er taget af.
Du må ikke bruge sprøjten, hvis du taber den, efter hættten er taget af, eller hvis kanylen ser ud til at være beskadiget.



Sundhedspersonen vil fortælle dig, hvor meget væske, du skal injicere. Det vil normalt være 1 ml til hver injektion. Sundhedspersonen vil vise dig, hvilken markering du skal bruge, hvis du skal injicere mindre end 1 ml.

Brug altid den markering, som svarer til din dosis. Spørg sundhedspersonen til råds inden brug, hvis du er i tvivl.

Træk sprøjtestemplet tilbage, indtil enden af stemplet er på linje med markeringen, som svarer til din dosis. Dette fylder sprøjten op med luft.



Sæt hætteglasset på en plan overflade.

Tryk langsomt den store kanyle gennem gummiproppen og ind i hætteglasset.

Du må ikke lade kanylespiden røre ved væsken i hætteglasset.

Hvis kanylespiden berører væsken, trækker du langsomt kanylen tilbage, indtil den ikke længere rører ved væsken.

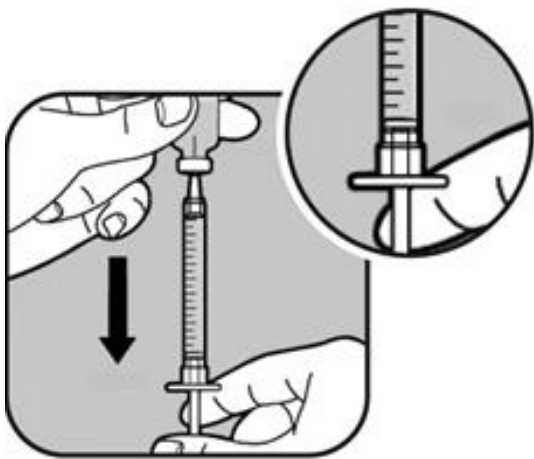
Tryk langsomt stemplet ind i sprøjten.

Dette presser luften fra sprøjten ud i hætteglasset.



Behold kanylen i hætteglasset, og vend hætteglasset på hovedet.

Sørg for, at kanylespiden er i bunden af væsken.



Træk langsomt stemplet tilbage for at fylde sprøjten, indtil enden af stemplet er på linje med markeringen, som svarer til din dosis.
Hold hele tiden kanylespiden i væsken.



Kontroller væsken i sprøjten for luftbobler.

Hvis du observerer bobler,

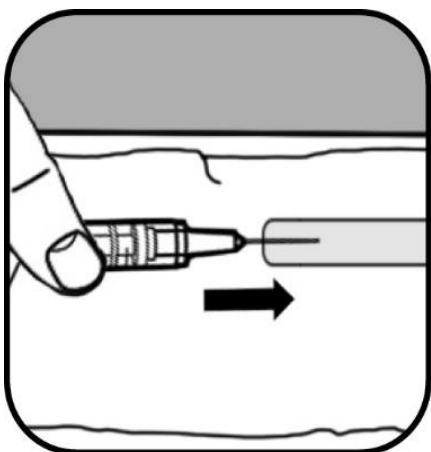
- skal du holde sprøjten lodret, mens kanylen stadig er i hætteglasset,
- bank forsigtigt på cylinderen med fingeren for at flytte luftboblerne,
- når luftboblerne er nået til toppen, trykkes der langsomt på stemplet, så luftboblerne presses ud.

Kontroller igen din dosis mod markeringerne på sprøjten.

Hvis det er nødvendigt, trækker du mere væske op, så den er på linje med markeringen, der svarer til din dosis.

Kontroller igen for bobler, og gentag proceduren, hvis det er nødvendigt.

Når der ikke er bobler i sprøjten, trækker du sprøjten og kanylen lige ud af hætteglasset.



Fjern den store kanyle fra sprøjten.

- Det gør du ved at tage den store kanylehætte og placere den på en plan overflade.
- Med den ene hånd fører du den store kanyle ind i hættens og vender kanylen opad, så den dækkes uden at bruge din anden hånd, hvorved du undgår skader. Så bruger du din anden hånd til at sætte hættens fast og klikke den på plads.
- Afhængigt af dit udstyr skal du
 - dreje den store kanyle med hættens mod uret for at fjerne den fra sprøjten
 - eller trække kanylen med hættens lige af sprøjten og placere den i kanylebeholderen.

Tag den **lille** kanyle ud af den sterile pakning, men fjern ikke hættens, som dækker kanylen.

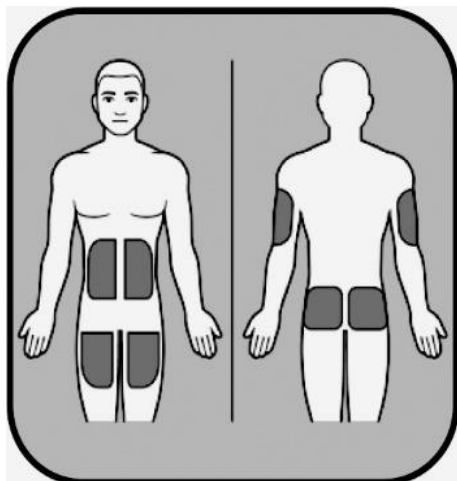
Du sætter kanylen på sprøjten ved at holde fast i den **lille** kanyle i beskyttelseshættens med den ene hånd og i sprøjtecylinderen med den anden hånd.

