

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Eine Fertigspritze enthält 10 mg Burosumab in 0,33 ml Lösung.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Eine Fertigspritze enthält 20 mg Burosumab in 0,67 ml Lösung.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Eine Fertigspritze enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

Burosumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen FGF23 und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugertierzellkulturen unter Verwendung von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Durchstechflasche enthält 45,91 mg Sorbitol.

Eine 10 mg Fertigspritze enthält 15,30 mg Sorbitol.

Eine 20 mg Fertigspritze enthält 30,61 mg Sorbitol.

Eine 30 mg Fertigspritze enthält 45,91 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen hat.

Dosierung

Orale Phosphatpräparate und aktive Vitamin-D-Derivate (z. B. Calcitriol) müssen 1 Woche vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden. Da Burosumab jedoch die Synthese von aktivem Vitamin D erhöht (siehe Abschnitt 5.1), sollte der Bedarf der Patienten für einen Ersatz oder eine Ergänzung mit inaktivem Vitamin D abgeklärt werden. Ein Vitamin-D-Ersatz oder eine Supplementierung mit inaktiven Formen kann entsprechend den lokal geltenden Leitlinien unter Überwachung der Serumkalzium- und Serumphosphatwerte begonnen oder fortgesetzt werden. Zu Behandlungsbeginn muss der Nüchtern-Serumphosphatspiegel unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen (siehe Abschnitt 4.3).

Zusätzlich zur regelmäßigen Überwachung während der Behandlung sollte die Kalziumkonzentration im Serum vor Einleitung der Behandlung und 1–2 Wochen nach Einleitung und Dosisanpassungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

X-chromosomale Hypophosphatämie (*X-linked hypophosphataemia, XLH*)

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren beträgt 0,8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden. Die Höchstdosis beträgt 90 mg.

Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte während der Behandlung mit Burosumab sowie nach jeder Dosisanpassung entsprechend überwacht werden, um sicherzustellen, dass er innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs bleibt. Blutproben zur Bestimmung des Serumphosphatspiegels sind immer etwa 2 Wochen nach der Dosisgabe zu entnehmen.

Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung soll der Nüchtern-Serumphosphatwert im ersten Behandlungsmonat alle 2 Wochen gemessen werden, in den darauffolgenden 2 Monaten alle 4 Wochen und anschließend nach Bedarf. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Wenn der Nüchtern-Serumphosphatspiegel außerhalb des Referenzbereichs liegt, kann eine Dosisanpassung (Dosierhöhung/Dosisreduktion) erforderlich sein (siehe nachstehend). Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte 4 Wochen nach jeder Dosisanpassung erneut gemessen werden. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatspiegel bei der erneuten Messung im Referenzbereich liegt, sollte die neue Dosis beibehalten werden, andernfalls sollte eine weitere Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

Dosierhöhung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis in Schritten von 0,4 mg/kg allmählich bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht (maximal 90 mg) erhöht werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 4 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosisenkung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut gemessen werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen, damit die Burosumab-Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden kann, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist. Wenn der Wert nach der ersten Wiederaufnahmedosis unterhalb des Referenzbereichs bleibt, kann die Dosis wie unter „Dosierhöhung“ (vorstehend) beschrieben erhöht werden.

Dosisumstellung im Alter von 18 Jahren

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren sollen entsprechend den oben genannten Dosierungsempfehlungen behandelt werden. Im Alter von 18 Jahren sollte der Patient auf die Dosis für Erwachsene umgestellt und das nachfolgend beschriebene Dosierungsschema angewendet werden.

Dosierung bei Erwachsenen mit XLH

Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 1,0 mg/kg Körpergewicht, auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet, bis zu einer Höchstdosis von 90 mg alle 4 Wochen.

Nach Beginn der Burosumab-Behandlung sind die Nüchtern-Serumphosphatwerte im ersten Monat der Behandlung alle 2 Wochen zu messen, in den anschließenden 2 Monaten alle 4 Wochen und danach je nach Bedarf. Die Nüchtern-Serumphosphatwerte sind 2 Wochen nach der vorausgegangenen Dosis Burosumab zu messen. Bewegt sich der Serumphosphatwert im Normalbereich, soll die Behandlung mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Dosisenkung

Wenn der Serumphosphatwert oberhalb der Obergrenze des Normalbereichs liegt, sollte die nächste Dosis zurückbehalten und der Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut bestimmt werden. Der Patient muss Serumphosphatwerte unterhalb des Normalbereichs aufweisen, bevor die Burosumab-Behandlung wiederaufgenommen wird. Sobald der Serumphosphatwert unterhalb des Normalbereichs liegt, kann die Behandlung mit der Hälfte der initialen Anfangsdosis bis zu einer Höchstdosis von 40 mg alle 4 Wochen wiederaufgenommen werden. Der Serumphosphatwert sollte 2 Wochen nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt werden.

Wenn der Wert nach der ersten Wiederaufnahmedosis unterhalb des Referenzbereichs bleibt, kann die Dosis nach ärztlichem Ermessen alle 4 Wochen schrittweise um bis zu 1,0 mg/kg auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet (bis zu einer maximalen (Gesamt-)Verabreichungsdosis von 90 mg), erhöht werden. Der Serumphosphatspiegel sollte 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung erneut kontrolliert werden.

Tumorinduzierte Osteomalazie (TIO)

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit TIO im Alter von 1 bis 17 Jahren wurde anhand pharmakokinetischer Modelle und Simulationen ermittelt (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Kindern mit TIO im Alter von 1 bis 12 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden. Die Höchstdosis beträgt 90 mg.

Dosiserhöhung

Liegt der Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis schrittweise erhöht werden. Die Dosis soll zunächst um 0,6 mg/kg und danach, je nach dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung, in weiteren Schritten von 0,5 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg) erhöht werden, wobei die Dosis in der oben beschriebenen Weise zu runden ist, bis zu einer Höchstdosis von 90 mg alle zwei Wochen. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 4 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosierung bei Jugendlichen mit TIO im Alter von 13 bis 17 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren beträgt 0,3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden. Die Höchstdosis beträgt 180 mg.

Dosiserhöhung

Liegt der Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis schrittweise erhöht werden. Die Dosis soll zunächst um 0,3 mg/kg und danach in weiteren Schritten von 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg erhöht werden (Dosiserhöhung in Abhängigkeit vom Ansprechen des Serumphosphatwerts des Patienten auf die Behandlung), wobei die Dosis in der oben beschriebenen Weise zu runden ist, bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg (maximal 180 mg) alle 2 Wochen. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 4 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit TIO im Alter von 1 bis 17 Jahren

Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte während der Behandlung mit Burosumab sowie nach jeder Dosisanpassung entsprechend überwacht werden, um sicherzustellen, dass er innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs bleibt. Blutproben zur Bestimmung des Serumphosphatspiegels sind immer etwa 2 Wochen nach der Dosisgabe zu entnehmen.

Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung sind die Nüchtern-Serumphosphatwerte im ersten Monat der Behandlung alle 2 Wochen zu messen, in den anschließenden 2 Monaten alle 4 Wochen und danach je nach Bedarf. Bewegt sich der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die gleiche Dosis beibehalten werden. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatspiegel außerhalb des Referenzbereichs liegt, kann eine Dosisanpassung (Dosiserhöhung/Dosisreduktion) erforderlich sein (siehe nachstehend). Der Nüchtern-Serumphosphatspiegel sollte 4 Wochen nach jeder Dosisanpassung erneut gemessen werden. Wenn der Nüchtern-Serumphosphatspiegel bei der erneuten Messung im Referenzbereich liegt, sollte die neue Dosis beibehalten werden, andernfalls sollte eine weitere Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

Dosisenkung

Liegt der Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert in 2 Wochen erneut gemessen werden. Sobald der Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, kann die Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wieder aufgenommen werden, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 4 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden. Bleibt der Phosphatwert nach Wiederaufnahme der Behandlung mit der gewählten Dosis unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis weiter angepasst werden.

Dosisumstellung im Alter von 18 Jahren

Ab 18 Jahren soll der Patient auf die Dosis für Erwachsene umgestellt und das unten beschriebene Dosierungsschema angewendet werden.

Dosierung bei Erwachsenen mit TIO

Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 0,3 mg/kg Körpergewicht, auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet, alle 4 Wochen.

Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung sind die Nüchtern-Serumphosphatwerte alle 4 Wochen, in den ersten 3 Monaten der Behandlung 2 Wochen nach jeder Dosis, zu messen und danach je nach Bedarf. Bewegt sich der Serumphosphatwert innerhalb des Referenzbereichs, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Dosiserhöhung

Liegt der Serumphosphatwert unterhalb des Referenzbereichs, kann die Dosis schrittweise erhöht werden. Die Dosis soll zunächst um 0,3 mg/kg und danach in weiteren Schritten von 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg erhöht werden (Dosis in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung), bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg (maximal 180 mg) alle 4 Wochen. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden.

Bei Patienten, deren Serumphosphatwert trotz Anwendung der Höchstdosis alle 4 Wochen weiterhin unterhalb des Referenzbereichs liegt, kann die vorherige Dosis aufgeteilt und alle 2 Wochen gegeben werden, mit schrittweisen Dosissteigerungen je nach Bedarf, wie oben beschrieben. Die Höchstdosis beträgt 2,0 mg/kg (maximal 180 mg) alle 2 Wochen.

Dosisenkung

Liegt der Serumphosphatwert oberhalb des Referenzbereichs, sollte die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert in 2 Wochen erneut bestimmt werden. Der Patient muss Serumphosphatwerte unterhalb des Referenzbereichs aufweisen, bevor die Burosumab-Behandlung wiederaufgenommen wird. Sobald der Serumphosphatwert unterhalb des Referenzbereichs liegt, kann die Behandlung mit ungefähr der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden:

- alle 4 Wochen (bei Patienten, die vor der Dosisunterbrechung alle 4 Wochen eine Dosis erhielten)
- alle 2 Wochen (bei Patienten, die vor der Dosisunterbrechung alle 2 Wochen eine Dosis erhielten).

Der Serumphosphatwert sollte 2 Wochen nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt werden.

Bleibt der Phosphatwert nach Wiederaufnahme der Behandlung mit der gewählten Dosis unterhalb des Referenzbereichs, kann die Dosis weiter angepasst werden.

Dosisunterbrechung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit TIO

Wenn sich ein Patient einer Behandlung des zugrundeliegenden Tumors (d. h. einem chirurgischen Eingriff oder einer Radiotherapie) unterzieht, soll die Burosumab-Behandlung unterbrochen werden.

Nach Abschluss der Behandlung des zugrundeliegenden Tumors sollen die Serumphosphatwerte nochmals kontrolliert werden, bevor die Behandlung mit Burosumab wiederaufgenommen wird. Die Wiederaufnahme der Burosumab-Behandlung soll mit der ursprünglichen Anfangsdosis des Patienten geschehen, wenn der Serumphosphatwert unterhalb der Untergrenze des Normalbereichs bleibt. Zur Aufrechterhaltung des Serumphosphatwerts im Normalbereich sind die oben beschriebenen empfohlenen Dosisanpassungen zu befolgen.

Die Behandlung soll bei allen Patienten mit TIO abgesetzt werden, wenn der behandelnde Arzt den Eindruck hat, dass trotz Anwendung der Höchstdosis keine bedeutsame Besserung der biochemischen oder klinischen Marker für das Ansprechen zu beobachten ist.

Alle Patienten

Zur Senkung des Risikos für eine ektopische Mineralisierung wird empfohlen, Nüchtern-Serumphosphatwerte im unteren Bereich des normalen Referenzbereichs anzustreben (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Die Behandlungen können 3 Tage vor oder nach dem geplanten Behandlungstermin durchgeführt werden, wenn dies aus praktischen Gründen erforderlich ist. Wenn ein Patient eine Dosis verpasst, sollte die Behandlung mit Burosumab so bald wie möglich mit der verschriebenen Dosis wiederaufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Burosumab darf bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

X-chromosomal Hypophosphatämie (XLH)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei pädiatrischen Patienten mit XLH unter einem Alter von einem Jahr wurde in klinischen Studien nicht belegt.

Tumorinduzierte Osteomalazie (TIO)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei pädiatrischen Patienten mit TIO wurde in klinischen Studien nicht belegt.

Ältere Patienten

Zu Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Burosumab soll in Oberarm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel injiziert werden.

Die Höchstmenge des Arzneimittels pro Injektionsstelle beträgt 1,5 ml. Wenn an einem Behandlungstag eine größere Menge als 1,5 ml gegeben werden muss, ist die Gesamtmenge des Arzneimittels auf zwei Dosen aufzuteilen und an zwei oder mehr verschiedenen Injektionsstellen zu injizieren. Die Injektionsstellen sollen immer wieder gewechselt und sorgfältig auf Anzeichen für mögliche Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Handhabung von Burosumab vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei manchen Patienten kann eine Selbstanwendung/Anwendung durch eine Betreuungsperson mit der Durchstechflasche und/oder der Fertigspritze in Frage kommen. Sobald keine unmittelbaren Dosisanpassungen mehr zu erwarten sind, kann die Anwendung von einer Person vorgenommen werden, die sachgerecht in die Injektionstechniken eingewiesen worden ist. Nach der Einleitung der Behandlung oder nach einer Dosisänderung sollte die erste Selbstanwendung einer Dosis unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Die klinische Überwachung des Patienten, einschließlich der Überwachung der Phosphatspiegel, muss je nach Bedarf und entsprechend den Anweisungen weiter unten fortgesetzt werden. Der für Patienten bestimmte Abschnitt „Hinweise zur Anwendung“ am Ende der Packungsbeilage enthält eine ausführliche Anleitung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit oralen Phosphatpräparaten, aktiven Vitamin-D-Derivaten (siehe Abschnitt 4.5).

Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Normalbereichs aufgrund des Risikos für eine Hyperphosphatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Ektopische Mineralisierung

Eine ektopische Mineralisierung, die sich in Form einer Nephrokalzinose manifestiert, wurde bei Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) beobachtet, die mit oralen Phosphatpräparaten und aktiven Vitamin-D-Derivaten behandelt wurden. Diese Arzneimittel müssen mindestens 1 Woche vor Einleitung der Burosomab-Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Überwachung des Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nephrokalzinose, z. B. mittels Nieren-Ultrasongraphie, wird zu Behandlungsbeginn sowie während der ersten 12 Behandlungsmonate alle 6 Monate empfohlen. Danach sollen jährliche Kontrollen stattfinden. Es wird eine Überwachung der alkalischen Phosphatase-, Kalzium-, Parathormon (PTH)- und Kreatinin-Werte im Plasma alle 6 Monate (bei Kindern von 1-2 Jahren alle 3 Monate) oder je nach Bedarf empfohlen.

Zu einer Kontrolle des Kalzium- und Phosphat-Wertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.