Afhængigt af dit udleverede udstyr

- skal du trykke kanylen ned på sprøjten og dreje den med uret, indtil den sidder fast
- **eller** trykke kanylen ned, indtil den sidder godt fast.

Du må ikke røre ved selve kanylen eller ved enden af sprøjten, hvor kanylen sættes på.

Trin 3. Forbered injektionsstedet



Injektionen skal gives i fedtlaget lige under huden. Du skal vælge et injektionssted. Hvis du selv indgiver injektionen, er egnede områder:

- maveområdet, øvre lår

Hvis du giver injektionen til en anden, er egnede områder:

- maveområdet, øvre lår, ydersiden af overarmene, bagdelen

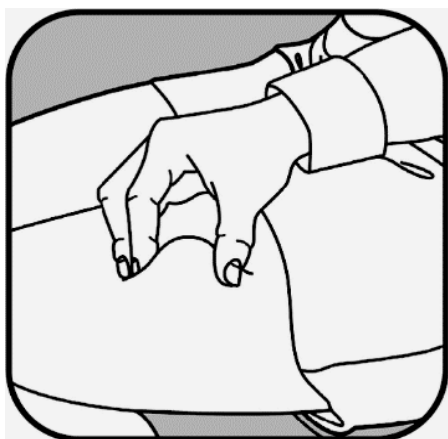
Du må ikke injicere:

- i et område, som er ømt, rødt, har blå mærker, eller hvor huden ikke er intakt
- i et område, der har strækmærker eller ar (herunder fra brandsår)
- direkte i et modermærke eller i området rundt om et modermærke

Hvis du giver mere end én injektion, skal du bruge et nyt sted til hver injektion. Rengør hvert injektionssted med en ny spritserviet, og lad huden tørre.

CRYSVITA skal injiceres i ren, tør hud.

Trin 4. Injicer CRYSVITA



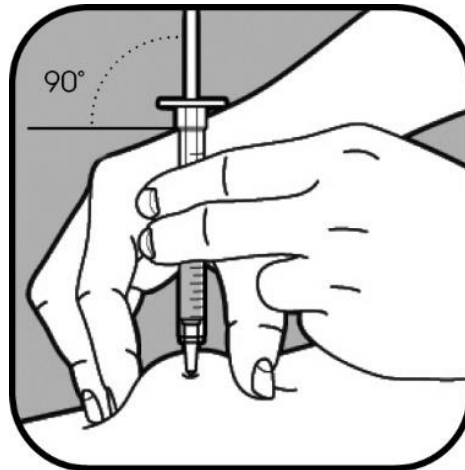
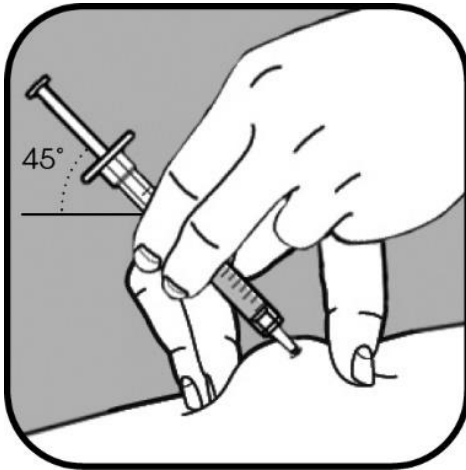
Fjern den lille kanylehætte ved at trække den lige af.

Dan en hudfold, som er ca. 5 cm bred, ved at klemme huden mellem tommelfingeren og de andre fingre.

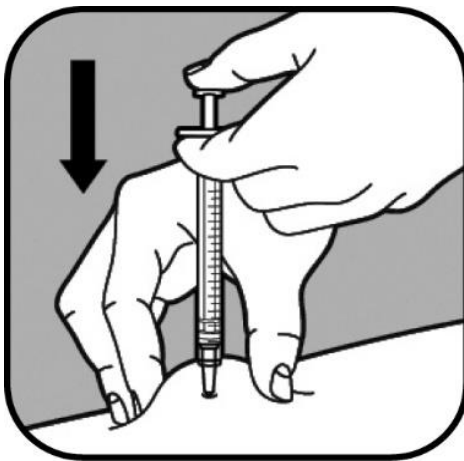
Hold sprøjten mellem tommel- og pegefingeren på din højre hånd (brug venstre hånd hvis du er venstrehåndet).

Kanylen skal indsættes i huden i en vinkel på 45° eller 90°.

Sundhedspersonen vil vise dig, hvilken vinkel du skal bruge.



Indsæt kanylen i den dannede hudfold med en hurtig 'dartlignende' bevægelse. Du må ikke trykke stemplet ned, mens du indsætter kanylen.



Når du har indsat kanylen, må du ikke bevæge den rundt.

Bliv ved med at klemme huden sammen. Tryk langsomt stemplet ind i sprøjten i op til 30 sekunder, indtil sprøjten er tom.



Efter du har givet den fulde dosis, fjerner du injektionen ved forsigtigt at trække sprøjten lige ud.

Slip dit tag i huden. Tryk på injektionsstedet med bomuldsvat eller et stykke gaze i et par sekunder for at stoppe blødningen. Sæt et plaster på, hvis det er nødvendigt.

Du må ikke gnide på injektionsstedet.

For at undgå skader, må du ikke sætte hættten tilbage på den lille kanyle. Smid kanylen uden hættten i kanylebeholderen.

Trin 5. Efter hver injektion

Smid brugte kanyler, hætter og sprøjter i kanylebeholderen. Hætteglas skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Du må ikke smide kanyler eller sprøjter i skraldespanden.

Du må ikke gemme hætteglas med overskydende lægemiddel til fremtidig brug eller give det til andre.

Når din kanylebeholder er næsten fuld, skal du følge de lokale retningslinjer for anmodning om en ny bøtte og korrekt bortskaffelse af den fyldte kanylebeholder.

Påmindelse: Hvis du giver mere end én injektion, skal du gentage trin 2-5 til hver injektion.

Anvend nyt udstyr til hver injektion.

Registrer injektionsdatoen og alle de områder, du har injiceret, så du kan bruge et andet sted til den næste injektion.

Du kan se en video om, hvordan du skal forberede og give injektionen på det følgende link:

www.myinject.eu

Indlægsseddel: Information til brugeren

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

burosumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge CRYSVITA
3. Sådan skal du bruge CRYSVITA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er CRYSVITA?

CRYSVITA indeholder det aktive stof burosumab. Dette er en type lægemiddel, der kaldes for et humant monoklonalt antistof.

Anvendelse

CRYSVITA anvendes til at behandle X-bundet hypofosfatæmi (XLH). Det anvendes til børn og unge i alderen fra 1 måned til 17 år samt til voksne.

CRYSVITA anvendes til at behandle tumorinduceret osteomalaci (TIO), hvor tumoren, der forårsager denne tilstand, ikke kan fjernes eller findes, hos børn og unge i alderen 1 år til 17 år samt hos voksne.

Hvad er X-bundet hypofosfatæmi (XLH)?

X-bundet hypofosfatæmi (XLH) er en genetisk sygdom.

- Personer med XLH har højere niveauer af et hormon, der kaldes fibroblastvækstfaktor 23 (FGF23).
- FGF23 sænker mængden af fosfat i blodet.
- Det lave niveau af fosfat kan:
 - føre til knogler, der ikke kan hærde korrekt og, hos børn og unge, ikke kan vokse korrekt
 - føre til smerter og stivhed i knogler og led

Hvad er tumorinduceret osteomalaci (TIO)?

- Personer med TIO har højere niveauer af et hormon, der kaldes FGF23, der dannes af visse typer tumorer.
- FGF23 sænker mængden af fosfat i blodet.
- Det lave niveau af fosfat kan føre til blødgøring af knoglerne, muskelsvaghed, træthed, knoglesmerter og -brud.

Virkning

CRYSVITA binder til FGF23 i blodet, hvilket stopper virkningen af FGF23 og øger fosfatniveauerne i blodet, så der kan opnås normale niveauer af fosfat.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge CRYSVITA

Brug ikke CRYSVITA hvis

- du er allergisk over for burosumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i CRYSVITA (angivet i punkt 6)
- du tager et fosfattilskud eller visse D-vitamintilskud (der indeholder såkaldt aktivt D-vitamin, f.eks. calcitriol)
- du allerede har et højt niveau af fosfat i blodet ("hyperfosfatæmi")
- du har svær nyresygdom eller nyresvigt.

Allergiske reaktioner

Stop med at tage CRYSVITA, og kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af de følgende bivirkninger, da de kan være tegn på en allergisk reaktion:

- udslæt og kløe overalt på kroppen
- svær hævelse af øjenlågene, munden eller læberne (angioødem)
- stakåndethed
- hurtig puls
- svedtendens.

Tag ikke CRYSVITA, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Kontakt lægen, før du bruger CRYSVITA, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hudreaktioner

Du kan få hudreaktioner, hvor injektionen gives. Se punkt 4 for yderligere oplysninger. Hvis disse reaktioner er svære, skal du fortælle det til lægen.

Prøver og kontroller

Lægen vil kontrollere fosfat- og calciumniveauerne i dit blod og din urin og kan også udføre en ultralydsscanning af nyrene før og i løbet af din behandling for at reducere risikoen for hyperfosfatæmi (for meget fosfat i blodet), hypercalcæmi (for meget calcium i blodet) og ektopisk mineralisering (en ophobning af calcium i vævet, såsom nyrene). Dit niveau af parathyreoideahormon vil også blive kontrolleret før og i løbet af behandlingen for at nedsætte risikoen for hyperparatyreoidisme (for meget parathyreoideahormon (biskjoldbruskkirtelhormon) i blodet).