Hyperphosphatämie

Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss wegen des Risikos einer Hyperphosphatämie überwacht werden. Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, einen Nüchtern-Serumphosphatwert im unteren Bereich des altersbezogenen Normalbereichs anzustreben. Es kann eine Dosisunterbrechung und/oder -senkung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Eine regelmäßige Messung des postprandialen Serumphosphats ist ratsam.

Zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie muss die Behandlung mit Burosomab bei Patienten mit tumorinduzierter Osteomalazie unterbrochen werden, wenn sie sich einer Behandlung des zugrunde liegenden Tumors unterziehen. Die Burosomab-Behandlung soll nur dann wieder aufgenommen werden, wenn der Serumphosphatwert des Patienten unterhalb der Untergrenze des Normalbereichs bleibt (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperkalzämie und Hyperparathyreoidismus

Bei Patienten, die mit Burosomab behandelt wurden, wurden erhöhte Kalzium- oder Parathormonwerte im Serum gemeldet. Faktoren wie Hyperparathyreoidismus, längere Immobilisierung, Dehydratation, Hypervitaminose D oder Nierenfunktionsstörungen können das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen. Insbesondere bei Patienten mit tertiärem

Hyperparathyreoidismus wurde über schwere Hyperkalzämie berichtet. Die Kalzium- und Parathormonwerte im Serum sollten vor und während der Behandlung mit Burosumab kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hyperkalzämie (> 3 mmol/l) sollte Burosumab erst dann gegeben werden, wenn die Hyperkalzämie ausreichend behandelt ist.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Anwendung von Burosumab kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt, sollte die Behandlung unterbrochen (siehe Abschnitt 4.8) und eine entsprechende medikamentöse Therapie gegeben werden.

Überempfindlichkeit

Therapeutische Proteine wie Burosumab können Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. In klinischen Studien wurden leichte oder mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Ausschlag an der Injektionsstelle) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen muss Burosumab abgesetzt und eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Durchstechflasche; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 je Durchstechflasche; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 15,30 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,165 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 30,61 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,335 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und aktiven Vitamin-D-Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzimetischen Arzneimitteln (d. h. Wirkstoffe, welche durch Aktivierung der Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe imitieren) ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wurde nicht in klinischen Studien untersucht, daher wird eine engmaschige Kontrolle des Serumkalziumspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Burosumab und für mindestens 14 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Burosumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Burosumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Burosumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und kurz darauf bis auf niedrige Konzentrationen zurückgehen. Daher kann ein Risiko kurzzeitig für das gestillte Neugeborene nicht ausgeschlossen werden. Danach kann die Anwendung von Burosumab während der Stillzeit nur bei klinischer Notwendigkeit in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Burosumab auf die Fertilität des Menschen vor. Es wurden keine spezifischen Fertilitätsstudien mit Burosumab an Tieren durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Burosumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Burosumab kann ein Schwindelgefühl auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei pädiatrischen Patienten mit XLH in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abgeschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 214 Wochen beziehen (mit einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Husten (55 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (54 %), Fieber (50 %), Kopfschmerz (48 %), Erbrechen (46 %), Schmerz in einer Extremität (42 %), Zahnschmerz (40 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Diarrhoe (27 %), Übelkeit (21 %), Ausschlag (20 %), Obstipation (12 %) und Zahnschmelz (11 %).

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei erwachsenen Patienten mit XLH oder erwachsenen Patienten mit TIO in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abgeschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 300 Wochen beziehen (mit einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Rückenschmerzen (30 %), Reaktion an der Injektionsstelle (29 %), Kopfschmerz (28 %), Zahninfektion (28 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Muskelkrämpfe (18 %), Restless-Legs-Syndrom (16 %), Schwindelgefühl (16 %) und Obstipation (13 %) (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 (XLH, pädiatrische Patienten) und in Tabelle 2 (XLH und TIO, erwachsene Patienten) aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt, die nach folgender Konvention definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Gemeldete Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren, die in klinischen Studien (N=120) und nach der Markteinführung beobachtet wurden

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Zahnabszess ¹
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Hyperparathyreoidismus ² (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperkalzämie ^{3,4} (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Hyperkalziurie ⁵
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten ⁶
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Sehr häufig	Schwindelgefühl ⁷
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen Übelkeit Diarrhoe Obstipation Zahnkaries
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ⁸
	Häufig	Urtikaria ⁴
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
		Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle ⁹ Fieber

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Untersuchungen	Sehr häufig	Erniedrigtes Vitamin D ¹⁰
	Häufig	Erhöhte Parathormonwerte im Blut (siehe Abschnitt 4.4) ⁴
	Nicht bekannt	Erhöhte Phosphorwerte im Blut ¹¹

¹Zahnabszess beinhaltet: *Zahnabszess, Zahnhinfektion und Zahnschmerzen*

²Hyperparathyreoidismus beinhaltet: *Hyperparathyreoidismus, sekundärer Hyperparathyreoidismus und tertiärer Hyperparathyreoidismus*

³Hyperkalzämie beinhaltet: *Hyperkalzämie und erhöhte Kalziumwerte im Blut*

⁴In klinischen Studien beobachtet, durch Erfahrungen nach der Markteinführung bestätigt

⁵Hyperkalziurie beinhaltet: *Hyperkalziurie und erhöhte Kalziumwerte im Urin*

⁶Husten beinhaltet: *Husten und Husten mit Auswurf*

⁷Schwindelgefühl beinhaltet: *Schwindel und Belastungsschwindel*

⁸Ausschlag beinhaltet: *Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, juckender Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag und pustulöser Ausschlag*

⁹Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltet: *Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Verfärbung der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Hautfleck an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle.*

¹⁰Erniedrigtes Vitamin D beinhaltet: *Vitamin-D-Mangel, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt und Vitamin D erniedrigt.*

¹¹Erhöhte Phosphorwerte im Blut beinhaltet: *Phosphorwerte im Blut erhöht und Hyperphosphatämie*

Tabelle 2: Beobachtete Nebenwirkungen bei Erwachsenen (N=203) mit XLH (N=176) und TIO (N=27) in klinischen Studien und nach der Markteinführung

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Zahnhinfektion ¹
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hyperparathyreoidismus ^{2,3} (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperkalzämie ^{3,4} (siehe Abschnitt 4.4) Hyperkalziurie ^{5,6}
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz ⁷
	Sehr häufig	Schwindelgefühl
	Sehr häufig	Restless-Legs-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag ⁸ Urtikaria ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen
	Sehr häufig	Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle ⁹
Untersuchungen	Sehr häufig	Erniedrigtes Vitamin D ¹⁰
	Häufig	Erhöhte Phosphorwerte im Blut ¹¹ Erhöhte Parathormonwerte im Blut (siehe Abschnitt 4.4) ¹²

¹Zahnhinfektion beinhaltet: *Zahnabszess, Zahnhinfektion und Zahnschmerzen*

²Hyperparathyreoidismus beinhaltet: *Hyperparathyreoidismus, sekundärer Hyperparathyreoidismus und tertiärer Hyperparathyreoidismus*

³Hyperkalzämie beinhaltet: *Hyperkalzämie und erhöhte Kalziumwerte im Blut*

⁴In klinischen Studien bei TLO beobachtet, durch Erfahrungen nach der Markteinführung bestätigt

⁵In klinischen Studien bei XLH beobachtet, durch Erfahrungen nach der Markteinführung bestätigt

⁶Hyperkalziurie beinhaltet: *Hyperkalziurie und erhöhte Kalziumwerte im Urin*

⁷Kopfschmerz beinhaltet: *Kopfschmerz und Missemmpfindungen im Kopf*

⁸Ausschlag beinhaltet: *Ausschlag, papulöser Ausschlag und erythematöser Ausschlag*

⁹Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltet: *Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Hautfleck an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Entzündung an der Injektionsstelle*

¹⁰Erniedrigtes Vitamin D beinhaltet: *Vitamin-D-Mangel, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt und Vitamin D erniedrigt*

¹¹Erhöhte Phosphorwerte im Blut beinhaltet: *Phosphorwerte im Blut erhöht und Hyperphosphatämie*

¹²In klinischen Studien bei XLH und TIO beobachtet, durch Erfahrungen nach der Markteinführung bestätigt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche mit XLH:

An der Injektionsstelle sind lokale Reaktionen (z. B. Urtikaria, Erythem, Ausschlag, Schwellung, Bluterguss, Schmerz, Pruritus und Hämatom im Bereich der Injektionsstelle) aufgetreten. In den pädiatrischen Studien zeigten etwa 54 % der Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, traten innerhalb von 1 Tag nach der Injektion des Arzneimittels auf, hielten meist 1 bis 3 Tage an, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Bei Patienten mit XLH betrug im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle 12 %, sowohl in der Burosumab- als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe (Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem, Ausschlag, Bluterguss, Schmerzen, Pruritus und Hämatom).

Bei Patienten mit TIO betrug die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle 22 % (Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle), wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorging.

Überempfindlichkeit

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle, Ausschlag, Urtikaria, Anschwellen des Gesichts, Dermatitis usw.) wurden bei 39 % der Kinder und Jugendlichen gemeldet, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Alle gemeldeten Reaktionen waren leicht bis mittelschwer.

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Die Überempfindlichkeitsreaktionen waren leicht oder mittelschwer.

Bei den Patienten mit XLH war die Inzidenz potenzieller Überempfindlichkeitsreaktionen im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 bei den mit Burosumab und Placebo behandelten Erwachsenen vergleichbar (6 %).

Bei den Patienten mit TIO lag die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen (Ausschlag, arzneimittelbedingter Ausschlag und Überempfindlichkeit) bei 30 %, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorging.

Erniedrigtes Vitamin D

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Nach Beginn der Burosumab-Behandlung wurde bei etwa 8 % der Kinder und Jugendlichen ein erniedrigter 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel festgestellt, der möglicherweise auf eine verstärkte Umwandlung in aktiviertes 1,25-Dihydroxy-Vitamin D zurückzuführen ist. Eine Supplementierung mit inaktivem Vitamin D konnte die Plasmaspiegel erfolgreich normalisieren.

Hyperphosphatämie

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Von den Patienten mit XLH zeigten im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 9 Patienten (13,2 %) in der Burosumab-Gruppe mindestens einmal hohe Serumphosphatwerte; bei 5 dieser 9 Patienten waren Dosisreduktionen gemäß den Vorgaben im Prüfplan erforderlich. Nach Beginn der Burosumab-Behandlung in der unverblindeten Fortsetzungsphase der Behandlung zeigten 8 Patienten (12,1 %) in der Placebo→Burosumab-Gruppe hohe Serumphosphatspiegel. Vier dieser 8 Patienten benötigten Dosisreduktionen gemäß den Vorgaben im Prüfplan. Bei allen Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien erfüllten, wurde die Dosis um 50 % reduziert. Ein einziger Patient (1 %) benötigte eine zweite Dosisreduktion wegen anhaltender Hyperphosphatämie.

Von den Patienten mit TIO zeigten 11 % der Patienten Hyperphosphatämien, die mittels Dosisreduktion kontrolliert werden konnten, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht.

Restless-Legs-Syndrom

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Von den Patienten mit XLH zeigten im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 etwa 12 % der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Burosumab und 8 % der Patienten in der Placebogruppe eine Verschlechterung des Restless-Legs-Syndroms gegenüber der Ausgangssituation oder ein neu auftretendes Restless-Legs-Syndrom von leichtem bis mittlerem Schweregrad.

Von den Patienten mit TIO zeigten 11 % der Patienten ein Restless-Legs-Syndrom von leichtem bis mittlerem Schweregrad, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht.

Immunogenität

Kinder und Jugendliche mit XLH:

Insgesamt lag die Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Burosumab bei pädiatrischen Patienten, bei denen Burosumab angewendet wurde, bei 10 %, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Die Inzidenz von neutralisierenden ADA bei pädiatrischen Patienten betrug 3 %. Mit diesen Befunden waren keine unerwünschten Ereignisse, kein Wirksamkeitsverlust und keine Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Burosumab verbunden.

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Die Inzidenz von Patienten mit positiven Testergebnissen auf ADA gegen Burosumab in klinischen Studien an Erwachsenen mit XLH oder TIO lag bei 15 %, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht. Keiner dieser Patienten entwickelte neutralisierende ADA. Mit diesen Befunden waren keine unerwünschten Ereignisse, kein Wirksamkeitsverlust und keine Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Burosumab verbunden.

Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten mit TIO

Für pädiatrische Patienten mit TIO liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. In pädiatrischen klinischen Studien an Patienten mit XLH wurde Burosumab in Dosen von bis zu 2,0 mg/kg Körpergewicht bzw. einer Höchstdosis von 90 mg alle zwei Wochen angewendet, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten. In klinischen Studien an Erwachsenen mit XLH wurde Burosumab in Dosen von bis zu 1,0 mg/kg Körpergewicht oder einer maximalen Gesamtdosis von 128 mg alle 4 Wochen angewendet,

ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten. In klinischen Studien an Erwachsenen mit TIO wurden Dosen von bis zu 2,0 mg/kg oder einer maximalen Gesamtdosis von 184 mg alle 4 Wochen angewendet, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, Burosumab abzusetzen und die biochemische Reaktion zu beobachten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisierung, ATC-Code: M05BX05.

Wirkmechanismus

Burosumab ist ein rekombinanter humarer monoklonaler Antikörper (IgG1), der an den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dessen Aktivität hemmt. Durch die Hemmung von FGF23 steigert Burosumab die tubuläre Rückresorption von Phosphat aus der Niere und erhöht die Serumkonzentration von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D.

Klinische Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit XLH

Studie UX023-CL301

In der pädiatrischen Studie UX023-CL301 wurden 61 Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren (56 % weiblich; 44 % männlich, Alter bei der ersten Dosis: mittleres Alter, Standardabweichung (SD, *standard deviation*): 6,3 (3,31) Jahre) randomisiert einer Behandlung mit Burosumab (n=29) oder der Verumkontrolle (n=32; orales Phosphat und aktives Vitamin D) zugewiesen. Bei Eintritt in die Studie mussten alle Patienten über eine Zeitspanne von mindestens 6 Monaten mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D vorbehandelt worden sein. Alle Patienten hatten röntgenologische Nachweise einer Knochenerkrankung aufgrund von XLH (Score für den Schweregrad der Rachitis ≥ 2). Burosumab wurde mit einer Dosis von 0,8 mg/kg alle 2 Wochen begonnen und auf 1,2 mg/kg erhöht, wenn Messungen der Nüchtern-Serumphosphatspiegel zeigten, dass kein ausreichendes Ansprechen erzielt wurde. Die Patienten, die randomisiert der Verumkontrollgruppe zugewiesen wurden, erhielten mehrere tägliche Dosen von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des Schweregrades der Rachitis in Woche 40, bewertet anhand des RGI-C (Radiographic Global Impression of Change)-Scores im Vergleich zwischen der Burosumab-Gruppe und der Gruppe mit Verumkontrolle.

Die RGI-C ist eine relative Bewertungsskala zum Vergleich der Rachitis eines Patienten vor und nach der Behandlung. Dazu wird eine 7 Punkte umfassende Ordinalskala herangezogen, mit der die Veränderungen bei den gleichen Anomalien bewertet werden, die mit dem RSS beurteilt wurden (wie weiter unten beschrieben). Die Scores reichen von -3 (starke Verschlechterung der Rachitis) bis +3 (vollständige Ausheilung der Rachitis).

Der Schweregrad der pädiatrischen Rachitis wurde mithilfe des RSS gemessen. Diese Bewertungsmethode für Röntgenaufnahmen misst den Schweregrad der Ausfransung oder Becherung der Metaphyse und die Beteiligung der Wachstumsfuge. In Studie UX023-CL301 wurde der RSS mithilfe einer vorab festgelegten Skala zugewiesen, welche die spezifischen Anomalien der Handgelenke und Knie erfasste.

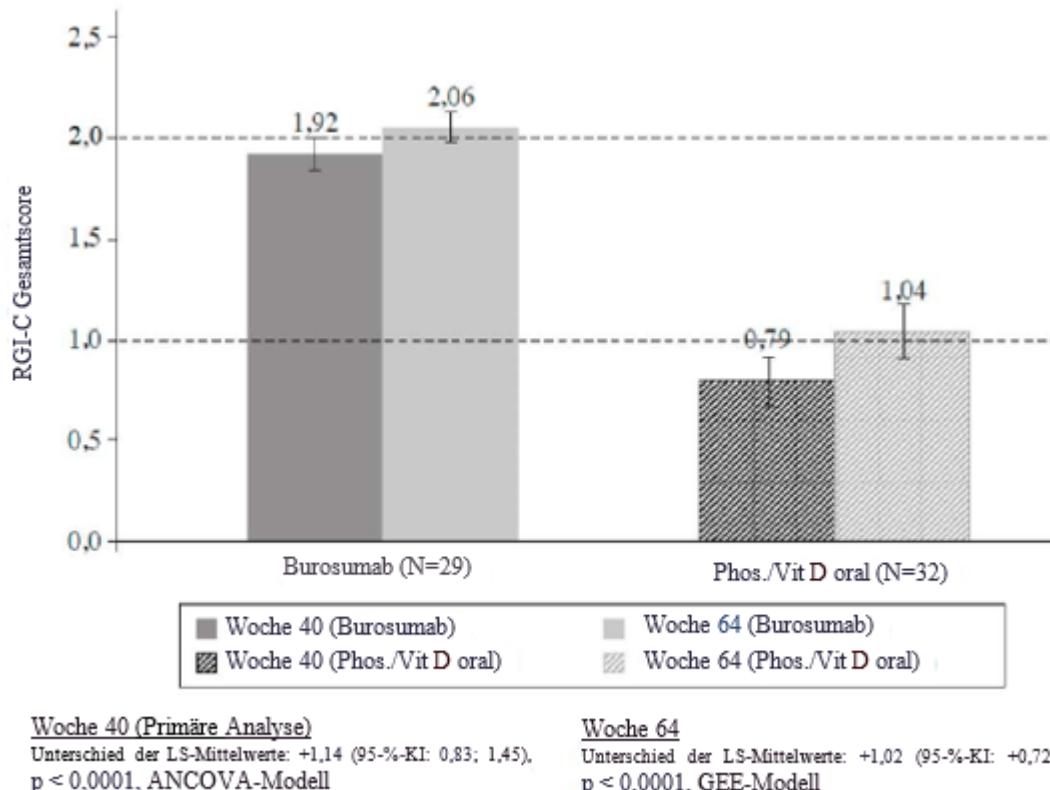
Alle Patienten (n=61) beendeten den 64-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraum. Bei keinem Patienten wurde eine Dosisreduktion vorgenommen und bei 8 (28 %) der mit Burosumab behandelten

Patienten erfolgte eine Dosissteigerung auf 1,2 mg/kg. Es wurden insgesamt 51 Patienten in den Behandlungsverlängerungszeitraum aufgenommen, 26 Patienten in die aktive Kontrolle→Burosumab-Gruppe und 25 Patienten in die Burosumab→Burosumab-Gruppe, und bis zu 124 Wochen mit Burosumab behandelt.

Primäre Wirksamkeitsergebnisse

Unter der Behandlung mit Burosumab wurde in Woche 40 eine umfangreichere Heilung der Rachitis im Vergleich zur Verumkontrolle festgestellt, und diese Wirkung blieb auch in Woche 64 erhalten, wie in Abbildung 1 dargestellt. Diese Ergebnisse blieben bis Woche 88 erhalten (n=21).

Abbildung 1: RGI-C-Gesamtscore (Mittelwert ± SE) – Primärer Wirksamkeitsendpunkt in Woche 40 und 64 (vollständiges Analyseset)



Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt für die Wochen 40 und 64 sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Diese Ergebnisse blieben bis Woche 88 erhalten (n=21).

Tabelle 3: Ergebnisse für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt

Endpunkt	Woche	Verumkontrolle LS-Mittelwert (SE)	Burosumab LS-Mittelwert (SE)	Unterschied (Burosumab – Verumkontrolle)
Deformität der unteren Gliedmaßen; bewertet anhand der RGI-C (GEE-Modell)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95 %-KI: 0,07; 0,72] $p = 0,0162$
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95 %-KI: +0,57; +1,37] $p < 0,0001$
Körpergröße; Z-Score	Ausgangswert	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95 %-KI: 0,01; 0,24] $p = 0,0408$
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95 %-KI: 0,00; 0,29] $p = 0,0490$

Endpunkt	Woche	Verumkontrolle LS-Mittelwert (SE)	Burosumab LS-Mittelwert (SE)	Unterschied (Burosumab – Verumkontrolle)
Rachitis- Schweregrad, RSS- Gesamtscore	Ausgangswert	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95-%-KI: 1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95-%-KI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Serum-ALP (E/l)	Ausgangswert	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95-%-KI: -138; -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95-%-KI: -192; -102] p < 0,0001
Sechs-Minuten- Gehtest (m)	Ausgangswert	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95-%-KI: -0,3; 87] p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95-%-KI: 2; 89] p = 0,0399

a: Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 40 im ANCOVA-Modell.

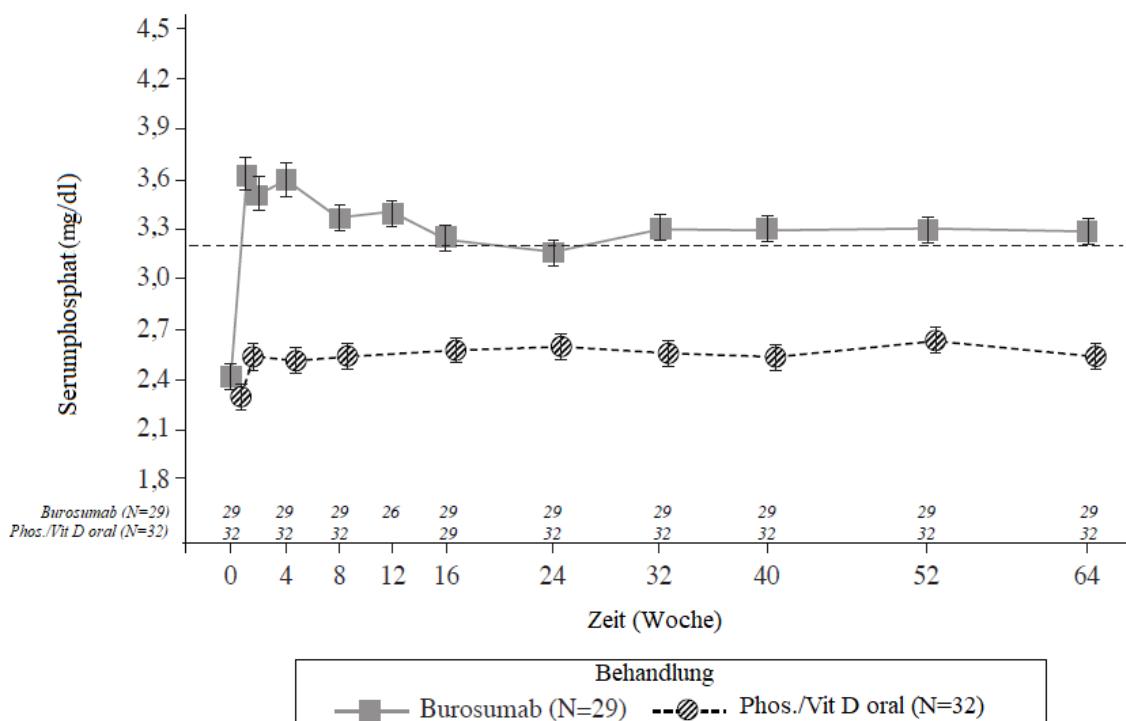
b: Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 64 im GEE-Modell.

Serumphosphat

Bei jedem Besuchstermin der Studie, bei dem die Serumphosphatwerte in beiden Gruppen gemessen wurden, waren die Veränderungen der Serumphosphatwerte gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) in der Burosumab-Gruppe größer als in der Verumkontrollgruppe ($p < 0,0001$; GEE-Modell) (Abbildung 2).

Abbildung 2: Serumphosphatkonzentration und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (mg/dl) (Mittelwert ± SE) nach Behandlungsgruppe (PD-Analyseset)

Hinweis: Die gestrichelte Linie in der Abbildung zeigt die Untergrenze des normalen Serumphosphat-Referenzbereichs, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Während des Behandlungsverlängerungszeitraums (Woche 66 bis Woche 140) blieben die Ergebnisse der verlängerten Behandlung mit Burosumab in beiden Gruppen (Burosumab→Burosumab (n=25) und aktive Kontrolle→Burosumab (n=26)) erhalten.

Studie UX023-CL201

In der pädiatrischen Studie UX023-CL201 wurden 52 Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren (mittleres Alter 8,5 Jahre; Standardabweichung (SD) 1,87) mit XLH anfangs über einen Zeitraum von 64 Wochen behandelt und erhielten alle zwei Wochen (Q2W) oder alle vier Wochen (Q4W) eine Dosis. Daran schlossen sich zwei Verlängerungszeiträume mit Behandlung Q2W bei allen Patienten an. Der erste Zeitraum dauerte bis zu 96 Wochen (insgesamt 160 Wochen) und der zweite Zeitraum für die Sicherheitsanalyse bis zu 56 Wochen.

Bei fast allen Patienten lagen zu Studienbeginn röntgenologische Nachweise einer Rachitis vor und sie waren zuvor über eine mittlere (SD) Zeitspanne von 7 (2,4) Jahren mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten behandelt worden. Diese konventionelle Therapie wurde 2-4 Wochen vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt. Die Burosumab-Dosis wurde an einen Zielwert für den Nüchtern-Serumphosphatwert von 3,50 bis 5,02 mg/dl (1,13 bis 1,62 mmol/l) angepasst. In den ersten 64 Wochen erhielten 26 der 52 Patienten Burosumab Q4W. Ebenfalls 26 der 52 Patienten erhielten Burosumab Q2W in einer Durchschnittsdosis (Min., Max.) von 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) und 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg in Woche 16, 40 bzw. 64 und bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg.

Burosumab erhöhte die Serumphosphat-Konzentration und den TmP/GFR-Quotienten (Quotient aus maximaler tubulärer Rückresorption von Phosphat und glomerulärer Filtrationsrate). In der Patientengruppe mit Burosumab Q2W erhöhte sich die mittlere (SD) Serumphosphat-Konzentration von 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) zu Studienbeginn auf 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) in Woche 40 und blieb bis Woche 64 auf einem Wert von 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Die erhöhten Serumphosphatspiegel blieben bis Woche 160 erhalten (n=52).

Aktivität der alkalischen Phosphatase

Die mittlere (SD) Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase (ALP) im Serum betrug bei Ausgangswerterhebung 459 (105) E/l und sank auf 369 (76) E/l in Woche 64 (-19,6 %; p < 0,0001); die Abnahmen waren in den beiden Dosisgruppen vergleichbar. Insgesamt blieben die erniedrigten ALP-Spiegel bis Woche 160 erhalten.

Der Gehalt an knochenspezifischer alkalischer Phosphatase (BALP) im Serum betrug 165 (52) µg/l [Mittelwert (SD)] bei Ausgangswerterhebung und 115 (31) µg/l in Woche 64 (mittlere Veränderung: -28,5 %); die Abnahmen waren in den beiden Dosisgruppen vergleichbar. Insgesamt blieben die erniedrigten Serum-BALP-Spiegel bis Woche 160 erhalten.

In Studie UX023-CL201 wurde der Schweregrad der pädiatrischen Rachitis mithilfe des RSS bestimmt, wie weiter oben beschrieben. Dieser wurde anhand einer vorgegebenen Skala bewertet, die spezifische Anomalien der Handgelenke und Knie berücksichtigte. Als Ergänzung zur RSS-Bewertung wurde die RGI-C-Bewertungsskala verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Ansprechen der Rachitis bei Kindern von 5-12 Jahren, die in Studie UX023-CL201 mit Burosumab behandelt wurden

Endpunkt	Dauer der Burosumab-Behandlung (Woche)	Effektgröße	
		Q2W (N=26)	Q4W (N=26)
RSS-Gesamtscore Mittelwert (SD) zu Studienbeginn Veränderung des LS Mittelwertes (SE) des Gesamtscores ^a gegenüber dem Ausgangswert (ein reduzierter RSS-Score zeigt eine Besserung des Schweregrades der Rachitis)	40 64	1,92 (1,2) -1,06 (0,100) (p < 0,0001)	1,67 (1,0) -0,73 (0,100) (p < 0,0001)
		-1,00 (0,1) (p < 0,0001)	-0,84 (0,1) (p < 0,0001)
RGI-C-Gesamtscore LS Mittelwert (SE) ^a (positiv weist auf Heilung hin)	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: Schätzungen der LS Mittelwerte und der p-Werte stammen von dem Gleichungsmodell für generalisierte Schätzungen, das den Ausgangs-RSS, Besuchstermine und Behandlungsregime sowie deren Interaktionen berücksichtigt.

Studie UX023-CL205

In der pädiatrischen Studie UX023-CL205 wurde Burosumab an 13 Kindern mit XLH im Alter von 1 bis 4 Jahren (mittleres Alter 2,9 Jahre; SD 1,1) über einen Behandlungszeitraum von 64 Wochen untersucht. Zwölf Patienten wurden während des Verlängerungszeitraums für weitere 96 Wochen mit Burosumab weiterbehandelt, wobei die maximale Behandlungsdauer 160 Wochen betrug. Bei allen Patienten lagen zu Studienbeginn röntgenologische Nachweise einer Rachitis vor und 12 Patienten waren für eine mittlere (SD) Zeitspanne von 16,7 (14,4) Monaten mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten vorbehandelt worden. Diese konventionelle Therapie wurde 2-6 Wochen vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt. Die Patienten erhielten Burosumab in einer Dosis von 0,8 mg/kg alle zwei Wochen.