Børn med XLH i alderen under 1 måned

CRYSVITA må ikke gives til børn med XLH i alderen under 1 måned, da der ikke foreligger nogen oplysninger om lægemidlets sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe.

Børn med TIO i alderen under 1 år

CRYSVITA må ikke gives til børn med TIO under 1 år, da lægemidlets sikkerhed og virkning ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Dokumentation

Hvis du selv giver dig eller dit barn injektionerne, skal du skrive datoen for injektionen samt lægemidlets navn og batchnummer (som findes på pakningen efter Lot) ned og opbevare disse oplysninger forsvarligt. Er du i tvivl, så tal med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Brug af andre lægemidler sammen med CRYSVITA

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Du må ikke tage CRYSVITA, og fortæl det til lægen, hvis du tager:

- fosfatiskskud
- visse D-vitamintilskud (der indeholder såkaldt aktivt D-vitamin, f.eks. calcitriol). Der er nogle D-vitamintilskud, som du gerne må fortsætte med at tage eller begynde at tage. Din læge vil fortælle dig, hvilke det drejer sig om.

Kontakt lægen, før du tager CRYSVITA:

- hvis du tager lægemidler, der virker på samme måde som calcium i kroppen ("calcimimetika"). Lægen vil måske overvåge dit calciumniveau tættere.
- hvis du er en patient med TIO, og du skal til at have behandling af den underliggende tumor (dvs. strålebehandling eller kirurgisk fjernelse). I så fald vil behandlingen med CRYSVITA først blive påbegyndt efter behandlingen af den underliggende tumor, og hvis serum-fosfatniveauerne er lave.
- hvis du har problemer med biskjoldbruskkirtlerne.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Dette er fordi, det er ukendt, om CRYSVITA kan påvirke barnet.

CRYSVITA bør ikke anvendes under graviditet.

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge en sikker præventionsmetode, mens du bruger CRYSVITA og i mindst 14 uger efter din sidste dosis. Du skal drøfte dette med lægen.

Det vides, at monoklonale antistoffer som CRYSVITA går over i modermælken i de første par dage efter fødslen, men efter denne første periode kan CRYSVITA eventuelt bruges. Tal med lægen om brug af CRYSVITA under amning, så du kan beslutte, om du skal holde op med at amme eller holde op med at bruge CRYSVITA.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du eller dit barn kan blive svimle ved brug af CRYSVITA. Hvis det sker, kan det være farligt for eksempel at føre motorkøretøj, betjene værktøj eller maskiner, cykle, ride eller klatre i træer.

CRYSVITA indeholder sorbitol

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte: Dette lægemiddel indeholder 15,30 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte.

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte: Dette lægemiddel indeholder 30,61 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte.

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte: Dette lægemiddel indeholder 45,91 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du (eller dit barn) har intolerance over for nogle sukkerarter, eller hvis du (eller dit barn) er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge før du (eller dit barn) tager eller får dette lægemiddel.

CRYSVITA indeholder polysorbat

CRYSVITA 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte: Dette lægemiddel indeholder 0,165 mg polysorbat pr. fyldt injektionssprøjte.

CRYSVITA 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte: Dette lægemiddel indeholder 0,335 mg polysorbat pr. fyldt injektionssprøjte.

CRYSVITA 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte: Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat pr. fyldt injektionssprøjte.

Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge CRYSVITA

CRYSVITA skal gives som en injektion under huden (subkutan anvendelse) i overarmen, maven, bagdelen eller låret. Du kan få injektionen af lægemidlet af en sundhedsperson, eller alternativt kan din læge anbefale, at du eller din omsorgsperson injicerer CRYSVITA. Hvis det foreslås, at du selv eller din omsorgsperson foretager injektionen, vil en sundhedsperson vise jer den korrekte måde at bruge CRYSVITA på før den første selvinjektion.

Den første selvinjektion efter start på behandling eller efter en dosisændring skal udføres foran sundhedspersonen. Der findes en udførlig 'Brugsanvisning' i anvendelse af den fyldte injektionssprøjte sidst i denne indlægsseddel. Følg altid denne anvisning nøje, når du giver dig selv eller en anden injektionen med CRYSVITA.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, sygeplejerskens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Hvor meget CRYSVITA skal du have?

Dosis er baseret på din legemsvægt. Lægen vil beregne den rette dosis til dig.

Dosis til XLH

Din dosis af CRYSVITA skal injicerer:

- hver 2. uge hos børn og unge i alderen 1 måned til 17 år
- hver 4. uge hos voksne

Dosis til TIO

Din dosis af CRYSVITA skal injicerer:

- hver 2. uge hos børn og unge i alderen 1 år til 17 år
- hver 4. uge hos voksne

Lægen vil udføre kontroller for at sikre, at du får den rette dosis, og kan om nødvendigt ændre din dosis eller hyppigheden af doseringen.