Die mittlere (SD) Nüchtern-Serumphosphat-Konzentration stieg von 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) zu Studienbeginn auf 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) in Woche 40 an und die erhöhten Spiegel blieben bis Woche 160 erhalten.

Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum

Die mittlere (SD) Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase im Serum betrug 549 (193,8) E/l zu Studienbeginn und sank auf 335 (87,6) E/l in Woche 40 (mittlere Veränderung: -36,3 %). Die Abnahme der Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase im Serum blieb während der Langzeitbehandlung bis Woche 160 erhalten.

Rachitis-Severity-Score (RSS; Score zur Erfassung des Schweregrads der Rachitis)

Der mittlere Gesamt-RSS besserte sich von 2,92 (1,367) zu Studienbeginn auf 1,19 (0,522) in Woche 40; dies entsprach einer Veränderung des angepassten Mittelwerts (SE) gegenüber dem Ausgangswert von -1,73 (0,132) (p < 0,0001). Der RSS blieb bis Woche 64, 112 und 160 erhalten.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C; Radiographischer Gesamteindruck der Veränderung)

Nach 40 Behandlungswochen mit Burosumab betrug der angepasste Mittelwert (SE) des RGI-C-Gesamtscores +2,21 (0,071) bei allen 13 Patienten (p < 0,0001), was eine Heilung der Rachitis belegte. Alle 13 Patienten wurden als RGI-C-Responder gemäß der Definition durch einen RGI-C-Gesamtscore $\geq + 2,0$ eingestuft. Der RGI-C-Gesamtscore blieb bis Woche 64, 112 und 160 erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Burosumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der

Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen mit XLH

Studie UX023-CL303

Studie UX023-CL303 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 134 erwachsenen Patienten mit XLH. Die Studie umfasste eine 24-wöchige placebokontrollierte Behandlungsphase mit einem anschließenden 24-wöchigen unverblindeten Zeitraum, in dem alle Patienten Burosumab erhielten. Orales Phosphat und aktive Vitamin-D-Derivate waren während der Studie nicht erlaubt. Burosumab wurde in einer Dosis von 1 mg/kg alle 4 Wochen verabreicht. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Normalisierung des Serumphosphats über die 24-wöchige Doppelblindphase. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten die schlimmsten Schmerzen, gemessen anhand der BPI-Skala (*Brief Pain Inventory*) sowie Steifheit und physische Funktion, gemessen anhand des WOMAC-Index (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*). Zu den explorativen Endpunkten gehörten Fraktur- und Pseudofrakturheilung, Enthesopathie, 6-Minuten-Gehtest, BPI-Schmerzinterferenz, schlimmste Ermüdung gemäß BFI (*Brief Fatigue Inventory*) und der BFI Global Fatigue Score.

Bei Studieneintritt betrug das Durchschnittsalter der Patienten 40 Jahre (Bereich: 19 bis 66 Jahre) und 35 % waren männlich. 66 Patienten wurden randomisiert der Placebo-Behandlung und 68 der Burosumab-Behandlung zugewiesen. Zu Studienbeginn betrug der mittlere (SD) Serumphosphatwert 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] in der Placebo-Gruppe und 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] in der Burosumab-Gruppe.

Beim primären Wirksamkeitsendpunkt erreichte ein größerer Anteil der mit Burosumab behandelten Patienten bis einschließlich Woche 24 einen mittleren Serumphosphatwert über dem unteren Normalwert (LLN, *lower limit of normal*) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Tabelle 5 und Abbildung 3).

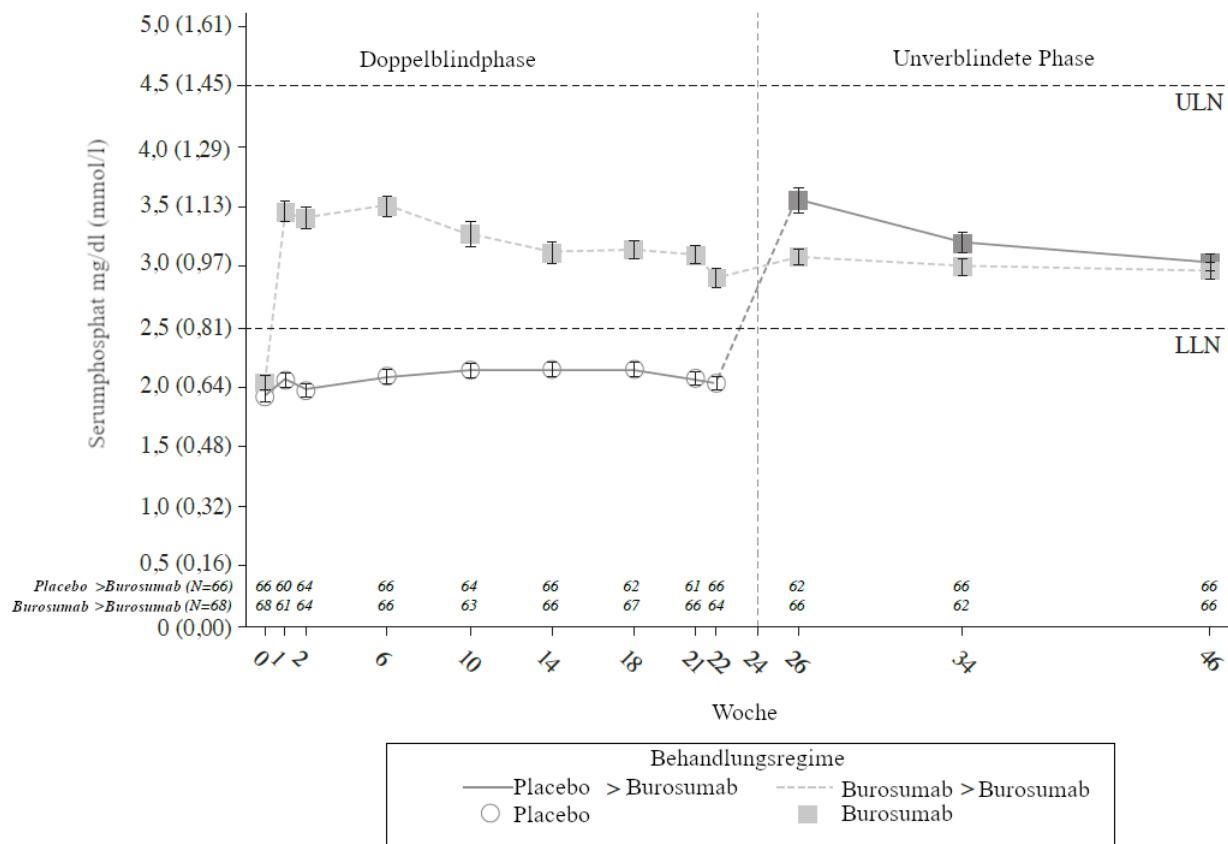
Tabelle 5: Anteil von erwachsenen Patienten, die in der Mitte des Dosisintervalls in Studie UX023-CL303 (Doppelblindphase) durchschnittliche Serumphosphatwerte über dem unteren Normalwert erreichten

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Erreichter durchschnittlicher Serumphosphatwert > LLN in der Mitte der Dosisintervalle bis einschließlich Woche 24 - n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
95 %-KI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-Wert ^a		< 0,0001

Die 95 %-KI wurden nach der Wilson-Score-Methode berechnet.

^a Der p-Wert stammt aus dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test für den Zusammenhang zwischen dem Erreichen des primären Endpunkts und der Behandlungsgruppe, adjustiert um Randomisierungsstratifizierungen.

Abbildung 3: Mittlere (\pm SE) Serumphosphat-Spitzenkonzentrationen (mg/dl [mmol/l])



LLN, unterer Normalwert (lower limit of normal); ULN, oberer Normalwert (upper limit of normal) des Serumphosphat-Referenzbereichs

Patientenberichte bezüglich Schmerzen, physischer Funktion und Steifigkeit

Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 zeigte einen größeren Unterschied für Burosumab als für Placebo bei den von den Patienten berichteten Schmerzen (BPI), der physischen Funktion (WOMAC-Index) und der Steifigkeit (WOMAC-Index). Der mittlere (SE) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Burosumab-Placebo) erreichte in Woche 24 statistische Signifikanz für die Steifigkeit gemäß WOMAC. Die Einzelheiten sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6: Veränderung der Scores für die von den Patienten berichteten Schmerzen, physische Funktion und Steifigkeit vom Ausgangswert bis Woche 24 und Analyse des Unterschieds in Woche 24

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
Schlimmste Schmerzen gemäß BPI^a		
LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95 %-KI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
LS-Mittelwert (SE) für den Unterschied (Burosumab-Placebo)	-0,5 (0,28)	
p-Wert	0,0919 ^c	
Physische Funktion gemäß WOMAC Index^b		
LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95 %-KI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
LS-Mittelwert (SE) für den Unterschied	-4,9 (2,5)	
p-Wert	0,0478 ^c	

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
Steifigkeit gemäß WOMAC Index^b		
LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [95 %-KI]	+0,25 (3,1) [5,89; 6,39]	-7,87 (3,0) [-13,82; -1,91]
LS-Mittelwert (SE) für den Unterschied (Burosumab-Placebo)		-8,12 (3,2)
p-Wert		0,0122
^a Der BPI-Score für die schlimmsten Schmerzen reicht von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen)		
^b Die WOMAC-Index-Domänen physische Funktion und Steifigkeit reichen von 0 (beste Gesundheit) bis 100 (schlechteste Gesundheit)		
^c Nach Hochberg-Anpassung nicht signifikant		

6-Minuten-Gehstest

Dieser Belastungstest wurde bei allen Patienten zu Studienbeginn sowie in Woche 12, 24, 36 und 48 durchgeführt (LS-Mittelwert für den Unterschied in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Burosumab → Placebo; Tabelle 7). Die Verbesserungen setzten sich bis einschließlich Woche 48 fort, wobei die Gehstrecke von 357 m zu Studienbeginn auf 393 m in Woche 48 zunahm. Patienten, die von Placebo zu Burosumab wechselten, erzielten nach 24 Wochen Behandlung ähnliche Verbesserungen.

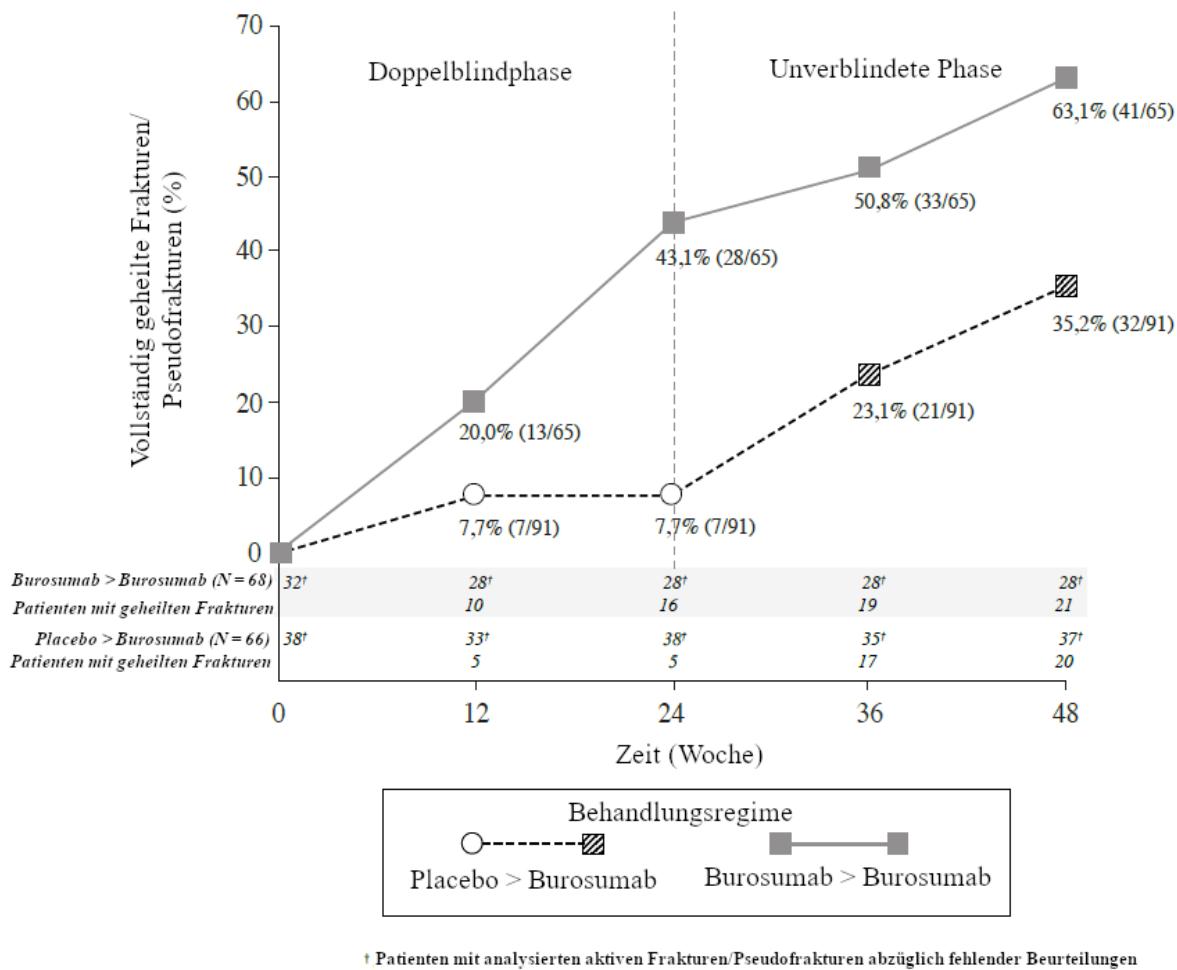
Tabelle 7: 6-Minuten-Gehstrecke (SD) zu Studienbeginn (Ausgangswert) und in Woche 24; Least-Square-Mittelwert für den Unterschied (SE)

6-Minuten-Gehstest, Mittelwert (SD)	Placebo	Burosumab
Ausgangswert	367 (103)	357 (109)
Woche 24	369 (103)	382 (108)
LS-Mittelwert für den Unterschied Burosumab-Placebo (SE)		20 (7,7)

Radiographische Auswertung von Frakturen und Pseudofrakturen

In Studie UX023-CL303 wurde zu Studienbeginn eine Skelettuntersuchung durchgeführt, um Osteomalazie-bedingte Frakturen und Pseudofrakturen zu identifizieren. Zu Beginn der Studie hatten 52 % (70/134) der Patienten entweder aktive Frakturen (12 %, 16/134) oder aktive Pseudofrakturen (47 %, 63/134). Nach der Burosumab-Behandlung zeigten mehr Patienten eine Heilung der Frakturen und Pseudofrakturen als in der Placebo-Gruppe (Abbildung 4). Während des placebokontrollierten Behandlungszeitraums bis Woche 24 traten bei 68 Patienten, die Burosumab erhielten, insgesamt 6 neue Frakturen oder Pseudofrakturen auf, verglichen mit 8 neuen Anomalien bei 66 Patienten, die Placebo erhielten. Von den neuen Frakturen, die vor Woche 48 entstanden, waren die meisten (10/18) am Ende der Studie geheilt oder teilweise geheilt.

Abbildung 4: Prozentualer Anteil geheilter aktiver Frakturen und Pseudofrakturen in Studie UX023-CL303



Zu Studienbeginn betrug die mittlere (SD) Gesamtbelastung durch Fersenenthesopathien (Summe superiorer und inferiorer Fersensporne) 5,64 (3,12) cm in der Burosumab-Gruppe und 5,54 (3,1) cm in der Placebo-Gruppe. In Woche 24 betrug die mittlere (SD) Gesamtbelastung durch Fersenenthesopathien 5,90 (3,56) cm in der Burosumab→Burosumab Gruppe und 4,07 (2,38) cm in der Placebo→Burosumab Gruppe.

Bei den explorativen Endpunkten BPI-Schmerzinterferenz, BFI schlimmste Müdigkeit und BFI Global Fatigue Score wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Knochenhistomorphometrie bei Erwachsenen

Studie UX023-CL304

Bei Studie UX023-CL304 handelt es sich um eine 48-wöchige, offene, einarmige Studie an erwachsenen XLH-Patienten zur Beurteilung der Wirkungen von Burosumab auf die Besserung der Osteomalazie, die durch histologische und histomorphometrische Auswertungen von Beckenkammknochenbiopsien gemessen wurde. Die Patienten erhielten alle 4 Wochen 1,0 mg/kg Burosumab. Orales Phosphat und aktive Vitamin-D-Derivate waren während der Studie nicht erlaubt.

In die Studie wurden 14 Patienten aufgenommen und bei Studienbeginn betrug das Durchschnittsalter der Patienten 40 Jahre (Bereich 25 bis 52 Jahre), 43 % waren männlich. Nach 48-wöchiger Behandlung im Rahmen von Studie UX023-CL304 standen von 11 Patienten paarige Biopsien zur Verfügung. Eine Heilung der Osteomalazie wurde bei allen zehn auswertbaren Patienten beobachtet, was durch eine Abnahme des Osteoidvolumens/Knochenvolumens (OV/BV) von einem mittleren

(SD) Score von 26,1 % (12,4) zu Studienbeginn auf 11,9 % (6,6) nachgewiesen wurde. Die Osteoiddicke (O.Th) nahm bei 11 auswertbaren Patienten von einem Mittelwert (SD) von 17,2 (4,1) Mikrometern auf 11,6 (3,1) Mikrometer ab.

Klinische Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit tumorinduzierter Osteomalazie

Burosumab wurde in zwei einarmigen unverblindeten klinischen Studien untersucht, die insgesamt 27 erwachsene Patienten mit TIO einschlossen. Orales Phosphat und aktive Vitamin-D-Derivate wurden zwischen 2 und 10 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Burosumab abgesetzt. Die Patienten erhielten Burosumab in einer gewichtsabhängigen Anfangsdosis von 0,3 mg/kg alle 4 Wochen, um einen Nüchtern-Serumphosphatwert von 2,5 bis 4,0 mg/dl [0,81 bis 1,29 mmol/l] zu erreichen.

An der Studie UX023T-CL201 nahmen 14 erwachsene Patienten mit bestätigter Diagnose einer FGF23-bedingten Hypophosphatämie teil, die durch einen zugrunde liegenden Tumor hervorgerufen wurde, welcher sich nicht operativ entfernen ließ oder nicht lokalisiert werden konnte. Acht Patienten waren männlich, und die Altersspanne aller Patienten reichte von 33 bis 68 Jahre (Median 59,5 Jahre). Die mittlere (SD) Dosis von Burosumab betrug 0,83 (0,41) mg/kg in Woche 20, 0,87 (0,49) mg/kg in Woche 48, 0,77 (0,52) mg/kg in Woche 96 und 0,67 (0,54) mg/kg in Woche 144.

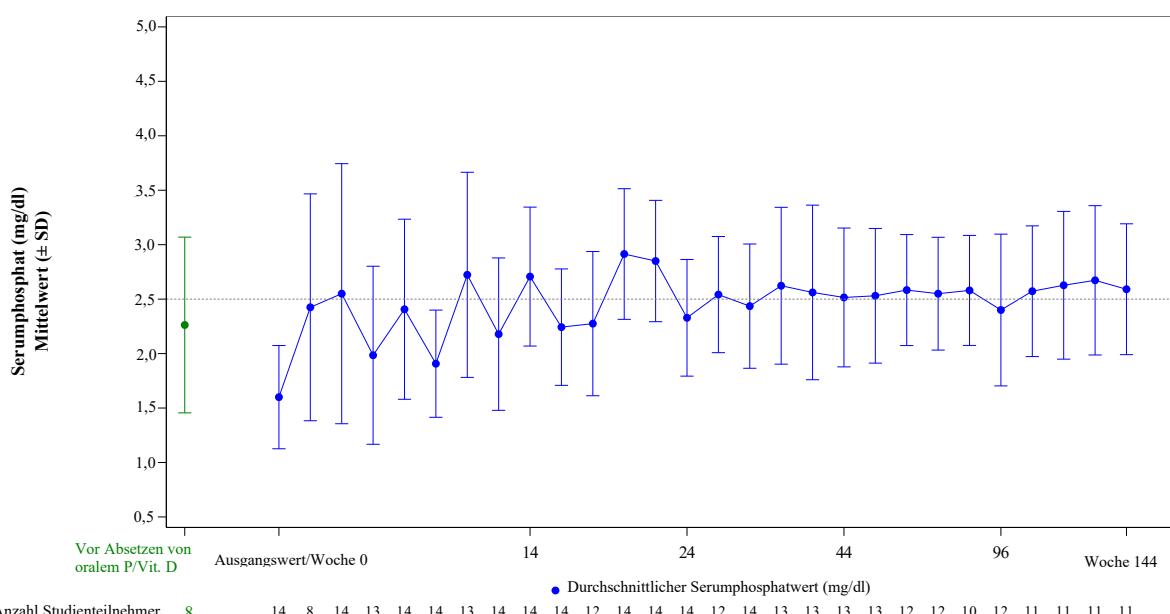
In die Studie KRN23-002 wurden 13 erwachsene Patienten aus Japan und Südkorea mit bestätigter TIO-Diagnose aufgenommen. Sechs Patienten waren männlich, und die Altersspanne aller Patienten reichte von 41 bis 73 Jahre (Median 58,0 Jahre). Die mittlere (SD) Dosis von Burosumab betrug 0,91 (0,59) mg/kg in Woche 48 und 0,96 (0,70) mg/kg in Woche 88.

Serumphosphat

In beiden Studien erhöhte Burosumab die mittleren Serumphosphatwerte, die während des gesamten Studienzeitraums stabil blieben, wie es in den Abbildungen 5 und 6 gezeigt ist.

Abbildung 5: Studie UX023T-CL201 Serumphosphat-Konzentration (mg/dl) (Mittelwert ± SD)

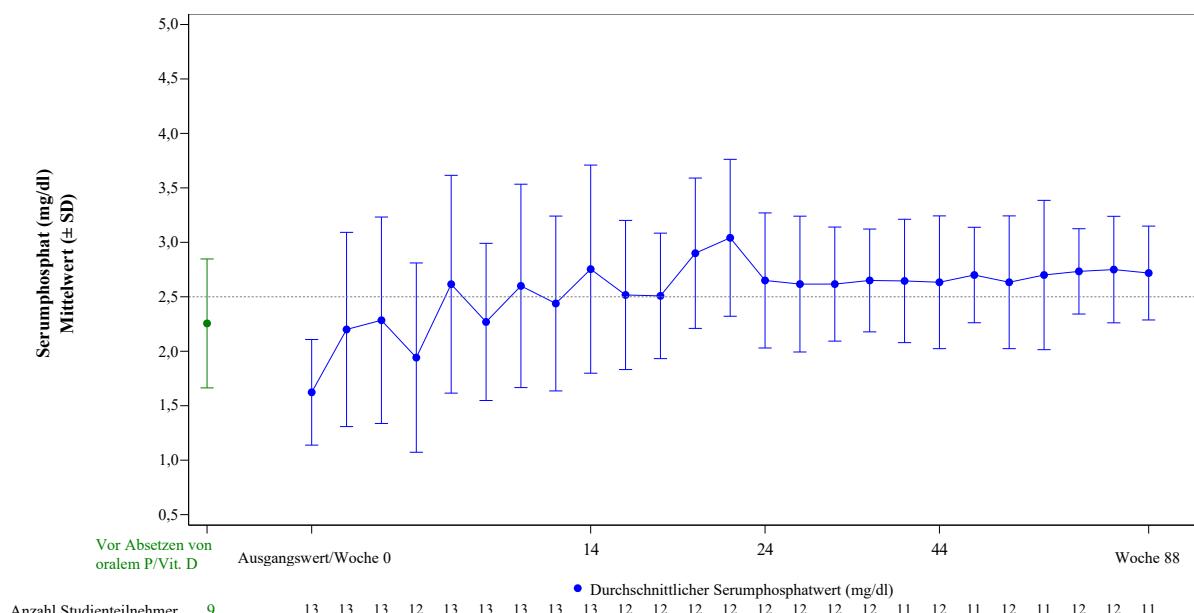
Hinweis: Die gestrichelte Linie in der Abbildung zeigt die Untergrenze des Serumphosphat-Referenzbereichs, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Vor dem Absetzen von oralem Phosphat/Vitamin D; diese Werte wurden vor Aufnahme in die Studie gemessen.

Abbildung 6: Studie KRN23-002 Serumphosphat-Konzentration (mg/dl) (Mittelwert ± SD)

Hinweis: Die gestrichelte Linie in der Abbildung zeigt die Untergrenze des Serumphosphat-Referenzbereichs, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Vor dem Absetzen von oralem Phosphat/Vitamin D; diese Werte wurden vor Aufnahme in die Studie gemessen.

In der Studie UX023T-CL201 stieg das Verhältnis von TmP/GFR bei diesen Patienten von einem Mittelwert (SD) von 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] bei Studienbeginn auf 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] in Woche 48 und blieb bis einschließlich Woche 144 stabil. In der Studie KRN23-002 stieg das Verhältnis von TmP/GFR von einem Mittelwert (SD) von 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] bei Studienbeginn auf 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] in Woche 48.

Knochen-Histomorphometrie

In der Studie UX023T-CL201 wurden bei 11 Patienten gepaarte Knochenbiopsien entnommen; die Veränderungen wurden nach 48 Behandlungswochen bewertet. Die histomorphologischen Parameter sind in Tabelle 8 als Gruppenmittelwerte zu Studienbeginn und in Woche 48 dargestellt, gefolgt von den Mittelwerten der relativen Veränderungen der einzelnen Messungen.

Tabelle 8: Veränderungen der histomorphologischen Parameter in Studie UX023T-CL201

Parameter	Gruppen-Mittelwert (SD)		Prozentuale Veränderung der Gruppen-Mittelwerte
	Ausgangswert	Woche 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

Röntgenologische Auswertung

Mit ^{99m}Technetium markierte Ganzkörper-Knochenscans und Röntgenuntersuchungen des Skeletts wurden zu Behandlungsbeginn und nach der Behandlung bis Woche 144 durchgeführt, um die Anzahl der Frakturen und Pseudofrakturen zu ermitteln. Sowohl bei den Knochenscans als auch bei den Röntgenaufnahmen wurde ein Rückgang der Frakturen und Pseudofrakturen beobachtet.

Pädiatrische Patienten mit TIO

Es gibt keine klinischen Studien mit Burosumab bei pädiatrischen TIO-Patienten jedweden Alters. Die Dosierung von Burosumab bei pädiatrischen TIO-Patienten wurde anhand pharmakokinetischer Modelle und Simulationen ermittelt (siehe Abschnitt 5.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Burosumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von tumorinduzierter Osteomalazie gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Burosumab wird von subkutanen Injektionsstellen nahezu vollständig in den Blutkreislauf resorbiert. Nach subkutaner Anwendung liegt die mediane Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen (T_{max}) von Burosumab bei ungefähr 7 - 13 Tagen. Die Spitzenserumkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Burosumab im Serum ist über den Dosisbereich von 0,1-2,0 mg/kg Körpergewicht dosisproportional.

Verteilung

Bei XLH-Patienten entspricht das beobachtete Verteilungsvolumen von Burosumab ungefähr dem Plasmavolumen, was auf eine begrenzte extravaskuläre Verteilung hindeutet.

Biotransformation

Als natives Immunglobulin besteht Burosumab ausschließlich aus Aminosäuren und Kohlenhydraten und wird wahrscheinlich nicht über den Leberstoffwechsel eliminiert. Es ist davon auszugehen, dass Metabolisierung und Ausscheidung auf den Wegen der Immunglobulin-Clearance erfolgen und zum Abbau zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren führen.

Elimination

Aufgrund der Molekülgröße ist nicht zu erwarten, dass Burosumab direkt ausgeschieden wird. Die Clearance von Burosumab ist abhängig vom Körpergewicht und liegt bei schätzungsweise 0,290 l/Tag bei einem typischen Erwachsenen (70 kg) und bei 0,136 l/Tag bei einem pädiatrischen Patienten mit XLH (30 kg), wobei die entsprechende Dispositions-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Serum bei etwa 16 bis 19 Tagen liegt. Basierend auf den $t_{1/2}$ -Schätzungen beträgt die geschätzte Zeit bis zum Erreichen des Steady-state-Plateaus der Exposition etwa 67 Tage. Nach Anwendung mehrerer Dosen bei pädiatrischen Patienten erreichen die beobachteten Tiefstkonzentrationen im Serum 8 Wochen nach Behandlungsbeginn ein Plateau.

Linearität/Nicht-Linearität

Burosumab zeigt eine zeitinvariante, dosislineare Pharmakokinetik über den subkutanen Dosisbereich von 0,1 bis 2,0 mg/kg.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei subkutaner Anwendung bei Patienten mit XLH und TIO ist ein direkter pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang zwischen den Burosumab-Serumkonzentrationen und den Anstiegen der Serumphosphat-Konzentration zu beobachten, der durch ein E_{max}/EC_{50} -Modell gut dargestellt wird. Die Burosumab- und Phosphat-Serumkonzentrationen sowie TmP/GFR stiegen und sanken parallel und erreichten Höchstkonzentrationen zu etwa dem gleichen Zeitpunkt nach jeder Dosis, was auf einen direkten pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Zusammenhang hindeutet. Die AUC für die Veränderung von Serumphosphat, TmP/GFR und $1,25(OH)_2D$ gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert stiegen mit einer ansteigenden Burosumab-AUC linear an.