Maksimal dosis til patienter med XLH

Den maksimale dosis, du vil få til behandling af XLH, er:

- 0,8 mg pr. kg legemsvægt til spædbørn i alderen 1 måned til 6 måneder
- 2 mg pr. kg legemsvægt til spædbørn i alderen 6 måneder til 1 år
- 90 mg til børn og unge i alderen 1 år til 17 år og til voksne

Maksimal dosis til patienter med TIO

Den maksimale dosis, du vil få til behandling af TIO, er:

- 90 mg til børn i alderen 1 år til 12 år
- 180 mg til unge i alderen 13 år til 17 år og til voksne

Patienter med TIO

Hvis du er en patient med TIO, som har brug for behandling af den underliggende tumor (dvs. strålebehandling eller kirurgisk fjernelse), vil behandlingen med CRYSVITA blive stoppet af din læge. Når behandlingen af tumoren er gennemført, vil din læge udføre kontroller af dine fosfatniveauer og genoptage behandlingen med CRYSVITA, hvis serum-fosfatniveauerne er lave.

Hvis du har fået for meget CRYSVITA

Hvis du mener, at du har fået for meget CRYSVITA, skal du straks fortælle det til lægen.

Hvis du glemmer en dosis CRYSVITA

Hvis der glemmes en dosis, skal du straks kontakte lægen. Den glemte dosis skal gives snarest muligt, og lægen vil omlægge fremtidige doser i henhold hertil.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger hos børn og unge med XLH

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 børn og unge)

- Tandbyld (infektion)
- Hoste
- Hovedpine
- Opkastning
- Kvalme
- Diarré
- Forstoppelse
- Huller i tænderne
- Udslæt
- Smerter i hænder og fødder
- Reaktioner på injektionsstedet, hvilket kan omfatte:
 - rødme eller udslæt
 - smerter eller kløe
 - hævelse
 - blødning eller blå mærkerDisse reaktioner på injektionsstedet er normalt lette og forekommer inden for en dag efter injektionen, og de bedres normalt efter 1 til 3 dage.
- Feber
- Lavt niveau af D-vitamin i blodet

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 børn og unge)

- Svimmelhed
- Smerter i muskler (myalgi)
- Nældefeber
- Forhøjet biskjoldbruskkirtelhormon i blodet

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 børn og unge)

- Højt niveau af calcium i blodet

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Højt niveau af calcium i urinen
- Forhøjet fosfat eller højt niveau af biskjoldbruskkirtelhormon i blodet

Bivirkninger hos børn og unge med TIO

Bivirkningerne hos børn og unge er ukendte, da der ikke er udført kliniske studier.

Bivirkninger hos voksne med XLH og TIO

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 voksne)

- Tandbyld (infektion)
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Rastløse ben (*restless legs syndrome*, uimodståelig trang til at bevæge benene for at stoppe ubehagelige, smertefulde eller sære fornemmelser i benene, især før søvn eller om natten)
- Forstoppelse
- Smerter i ryggen
- Muskelspasmer

- Reaktionen på injektionsstedet, hvilket kan omfatte:
 - rødme eller udslæt
 - blå mærker eller blødning
 - hævelse
 - smerter eller kløe
- Lavt niveau af D-vitamin i blodet

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 voksne)

- Forhøjet eller højt niveau af biskjoldbruskkirtelhormon i blodet
- Højt niveau af calcium i blodet eller urinen
- Udslæt
- Nældefeber
- Forhøjet fosfat i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar CRYSVITA utilgængeligt for børn.

Brug ikke CRYSVITA efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke CRYSVITA, hvis det indeholder synlige partikler.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

Hvis du selvinjicerer, henvises til trin 4 i 'Brugsanvisning' sidst i indlægssedlen for anvisninger vedrørende bortskaffelse af ubrugte lægemidler og udstyr. Hvis du har spørgsmål om, hvordan du skal bortskaffe medicinrester, skal du spørge sundhedspersonalet eller apotekspersonalet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CRYSVITA indeholder:

Aktivt stof: burosumab.

10 mg fyldt injektionssprøjte:

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg burosumab i 0,33 ml opløsning.

20 mg fyldt injektionssprøjte:

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg burosumab i 0,67 ml opløsning.

30 mg fyldt injektionssprøjte:

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mg burosumab i 1 ml opløsning.

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-methionin, 10 % saltsyre og vand til injektionsvæsker. (Se "CRYSVITA indeholder sorbitol" i punkt 2 for yderligere oplysninger).

Udseende og pakningsstørrelser

CRYSVITA leveres som en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul/brun injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte. Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte.