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei Kindern und Jugendlichen

In Bezug auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik bei Kindern und Jugendlichen wurde kein signifikanter Unterschied zur Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei Erwachsenen festgestellt. Clearance und Verteilungsvolumen von Burosumab sind vom Körpergewicht abhängig.

Kinder und Jugendliche mit TIO

Die Anfangsdosis von Burosumab für Kinder und Jugendliche mit TIO basiert auf Populations-PK/PD-Modellen und -Simulationen, die darauf hindeuten, dass eine Anfangsdosis von 0,4 mg/kg alle 2 Wochen für Kinder im Alter von 1 - 12 Jahren und von 0,3 mg/kg alle 2 Wochen für Jugendliche im Alter von 13 - 17 Jahren bei einem Teil der pädiatrischen TIO-Patienten zu normalen Serumphosphatwerten führt. Diese können bis zu einem Maximum von 2,0 mg/kg alle 2 Wochen (die höchste simulierte Dosis) titriert werden.

Besondere Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen mit Daten von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit XLH sowie von erwachsenen Patienten mit TIO zeigten, dass Alter, Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Ausgangswert des Serumalbuminspiegels, die Ausgangswerte der Serumspiegel von alkalischem Phosphat und Alanin-Aminotransferase sowie die Ausgangswerte für die Kreatinin-Clearance $\geq 49,9$ ml/min keine aussagekräftigen Prädiktoren für die Pharmakokinetik von Burosumab waren. Basierend auf der Populations-PK-Analyse waren die PK-Eigenschaften von Burosumab bei XLH- und TIO-Patienten ähnlich.

Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Serumphosphat- und -kalziumspiegel

Die Wirkung von Burosumab auf den Serumphosphat- und Kalziumspiegel nach Nahrungsaufnahme wurde in zwei Teilstudien (Studie UX023-CL301 und UX023-CL303) an 13 pädiatrischen Patienten (Alter > 3 Jahre) und 26 erwachsenen Patienten (Alter 24 – 65 Jahre) untersucht. Serumphosphat- und -kalziumspiegel wurden am Ende des Behandlungsintervalls bei pädiatrischen Patienten und in der Mitte des Behandlungsintervalls bei Erwachsenen gemessen. Die Blutproben wurden nach einer Nüchternperiode und nochmals 1 – 2 Stunden nach einer standardisierten Mahlzeit entnommen.

Die Behandlung mit Burosumab führte bei keinem der pädiatrischen oder erwachsenen Patienten in den Teilstudien zu postprandialen Abweichungen über die altersangepassten Obergrenzen des Normalwerts für Serumphosphat oder Serumkalzium hinaus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien an gesunden Tieren wurden nach Expositionen, die zu Serumphosphatkonzentrationen über den Normalwerten führten, unerwünschte Wirkungen beobachtet. Diese Wirkungen stimmten mit einer übersteigerten Reaktion auf die Hemmung normaler FGF23-Spiegel überein, die zu einem supraphysiologischen Anstieg des Serumphosphats über den oberen Normalwert hinaus führten.

Studien an Kaninchen und erwachsenen sowie juvenilen Makakenaffen zeigten dosisabhängige Anstiege von Serumphosphat und $1,25$ (OH) $_2$ D, welche die pharmakologischen Wirkungen von Burosumab bei diesen Tierspezies bestätigten. Bei gesunden Tieren wurde nach Burosumab-Dosen, die zu Serumphosphatkonzentrationen über ca. 8 mg/dl (2,6 mmol/l) bei den Tieren führten, ektopische Mineralisierungen in verschiedenen Geweben und Organen (z. B. Niere, Herz, Lunge und Aorta) und in manchen Fällen damit assoziierte Sekundärerkrankungen (z. B. Nephrokalzinose) infolge von Hyperphosphatämie beobachtet. In einem murinen XLH-Modell wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von ektopischen Mineralisierungen bei äquivalenten Serumphosphatspiegeln beobachtet, was darauf schließen lässt, dass das Risiko für Mineralisierungen in Gegenwart einer übermäßig großen Menge an FGF23 geringer ist.

Die bei erwachsenen und juvenilen Affen beobachteten Knochenveränderungen bestanden in Veränderungen von Knochenstoffwechselmarkern, Zunahmen der Kortikalsdicke und -dichte sowie einer Zunahme der Gesamtknochendichte und Verdickung der Röhrenknochen. Diese Veränderungen waren eine Folge der über den Normalwert hinaus erhöhten Serumphosphatspiegel, die bei den untersuchten Dosen zu einer Beschleunigung des Knochenumsatzes und auch zu periostaler Hyperostose sowie einer Abnahme der Knochenfestigkeit bei erwachsenen Tieren, jedoch nicht bei juvenilen Tieren führten. Burosumab begünstigte keine abnormale Knochenentwicklung, da bei juvenilen Tieren keine Veränderungen der Femurlänge oder Knochenfestigkeit festzustellen waren. Die Knochenveränderungen waren mit der Pharmakologie von Burosumab und der Rolle, die Phosphat für die Knochenmineralisierung, den Knochenstoffwechsel und den Knochenumsatz spielt, vereinbar.

In Studien zur Toxikologie nach mehrmaliger Anwendung mit einer Dauer von bis zu 40 Wochen an Makakenaffen wurde bei männlichen Affen eine Mineralisierung des Rete testis/der Samenkanälchen beobachtet. Bei der Analyse der Samenflüssigkeit wurden jedoch keine Veränderungen festgestellt. In diesen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane der weiblichen Tiere beobachtet.

In den an trächtigen Makakenaffen durchgeföhrten Studien zur Fortpflanzungs- und Entwicklungstoxizität wurde bei trächtigen Weibchen, die mit 30 mg/kg Burosumab behandelt worden waren, eine moderate Mineralisierung der Plazenta beobachtet, die bei Tieren mit Serumphosphatkonzentrationen von über ca. 8 mg/dl (2,6 mmol/l) auftraten. Nach Dosen von $\geq 0,3$ mg/kg, die einer Burosumab-Exposition vom $\geq 0,875$ - bis 1,39-Fachen der erwarteten klinischen Exposition entsprachen, wurden eine Verkürzung der Trächtigkeitsdauer und eine damit verbundene erhöhte Inzidenz von vorzeitigen Würfen bei trächtigen Affenweibchen beobachtet. Burosumab wurde im Serum von Feten nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass Burosumab die Plazentaschranke passiert und auf den Fetus übergeht. Es gab keine Anzeichen für teratogene Wirkungen. Bei Feten oder bei den Nachkommen wurde keine ektopische Mineralisierung beobachtet und Burosumab hatte keinen Einfluss auf das prä- und postnatale Wachstum oder die Überlebensfähigkeit der Nachkommen.

In präklinischen Studien an gesunden Tieren wurden nach der Anwendung von Burosumab in Dosen, die zu Serumphosphatkonzentrationen über 8 mg/dl (2,6 mmol/l) führten, ektopische Mineralisierungen beobachtet, die am häufigsten die Niere betrafen. In klinischen Studien an XLH-Patienten, die eine Behandlung mit Burosumab zur Normalisierung der Phosphatspiegel erhielten, wurden weder eine neu aufgetretene Nephrokalzinose oder eine klinisch bedeutsame Verschlechterung einer bestehenden Nephrokalzinose noch eine ektopische Mineralisierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
D-Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80 (E 433)
L-Methionin
Salzsäure, 10 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

CRYSVITA Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 48 Stunden bei 25° C nachgewiesen, wenn das Arzneimittel vor Licht geschützt ist.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen

Durchstechflasche aus Klarglas mit Butylgummi-Stopfen und Aluminiumversiegelung.

Packungsgröße: eine Durchstechflasche.

CRYSVITA Injektionslösung in einer Fertigspritze

Spritze aus Klarglas Typ I mit integrierter Edelstahlnadel. Die Spritze ist mit einer steifen Polypropylen-Elastomer-Nadelschutzkappe verschlossen und hat einen Kolbenstopper aus Fluorpolymer-beschichtetem Bromobutyl-Gummi.

Die verschiedenen Dosisstärken des Arzneimittels sind an den unterschiedlichen Farben des Kolbenstabes zu erkennen:

10 mg (blau), 20 mg (rot) und 30 mg (grün).

Packungsgrößen: eine Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Durchstechflasche vor der Anwendung nicht schütteln.

Vor der Anwendung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Flüssigkeit sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb sein. Ist die Lösung trüb, verfärbt oder enthält sie Partikel, darf sie nicht verwendet werden.

Nach der Entnahme der Durchstechflasche aus dem Kühlschrank muss vor der Injektion von Burosumab 30 Minuten gewartet werden, bis die Durchstechflasche Raumtemperatur erreicht hat.

Burosumab muss unter aseptischer Vorgehensweise und mithilfe steriler Einweg-Spritzen und -Injektionsnadeln angewendet werden.

CRYSVITA Injektionslösung in einer Fertigspritze

Vor der Anwendung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Flüssigkeit sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb sein. Ist die Lösung trüb, verfärbt oder enthält sie Partikel, darf sie nicht verwendet werden.

Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank muss vor der Injektion von Burosumab 45 Minuten gewartet werden, bis die Fertigspritze Raumtemperatur erreicht hat.

Eine ausführliche Anleitung für die subkutane Anwendung von Burosumab in einer Fertigspritze ist am Ende der Packungsbeilage zu finden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGNUMMERN

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**10 mg UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung
Burosumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol (E 420), Polysorbat 80 (E 433), L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Vor der Anwendung nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CRYSVITA 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

10 mg DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung
Burosomab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**20 mg UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung
Burosumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol (E 420), Polysorbat 80 (E 433), L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Vor der Anwendung nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CRYSVITA 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

20 mg DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung
Burosumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**30 mg UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung
Burosumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol (E 420), Polysorbat 80 (E 433), L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Vor der Anwendung nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CRYSVITA 30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

30 mg DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung
Burosomab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR 10 mg FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Burosumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 10 mg Burosumab in 0,33 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol (E 420), Polysorbat 80 (E 433), L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Vor der Anwendung nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CRYSVITA 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**10 mg FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung
Burosumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,33 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR 20 mg FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Burosumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 20 mg Burosumab in 0,67 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol (E 420), Polysorbat 80 (E 433), L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Vor der Anwendung nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CRYSVITA 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

20 mg FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung

Burosumab

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,67 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR 30 mg FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Burosumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol (E 420), Polysorbat 80 (E 433), L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Vor der Anwendung nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CRYSVITA 30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**30 mg FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung
Burosumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung CRYSVITA 20 mg Injektionslösung CRYSVITA 30 mg Injektionslösung

Burosumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CRYSVITA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CRYSVITA beachten?
3. Wie ist CRYSVITA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CRYSVITA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CRYSVITA und wofür wird es angewendet?

Was ist CRYSVITA?

CRYSVITA enthält den Wirkstoff Burosumab. Dies ist ein Arzneimittel, das als humaner monoklonaler Antikörper bezeichnet wird.

Wofür wird CRYSVITA angewendet?

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH). Es wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1–17 Jahren, und bei Erwachsenen angewendet.

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der tumorinduzierten Osteomalazie (TIO), bei der die Erkrankung durch einen Tumor hervorgerufen wird, der operativ nicht erfolgreich entfernt oder nicht lokalisiert werden kann. Es wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1–17 Jahren und bei Erwachsenen angewendet.

Was ist eine X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)?

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine Erbkrankheit.

- Menschen mit XLH haben erhöhte Spiegel eines Hormons, das als Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bezeichnet wird.
- FGF23 senkt die Phosphatmenge im Blut.
- Der niedrige Phosphatspiegel kann dazu führen, dass:
 - Knochen nicht hart genug werden und bei Kindern und Jugendlichen nicht richtig wachsen können;
 - Schmerzen und Steifigkeit in Knochen und Gelenken auftreten.

Was ist eine tumorinduzierte Osteomalazie (TIO)?

- Menschen mit TIO weisen höhere Werte eines Hormons namens FGF23 auf, das von bestimmten Tumorarten gebildet wird.

- FGF23 senkt die Phosphatmenge im Blut.
- Der niedrige Phosphatspiegel kann zu Knochenerweichung, Muskelschwäche, Müdigkeit, Knochenschmerzen und Knochenbrüchen führen.

Wie wirkt CRYSVITA?

CRYSVITA bindet an das im Blut vorkommende Hormon FGF23 und hemmt dadurch dessen Aktivität, sodass die Phosphatspiegel im Blut wieder auf ein normales Niveau ansteigen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CRYSVITA beachten?

CRYSVITA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Burosumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Phosphatergänzungsmittel oder bestimmte Vitamin-D-Ergänzungsmittel (die sogenanntes aktives Vitamin D, z. B. Calcitriol, enthalten) einnehmen.
- wenn Sie bereits einen hohen Phosphatspiegel im Blut haben („Hyperphosphatämie“).
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung oder an Nierenversagen leiden.

Allergische Reaktionen

Brechen Sie die Behandlung mit CRYSVITA ab und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, denn sie können Anzeichen für eine allergische Reaktion sein:

- Ausschlag und Jucken am ganzen Körper
- Starke Schwellung der Augenlider, des Mundes oder der Lippen (Angioödem)
- Kurzatmigkeit
- Schneller Herzschlag
- Schweißausbrüche.

CRYSVITA darf nicht angewendet werden, wenn eine der oben genannten Situationen auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor CRYSVITA bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Hautreaktionen

An der Injektionsstelle können Hautreaktionen auftreten, weitere Informationen siehe Abschnitt 4. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn schwere Reaktionen auftreten.

Untersuchungen und Kontrollen

Ihr Arzt wird vor und während Ihrer Behandlung die Phosphat- und Kalziumspiegel in Ihrem Blut und Urin kontrollieren und gegebenenfalls auch eine Ultraschalluntersuchung der Niere durchführen, um das Risiko für eine Hyperphosphatämie (zu viel Phosphat im Blut), eine Hyperkalzämie (zu viel Kalzium im Blut) und eine ektopische Mineralisierung (Anreicherung von Kalzium im Gewebe wie z. B. in den Nieren) zu senken. Ihr Serumphormonspiegel wird ebenfalls vor und während der Behandlung kontrolliert, um das Risiko eines Hyperparathyreoidismus (zu viel Parathormon im Blut) zu senken.

Kinder unter 1 Jahr

CRYSVITA darf bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden, weil die Sicherheit und die Wirkungen dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden sind.

Aufzeichnungen führen

Wenn Sie sich selbst oder Ihrem Kind eine Injektion geben, notieren Sie bitte das Datum der Injektion, den Namen des Arzneimittels und die Chargennummer (auf der Verpackung nach „Ch.-B.“ angegeben) und bewahren Sie diese Informationen an einem sicheren Ort auf. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung von CRYSVITA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden/einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel angewendet/eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden/einzunehmen.

Wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen, darf CRYSVITA nicht angewendet werden, und Sie müssen Ihren Arzt darüber informieren:

- Phosphatergänzungsmittel
- Bestimmte Vitamin-D-Ergänzungsmittel (die sogenanntes aktives Vitamin D, z. B. Calcitriol, enthalten). Es gibt einige Vitamin-D-Ergänzungsmittel, die Sie weiterhin einnehmen oder mit deren Anwendung Sie beginnen können. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche das sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CRYSVITA anwenden:

- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die genauso im Körper wirken wie Kalzium (so genannte „Kalzimimetika“). Ihr Arzt wird Ihren Kalziumspiegel möglicherweise genauer überwachen.
- wenn Sie an einer TIO leiden und bei Ihnen eine Behandlung des zugrunde liegenden Tumors vorgesehen ist (d. h. eine Strahlentherapie oder eine Operation). In diesem Fall wird die Behandlung mit CRYSVITA erst beginnen, wenn die Behandlung des zugrunde liegenden Tumors beendet ist, und wenn Sie zu niedrige Serumphosphatkonzentrationen haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihren Nebenschilddrüsen haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Das ist erforderlich, weil nicht bekannt ist, ob CRYSVITA einen Einfluss auf das Baby hat.

CRYSVITA wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit CRYSVITA und für mindestens 14 Wochen nach Ihrer letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

Es ist bekannt, dass monoklonale Antikörper wie CRYSVITA in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen. Nach dieser ersten Phase kann CRYSVITA jedoch angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anwendung von CRYSVITA während der Stillzeit, um zu entscheiden, ob Sie das Stillen beenden oder auf die Anwendung von CRYSVITA verzichten sollten.

Verkehrstüchtigkeit, Radfahren und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der Einnahme von CRYSVITA kann es bei Ihnen oder Ihrem Kind zu Schwindelgefühl kommen. Wenn dies der Fall ist, kann es gefährlich sein, Auto zu fahren, Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen, Fahrrad zu fahren, zu reiten oder auf Bäume zu klettern.

CRYSVITA enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Durchstechflasche; dies entspricht 45,91 mg/ml. Sorbit ist eine Fruktosequelle. Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie (oder Ihr Kind) eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern haben, oder wenn bei Ihnen (oder Ihrem Kind) eine hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) diagnostiziert wurde, eine seltene genetische Erkrankung, bei der die betroffene Person Fruktose (Fruchtzucker) nicht abbauen kann, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel anwenden oder erhalten.

CRYSVITA enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 je Durchstechflasche; dies entspricht 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind Allergien bekannt sind.

3. Wie ist CRYSVITA anzuwenden?

CRYSVITA soll Ihnen als Injektion unter die Haut (subkutane Anwendung) in den Oberarm, Bauch, das Gesäß oder den Oberschenkel gegeben werden. Dieses Arzneimittel wird Ihnen oder Ihrem Kind von medizinischem Fachpersonal gegeben. Alternativ kann Ihr Arzt Ihnen empfehlen, sich die Injektion selbst zu geben bzw. sie bei Ihrem Kind selbst anzuwenden. Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie dies gemacht wird. Die erste Selbstinjektion nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung sollte im Beisein von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Ausführliche „Hinweise zur Anwendung“ finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage. Befolgen Sie diese Anweisungen stets sorgfältig, wenn Sie sich selbst oder Ihrem Kind eine Injektion mit CRYSVITA geben.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder dem Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder beim Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel CRYSVITA werden Sie benötigen?

Die Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt wird die für Sie richtige Dosis festlegen.

Dosis für XLH und TIO

Ihre CRYSVITA-Dosis muss Ihnen folgendermaßen gegeben werden:

- als Injektion alle zwei Wochen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 – 17 Jahren;
- als Injektion alle vier Wochen bei Erwachsenen.

Ihr Arzt wird Kontrollen durchführen, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Dosis erhalten, und er wird Ihre Dosis oder die Häufigkeit der Anwendung bei Bedarf ändern.

Höchstdosis für XLH-Patienten

Die Höchstdosis, die Sie zur Behandlung der XLH erhalten werden, beträgt 90 mg.

Höchstdosis für TIO-Patienten

Die Höchstdosis für die Behandlung der TIO beträgt:

- 90 mg für Kinder von 1 bis 12 Jahren,
- 180 mg für Jugendliche von 13 bis 17 Jahren und für Erwachsene.

Patienten mit TIO

Wenn Sie an einer TIO leiden, bei der eine Behandlung des zugrunde liegenden Tumors erforderlich ist (z. B. eine Strahlentherapie oder eine Operation), wird die Behandlung mit CRYSVITA von Ihrem Arzt beendet. Wenn die Behandlung des Tumors abgeschlossen ist, wird Ihr Arzt Ihre Phosphatwerte kontrollieren und die Behandlung mit CRYSVITA wieder aufnehmen, wenn die Serumphosphatwerte zu niedrig sind.

Wenn Sie eine größere Menge von CRYSVITA erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie den Eindruck haben, dass Sie zu viel CRYSVITA erhalten haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung einer Dosis CRYSVITA versäumt haben

Wenn Sie eine Dosis versäumt haben, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Die versäumte Dosis sollte so bald wie möglich nachgeholt werden und Ihr Arzt wird die zukünftigen Dosen entsprechend neu planen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit XLH

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 behandelten Kindern und Jugendlichen betreffen)

- Zahnabszess (Infektion)
- Husten
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Zahnschmerzen
- Erbrechen
- Übelkeit
- Durchfall
- Verstopfung
- Zahnverfall oder Karies
- Ausschlag
- Muskelschmerzen (Myalgie) sowie Schmerzen in Händen und Füßen
- Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B.:
 - Rötung oder Ausschlag
 - Schmerzen oder Jucken
 - Schwellung
 - Bluten oder blaue Flecken

Diese Reaktionen an der Injektionsstelle sind in der Regel nur leicht und treten innerhalb eines Tages nach der Injektion auf. Sie bessern sich meist nach etwa 1 bis 3 Tagen.

- Fieber
- Niedriger Vitamin-D-Spiegel im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 behandelten Kindern und Jugendlichen betreffen)

- Nesselsucht
- Erhöhtes Parathormon im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 behandelten Kindern und Jugendlichen betreffen)

- Hohe Kalziumwerte im Blut

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hohe Kalziumwerte im Urin
- Erhöhte Phosphatwerte oder hohe Parathormonwerte im Blut

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit TIO

Es sind keine Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen bekannt, da keine entsprechenden klinischen Studien durchgeführt wurden.

Nebenwirkungen bei Erwachsenen mit XLH und TIO

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 behandelten Erwachsenen betreffen)

- Zahnabszess (Infektion)
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Restless-Legs-Syndrom (unkontrollierbarer Drang, die Beine zu bewegen, um unangenehme, schmerzhafte oder störende Empfindungen in den Beinen zu beseitigen, besonders vor dem Einschlafen oder während der Nacht)
- Verstopfung

- Rückenschmerzen
- Muskelkrampf
- Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. Schmerzen oder Schwellung
- Niedriger Vitamin-D-Spiegel im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 behandelten Erwachsenen betreffen)

- Erhöhte oder hohe Parathormonwerte im Blut
- Hohe Kalziumwerte im Blut oder im Urin
- Ausschlag
- Nesselsucht
- Erhöhte Phosphatwerte im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CRYSVITA aufzubewahren?

Bewahren Sie CRYSVITA für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen CRYSVITA nach dem auf dem Umkarton und auf dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

CRYSVITA darf nicht angewendet werden, wenn es sichtbare Teilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Wenn Sie die Injektion selbst anwenden, beachten Sie bitte Schritt 5 der „Hinweise zur Anwendung“ am Ende der Packungsbeilage bezüglich der Hinweise zur Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel und anderem Zubehör. Bei Fragen zur Entsorgung von Arzneimitteln, die Sie nicht mehr verwenden, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CRYSVITA enthält

Der Wirkstoff ist Burosumab. Eine Durchstechflasche enthält entweder 10, 20 oder 30 mg Burosumab. Die sonstigen Bestandteile sind L-Histidin, D-Sorbitol (E 420), Polysorbat 80 (E 433), L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke. (Siehe Abschnitt 2 „CRYSVITA enthält Sorbitol“ für mehr Informationen).

Wie CRYSVITA aussieht und Inhalt der Packung

CRYSVITA ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Injektionslösung, die sich in einer kleinen Durchstechflasche aus Glas befindet. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Lesen Sie diese Hinweise zur Anwendung aufmerksam durch, bevor Sie CRYSVITA anwenden:

- Wenden Sie die Injektion nur dann bei sich selbst oder bei Ihrem Kind an, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat.
- Sie dürfen die Injektion erst dann selbst anwenden, wenn Ihnen gezeigt worden ist, wie die Injektion durchzuführen ist. Die erste Selbstinjektion nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung muss im Beisein von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden.
- Wenden Sie dieses Arzneimittel stets genau nach den Anweisungen Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder des Apothekers an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Ihr Arzt wird Ihnen die richtige Dosis verordnen. Ihre Dosis wird in Milligramm (mg) bemessen. CRYSVITA steht in Durchstechflaschen mit drei verschiedenen Dosisstärken zur Verfügung: 10 mg, 20 mg und 30 mg. Jede Durchstechflasche darf nur einmal verwendet werden. Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Durchstechflasche CRYSVITA. Zur Entsorgung angebrochener Durchstechflaschen und von anderem Zubehör siehe Schritt 5.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viel CRYSVITA Sie sich selbst oder Ihrem Kind spritzen sollen. Sie oder Ihr Kind benötigen unter Umständen mehr als eine Durchstechflasche, um die richtige Dosis zu erreichen.
- Wenn Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen sagt, dass Sie mehr als eine Injektion benötigen, damit Sie die erforderliche Dosis erhalten, müssen Sie die nachfolgend genannten Schritte 2-5 für jede Injektion wiederholen. Verwenden Sie für jede Injektion neues Zubehör und eine andere Körperstelle.
- Verwenden Sie für die Injektion nur die Spritzen und Nadeln, die Ihnen vom Arzt oder medizinischen Fachpersonal zur Verfügung gestellt oder vom Arzt verschrieben wurden.
 - Verwenden Sie stets die große Nadel für die Entnahme der Flüssigkeit und denken Sie daran, diese gegen die kleine Nadel auszutauschen, bevor Sie die Flüssigkeit injizieren.
 - Wenn Sie eine falsche Spritze oder Nadel verwenden, kann dies zu einer falschen Dosis führen oder die Injektion schmerzhafter machen.
- Wenn Sie CRYSVITA einem Kleinkind geben, kann es hilfreich sein, zur Unterstützung eine weitere Person hinzuzuziehen.
- Verwenden Sie CRYSVITA nicht, wenn Sie allergisch gegen einen der Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Brechen Sie die Anwendung von CRYSVITA ab, wenn Sie während oder nach der Injektion eine allergische Reaktion haben, und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung. Weitere Informationen siehe Abschnitt 2 der Packungsbeilage.

Schritt 1. Das erforderliche Zubehör bereitlegen und kontrollieren

Nehmen Sie die benötigten Durchstechflaschen mit CRYSVITA aus dem Kühlschrank.

Überprüfen Sie die Dosisstärke, die auf dem Etikett der Durchstechflasche vermerkt ist. Stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Anzahl Durchstechflaschen haben, die Sie für Ihre mg-Dosis benötigen, wie es der Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen erklärt hat. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Lassen Sie die Durchstechflaschen 30 Minuten lang stehen, damit sie sich auf Raumtemperatur erwärmen können. Wärmen Sie die Durchstechflaschen auf keine andere Art auf, wie zum Beispiel mit heißem Wasser oder in einer Mikrowelle. Setzen Sie die Durchstechflaschen keinem direkten Sonnenlicht aus.

Notieren Sie das Anwendungsdatum, den Namen des Arzneimittels und die Chargennummer (die auf der Verpackung nach „Ch.-B.“ steht) und bewahren Sie diese Informationen an einem sicheren Ort auf.

Kontrollieren Sie das Verfalldatum (es steht nach der Abkürzung „verw. bis“) auf dem Etikett der Durchstechflasche.

Schauen Sie sich die Flüssigkeit in der Durchstechflasche genau an. Nicht schütteln.

Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn:

- das Verfalldatum abgelaufen ist;
- die darin enthaltene Flüssigkeit verfärbt ist oder Trübungen oder Teilchen aufweist. Die CRYSVITA Flüssigkeit sollte klar bis leicht schillernd und farblos bis schwach bräunlich-gelb sein.



Legen Sie alle benötigten Gegenstände auf eine saubere, flache Unterlage. Für jede Injektion benötigen Sie folgende Gegenstände:

- A. Durchstechflasche mit CRYSVITA zur Injektion
 - B. Eine Spritze mit Kolben
 - C. Eine große Spritzenadel zur Entnahme von CRYSVITA
 - D. Eine kleine Spritzenadel zur Injektion von CRYSVITA
 - E. Alkoholtupfer
 - F. Durchstichsicherer Entsorgungsbehälter
 - G. Pflaster (falls erforderlich)
 - H. Gazetupfer oder Wattebausch
- Falls Sie nicht alle diese Gegenstände haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen die Anwendung der verschiedenen Nadeln erklären.

Die **große Nadel** ist für die Entnahme von CRYSVITA aus der Durchstechflasche.

Die **kleine Nadel** ist zur Injektion von CRYSVITA.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie vor der Anwendung Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verwenden Sie keine Gegenstände, denen Teile fehlen oder die in irgendeiner Weise beschädigt sind.

Entfernen Sie die Schutzkappen erst dann von den Nadeln, wenn Sie bereit sind, die Nadeln zu verwenden.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife, bevor Sie mit Schritt 2 fortfahren.

Schritt 2. Entnahme von CRYSVITA und Vorbereitung der Injektion

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche, damit der Gummistopfen freigelegt wird.

Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie ihn trocknen. Berühren Sie den Gummistopfen nach dem Reinigen nicht mehr.

Nehmen Sie die **große Nadel** aus der sterilen Verpackung, aber nehmen Sie die Schutzkappe noch nicht von der Nadel ab.

Zum Befestigen der Nadel an der Spritze fassen Sie die **große Nadel** mit der einen Hand an der



Schutzkappe und mit der anderen Hand fassen Sie die Spritze am Zylinder.

Je nach dem Zubehör, das Sie erhalten haben:

- müssen Sie die Nadel hineinschieben und im Uhrzeigersinn an der Spritze festdrehen
- **oder** die Nadel so weit hineinschieben, bis sie fest sitzt.

Berühren Sie nicht die Nadel selbst oder das Ende der Spritze, an dem die Nadel befestigt wird.

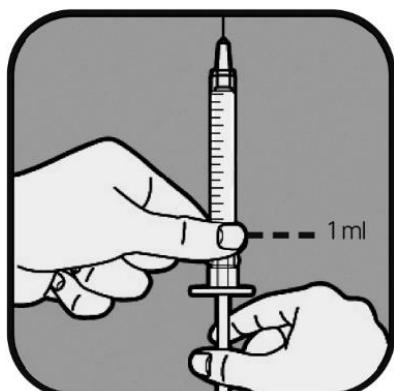
Wenn die Nadel fest angebracht ist, halten Sie die Spritze am Zylinder, sodass die Nadel nach oben weist.