De forskellige styrker af lægemidlet kan skelnes ved forskellige farver på stempelstængerne:
10 mg (blå), 20 mg (rød) og 30 mg (grøn).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Kyowa Kirin Services Ltd. Dutch Branch
Bloemlaan 2
Hoofddorp 2132 NP
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

BRUGSANVISNING

Følgende brugsanvisning er beregnet til:

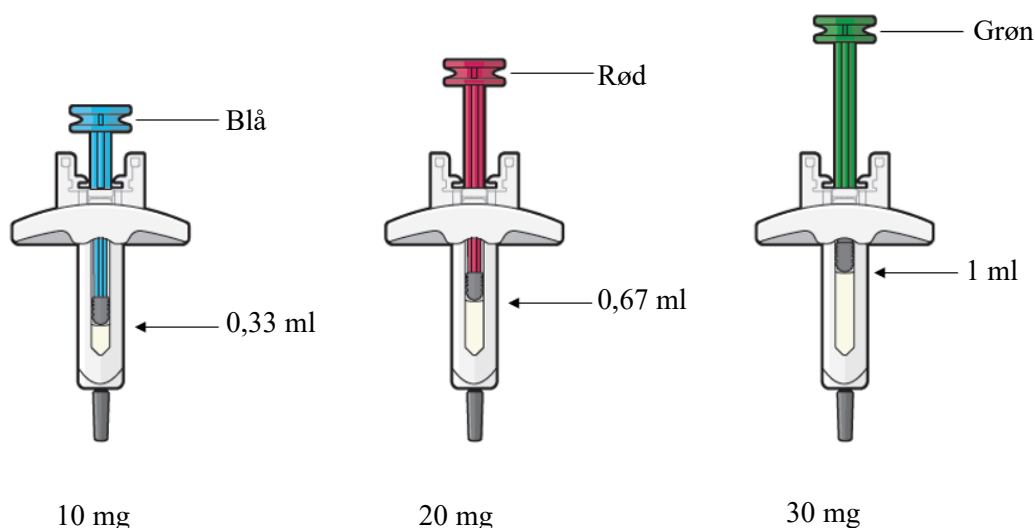
- **selvadministration**
- **administration af en omsorgsperson eller sundhedsperson**

Læs denne brugsanvisning nøje, inden du bruger CRYSVITA:

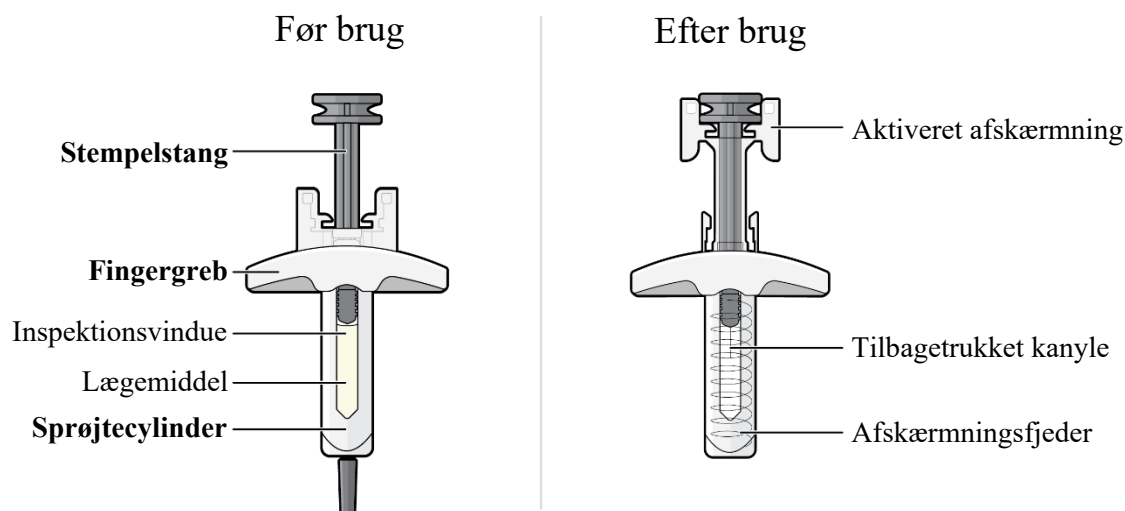
- Du må kun give dette lægemiddel til dig selv eller en anden, hvis din læge har fortalt dig, at du skal gøre det.
- Du må kun give dig selv eller en anden dette lægemiddel, efter du er blevet oplært i injektionsteknik. Den første selvinjektion, efter behandlingen påbegyndes, eller efter en dosisændring skal udføres, mens der er en læge, apotekspersonale eller en sygeplejerske (sundhedsperson) til stede.
- Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter sundhedspersonens anvisning. Er du i tvivl, så spørg sundhedspersonen.
- Din læge vil ordinere din korrekte dosis. Din dosis er målt i milligram (mg).
- Sundhedspersonen vil fortælle dig, hvor meget CRYSVITA du skal give dig selv eller en anden person. Du kan have brug for mere end én fyldt injektionssprøjte for at opnå den korrekte dosis.
- Hvis sundhedspersonen fortæller dig, at det er nødvendigt med mere end én injektion for at opnå din nødvendige dosis, skal du gentage nedenstående trin 2-4 for hver injektion.
- Brug nyt udstyr til hver injektion.
- Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Brug altid en ny CRYSVITA fyldt injektionssprøjte til hver injektion. Se i trin 4, hvordan brugte sprøjter og andet udstyr bortskaffes.
- Hvis muligt, skal der bruges et nyt sted på kroppen til hver injektion.
- Når du giver CRYSVITA til et lille barn, kan det være en hjælp at have en anden person til stede til at hjælpe.
- Brug ikke CRYSVITA, hvis du er allergisk over for et af indholdsstofferne i dette lægemiddel. Hold op med at bruge CRYSVITA, hvis du får en allergisk reaktion under eller efter injektionen, og kontakt straks sundhedspersonen. Se punkt 2 i indlægssedlen for yderligere oplysninger.

CRYSVITA findes i tre forskellige styrker i fyldte injektionssprøjter: 10 mg (blå), 20 mg (rød) og 30 mg (grøn). Mængden af væske i de fyldte injektionssprøjter varierer afhængig af styrken. Hvilke sprøjter, du vil få, afhænger af din ordinerede dosis.

Disse anvisninger bruges til alle tre styrker.



Delene af den fyldte injektionssprøjte med CRYSVITA er vist nedenfor:



Trin 1. Saml og inspicer udstyr

CRYSVITA skal opbevares i køleskab før brug. Når det er tid til, at du skal give dig selv eller en anden CRYSVITA, tages CRYSVITA ud af køleskabet, men det skal blive i æsken. Anbring æsken på en ren, plan overflade.

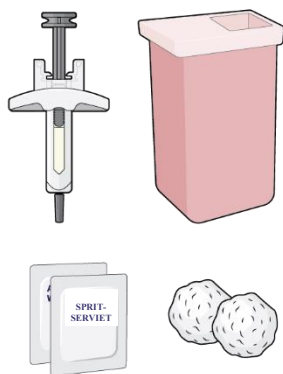
Se på CRYSVITA-æskerne for at kontrollere styrken af hver fyldt injektionssprøjte, du har fået. Sørg for, at du har det korrekte antal sprøjter og de korrekte styrker af hver fyldt injektionssprøjte til at matche den dosis i mg, som sundhedspersonen har sagt, du skal bruge. Spørg sundhedspersonen til råds, hvis du er i tvivl.

Lad æsken med den fyldte injektionssprøjte ligge ved stuetemperatur **i 45 minutter**. Du må **ikke** varme den fyldte injektionssprøjte på nogen anden måde, f.eks. med varmt vand eller i en mikrobølgeovn. Du må **ikke** udsætte den fyldte injektionssprøjte for direkte sollys.

Efter 45 minutter åbnes æsken, og plastikbakken tages ud. Hold forsigtigt om den fyldte injektionssprøjte ved sprøjtecyklinderen, og tag den ud af bakken.

Du må **ikke** løfte sprøjten i stempelstangen eller kanylehætten.

Du må **ikke** røre stempelstangen eller fjerne kanylehætten, før du er klar til at injicere.



Anbring alle de ting, du har brug for, på en ren, plan overflade. Til hver injektion skal du bruge:

- CRYSVITA fyldt injektionssprøjte
- Spritservietter
- Kanylebeholder
- Gaze eller bomuldsvat

Kontakt din sundhedsperson, hvis du ikke har disse materialer.

Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis kanylehætten mangler eller ikke sidder sikkert fast.
Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den er revnet eller beskadiget på nogen måde.

Skriv datoen for injektionen samt lægemidlets navn og batchnummer (som findes på pakningen efter Lot) ned, og opbevar disse oplysninger forsvarligt.

Kontroller styrken på etiketten på hver fyldt injektionssprøjte.

Kontroller udløbsdatoen (vist efter EXP) på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Inspicer væsken i den fyldte injektionssprøjte. Må ikke omrystes.

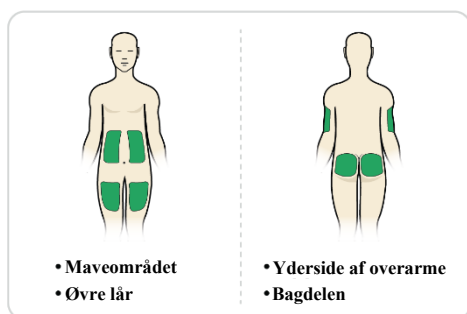
CRYSVITA-væsken skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysebrun-gul.

Bemærk: Det er normalt, at lægemidlet indeholder luftbobler. Luftbobler vil ikke skade dig eller påvirke din dosis.

Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er misfarvet, uklar eller indeholder partikler.

Vask hænderne grundigt med sæbe og vand, inden du går til trin 2.

Trin 2. Klargør injektionsstedet



Injektionen skal gives i fedtlaget lige under huden. Du skal vælge et injektionssted. Hvis du selv indgiver injektionen, er egnede områder:

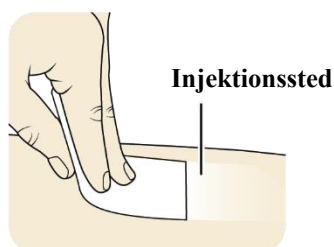
- maveområdet, øvre lår

Hvis du giver injektionen til en anden, er egnede områder:

- maveområdet, øvre lår, ydersiden af overarmene, bagdelen

Du må **ikke** injicere:

- i et område, som er ømt, rødt, har blå mærker, eller hvor huden ikke er intakt
- i et område, der har strækmærker eller ar (herunder fra brandsår)
- direkte i et modermærke eller i området rundt om et modermærke



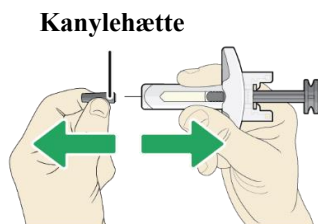
Rengør injektionsstedet med en spritserviet, og lad huden lufttørre.

Du må **ikke** berøre eller puste på det rengjorte injektionssted.

Hvis du giver mere end én injektion, skal du bruge et **nyt sted** til hver injektion. Rengør hvert injektionssted med en ny spritserviet, og lad huden tørre.

CRYSVITA skal injiceres i ren, tør hud.

Trin 3. Injicer CRYSVITA

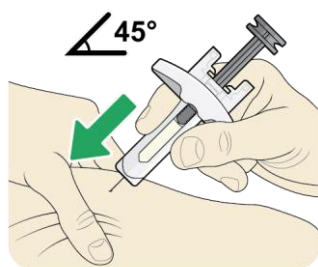


Hold på **sprøjtecyklinderen** med den ene hånd med **kanylehætten pegende væk fra dig**.
Træk **kanylehætten lige af** med din anden hånd.
Du må **ikke** vride kanylehætten.
Smid kanylehætten i en godkendt kanylebeholder.

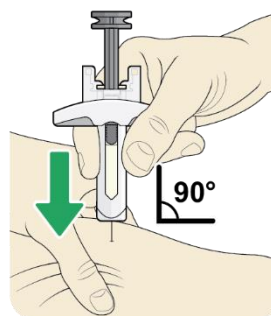
- Du må **ikke** røre ved kanylen eller stempelstangen.
- Kanylen må **ikke** berøre nogen overflade, når hætten er fjernet.
- Du må **ikke** bruge sprøjten, hvis du taber den, efter hætten er fjernet, eller hvis kanylen ser ud til at være beskadiget.



Uden at berøre det rengjorte injektionssted klemmes den omgivende hud fast sammen mellem tommelfingeren og de andre fingre, så der dannes en hudfold, der er ca. 5 cm bred.



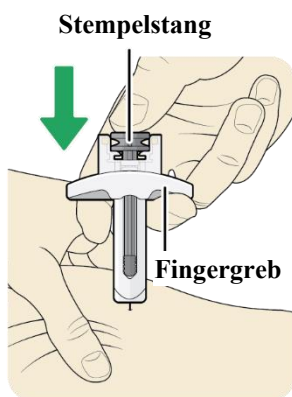
ELLER



Hold sprøjten mellem tommel- og pegefingern på din højre hånd (brug venstre hånd, hvis du er venstrehåndet).

Kanylen skal indsættes i huden i **en vinkel på 45° eller 90°**.
Sundhedspersonen vil vise dig, hvilken vinkel du skal bruge.

Indsæt kanylen i den dannede hudfold med en hurtig 'dartlignende' bevægelse.
Du må **ikke** trykke stemplet ned, mens du indsætter kanylen.



Når du har indsat kanylen, må du ikke bevæge den rundt.

Bliv ved med at klemme huden sammen. Grib om **fingergrebet** med den ene hånd, og **tryk med en langsom og jævn bevægelse stempelstangen** helt ned, indtil sprøjten er tom.

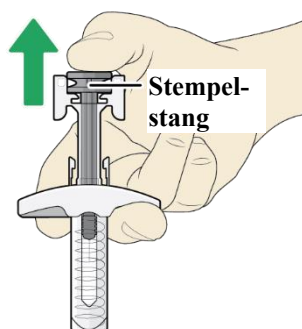
Du må **ikke** fjerne kanylen endnu.

Når du har givet den fulde dosis, skal du **holde sprøjten i den samme injektionsvinkel** og fjerne den ved forsigtigt at trække sprøjten lige ud.

Du må **ikke** vippe sprøjten, mens du fjerner den.

Du må **ikke** gnide på injektionsstedet.

Slip taget i huden.



Frigør stempelstangen. Afskærmningen vil blive aktiveret og dække kanylen.

For at undgå skader må du **ikke** sætte hættens tilbage på kanylen.

Du må **ikke** berøre eventuel blottet kanyle.

I tilfælde af blødning trykkes der på injektionsstedet i nogle sekunder med bomuldsvat eller et stykke gaze.

Trin 4. Efter hver injektion

Smid brugte hætter og sprøjter i kanylebeholderen.

Du må **ikke** smide sprøjter i skraldespanden.

Når din kanylebeholder er næsten fuld, skal du følge de lokale retningslinjer for anmodning om en ny bølge og korrekt bortskaffelse af den fyldte kanylebeholder.

Påmindelse: Hvis du giver mere end én injektion, skal du gentage trin 2-4 for hver injektion. Anvend nyt udstyr til hver injektion.

Registrer injektionsdatoen og alle de områder, du har injiceret, så du så vidt muligt kan bruge et andet sted til den næste injektion.