Nehmen Sie die Schutzkappe von der Nadel ab, indem Sie sie in gerader Richtung abziehen.

Werfen Sie die Schutzkappe nicht weg.

Berühren Sie die Nadel nach dem Abnehmen der Schutzkappe nicht und achten Sie darauf, dass sie nicht mit Oberflächen in Berührung kommt.

Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn Sie Ihnen nach dem Abziehen der Schutzkappe heruntergefallen ist oder wenn die Nadel beschädigt zu sein scheint.



Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen erklären, wie viel Flüssigkeit Sie injizieren sollen. Im Normalfall ist dies 1 ml pro Injektion. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen zeigen, auf welche Markierung Sie achten müssen, wenn Sie weniger als 1 ml injizieren müssen.

Verwenden Sie stets die Markierung, die Ihrer Dosis entspricht. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie vor der Anwendung Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Ziehen Sie den Spritzenkolben zurück, bis sich das Ende des Kolbens auf der Höhe der Markierung befindet, die Ihrer Dosis entspricht. Dadurch wird Luft in die Spritze aufgezogen.



Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine flache Unterlage.

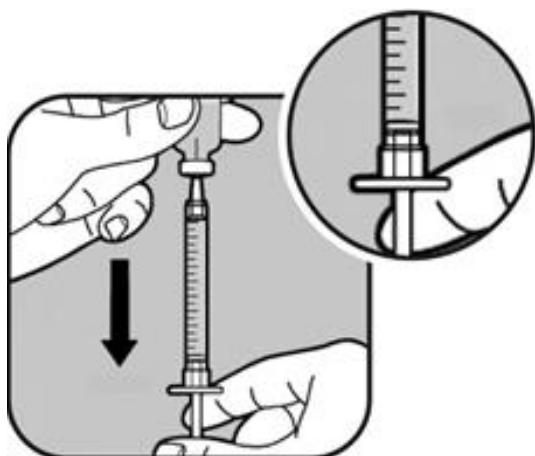
Führen Sie die große Nadel langsam durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche ein.

Achten Sie darauf, dass die Spitze der Nadel die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht berührt. Falls die Spitze der Nadel die Flüssigkeit berührt, ziehen Sie die Nadel langsam zurück, bis sie die Flüssigkeit nicht mehr berührt.

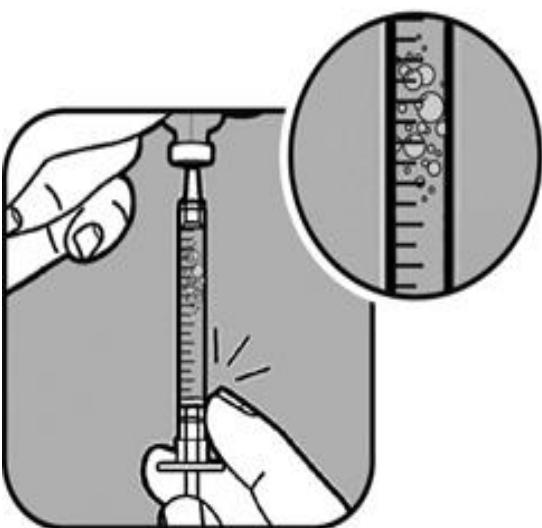
Schieben Sie den Kolben langsam in die Spritze. Dadurch wird Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche gedrückt.



Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und drehen Sie die Durchstechflasche um.
Achten Sie darauf, dass die Spitze der Nadel sich unten in der Flüssigkeit befindet.



Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um die Spritze zu füllen, bis sich das Ende des Kolbens auf gleicher Höhe mit der Markierung befindet, die Ihrer Dosis entspricht.
Die Spitze der Nadel muss dabei immer in der Flüssigkeit sein.



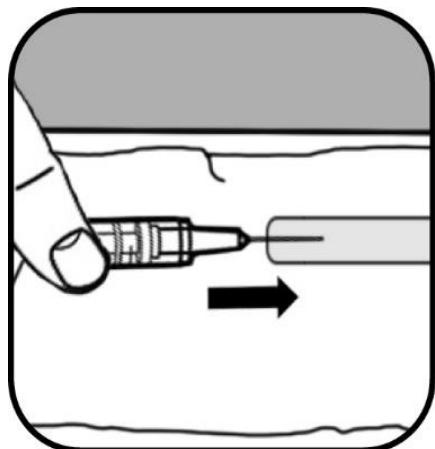
Kontrollieren Sie die Flüssigkeit in der Spritze auf Luftblasen.

Wenn Sie Luftblasen sehen,

- halten Sie die Spritze aufrecht, während sich die Nadel weiterhin in der Durchstechflasche befindet,
- klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger an den Spritzenzylinder, um die Luftblasen zu entfernen,
- sind die Luftblasen nach oben gestiegen, drücken Sie den Kolben langsam hinein, damit die Luftblasen herausgedrückt werden.

Kontrollieren Sie nochmals, dass Ihre Dosis mit den Markierungen auf der Spritze übereinstimmt.
Ziehen Sie bei Bedarf etwas mehr Flüssigkeit in die Spritze auf, bis die Markierung, die Ihrer Dosis entspricht, erreicht ist.
Kontrollieren Sie die Flüssigkeit nochmals auf Luftblasen und wiederholen Sie diesen Vorgang, falls es notwendig ist.

Befinden sich keine Luftblasen in der Spritze, ziehen Sie die Spritze samt Nadel gerade nach unten aus der Durchstechflasche heraus.



Nehmen Sie die große Nadel von der Spritze ab.

- Dazu nehmen Sie die Schutzkappe der großen Nadel und legen Sie sie auf eine flache Unterlage.
- Schieben Sie die große Nadel mit einer Hand in die Schutzkappe und lassen Sie diese mit einer Aufwärtsbewegung über die Nadel gleiten, ohne Ihre andere Hand zu benutzen, damit es nicht zu Verletzungen kommt. Dann befestigen Sie die Schutzkappe mit der anderen Hand und lassen sie einrasten.
- Je nach dem Zubehör, das Sie erhalten haben:
 - müssen Sie die mit der Schutzkappe bedeckte große Nadel gegen den Uhrzeigersinn drehen, um sie von der Spritze abzunehmen
 - oder die mit der Schutzkappe bedeckte große Nadel in gerader Richtung von der Spritze abziehen und sie in den durchstichsicheren Entsorgungsbehälter legen.

Nehmen Sie nun die **kleine** Nadel aus der sterilen Verpackung, aber nehmen Sie die Schutzkappe noch nicht von der Nadel ab.

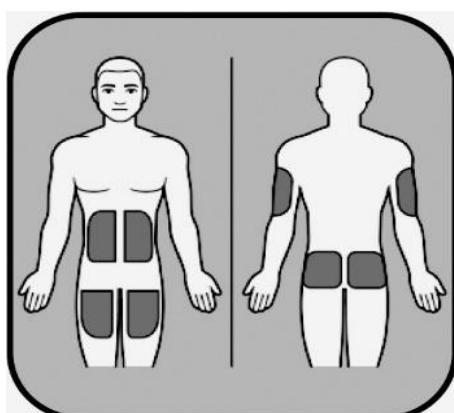
Zum Befestigen der Nadel an der Spritze halten Sie die **kleine** Nadel mit einer Hand an der Schutzkappe und nehmen die Spritze am Zylinder in die andere Hand.

Je nach dem Zubehör, das Sie erhalten haben:

- müssen Sie die Nadel in die Spritze hineinschieben und im Uhrzeigersinn festdrehen,
- **oder** die Nadel so weit hineinschieben, bis sie fest sitzt.

Berühren Sie nicht die Nadel selbst oder das Ende der Spritze, an dem die Nadel befestigt wird.

Schritt 3. Vorbereitung der Injektionsstelle



Die Injektion muss in das Fettgewebe direkt unter der Haut gegeben werden. Sie müssen eine Injektionsstelle wählen. Wenn Sie sich die Injektion selbst geben, sind folgende Körperstellen geeignet:

- Bauchbereich, Oberschenkel

Wenn Sie die Injektion einer anderen Person geben, sind folgende Körperstellen geeignet:

- Bauchbereich, Oberschenkel, Außenseite der Oberarme, Gesäß.

Nicht geeignet für die Injektion sind:

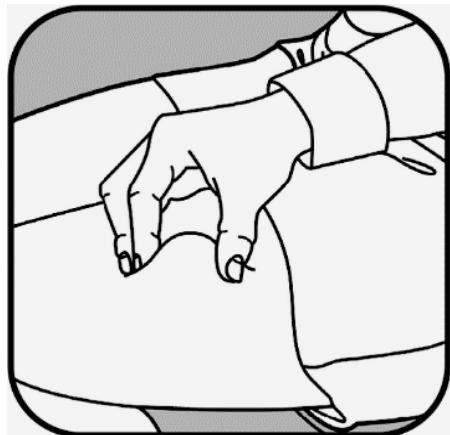
- Stellen mit wunder, geröteter, blutunterlaufener (Bluterguss) oder rissiger Haut;
- Stellen mit Dehnungsstreifen oder Narben (einschließlich Verbrennungen);

- Direkt in ein Muttermal oder in die Haut rund um ein Muttermal.

Wenn Sie mehr als eine Injektion anwenden, verwenden Sie für jede Injektion eine andere Stelle. Reinigen Sie jede Injektionsstelle mit einem frischen Alkoholtupfer und lassen Sie die Haut trocknen.

CRYSVITA darf nur in saubere, trockene Haut injiziert werden.

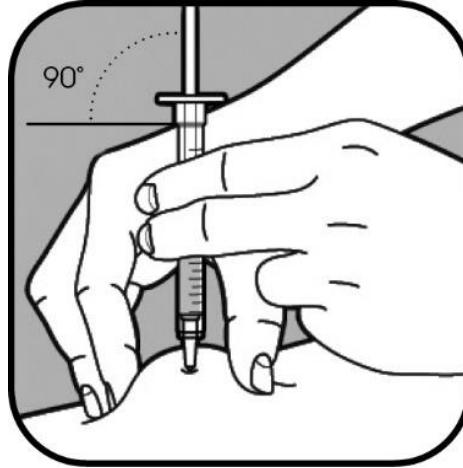
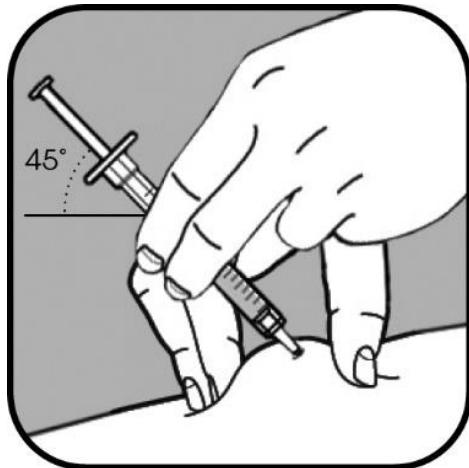
Schritt 4. Injektion von CRYSVITA



Nehmen Sie die Schutzkappe von der kleinen Nadel ab, indem Sie sie in gerader Richtung abziehen.

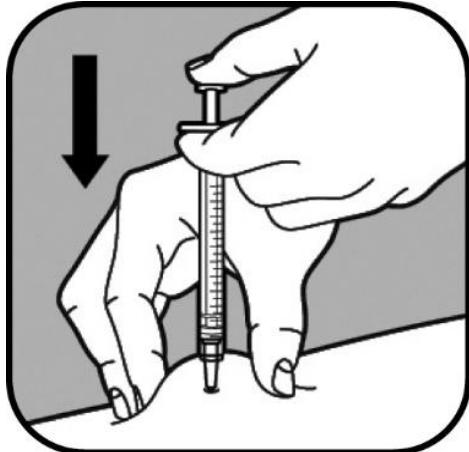
Halten Sie eine Hautfalte zwischen Daumen und Fingern fest, sodass ein Bereich von ca. 5 cm Breite entsteht.

Halten Sie die Spritze zwischen Daumen und Zeigefinger Ihrer dominanten Hand. Die Nadel muss in einem Winkel von 45° oder 90° eingeführt werden. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen zeigen, welchen Winkel Sie wählen sollen.



Führen Sie die Nadel mit einer schnellen Bewegung in die angehobene Hautfalte ein, so ähnlich als würden Sie einen Dart-Pfeil werfen.

Beim Einführen der Nadel den Kolben nicht hineindrücken.



Die Nadel nicht mehr bewegen, nachdem sie in die Haut eingeführt ist.

Halten Sie die Hautfalte weiter fest.
Drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze hinein, für bis zu 30 Sekunden, bis die Spritze leer ist.



Wenn Sie die volle Dosis injiziert haben, ziehen Sie die Spritze vorsichtig in gerader Richtung wieder heraus.

Lassen Sie die Hautfalte los.
Drücken Sie einige Sekunden lang einen Wattebausch oder einen Gazetupfer auf die Injektionsstelle, um die Blutung zu stillen.
Versorgen Sie die Injektionsstelle gegebenenfalls mit einem Pflaster.

Die Injektionsstelle nicht reiben.

Zur Vermeidung von Verletzungen setzen Sie die Schutzkappe nicht wieder auf die kleine Nadel auf.
Entsorgen Sie die Nadel ohne Schutzkappe in dem durchstichsicheren Entsorgungsbehälter.

Schritt 5. Nach jeder Injektion

Entsorgen Sie Ihre benutzten Nadeln, Schutzkappen und Spritzen stets in dem durchstichsicheren Entsorgungsbehälter. Durchstechflaschen müssen entsprechend den örtlich geltenden Vorschriften entsorgt werden.

Entsorgen Sie keine Nadeln oder Spritzen im Haushaltsabfall.

Bewahren Sie Durchstechflaschen mit Arzneimittelresten nicht für eine spätere Anwendung auf oder geben Sie sie nicht an andere Personen weiter.

Wenn Ihr Entsorgungsbehälter fast voll ist, müssen Sie die lokal geltenden Vorschriften befolgen und einen neuen Behälter anfordern und den vollen ordnungsgemäß entsorgen.

Zur Erinnerung: Wenn Sie mehr als eine Injektion geben, müssen Sie die Schritte 2-5 für jede Injektion wiederholen.

Verwenden Sie für jede Injektion neues Zubehör.

Notieren Sie sich das Datum der Injektion und alle Körperstellen, an denen Sie eine Injektion vorgenommen haben, damit Sie bei der nächsten Injektion eine andere Körperstelle wählen können.

Ein Video, das Ihnen die Vorbereitung und Anwendung einer Injektion zeigt, steht unter folgendem Link zur Verfügung: www.myinject.eu

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Burosumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CRYSVITA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CRYSVITA beachten?
3. Wie ist CRYSVITA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CRYSVITA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CRYSVITA und wofür wird es angewendet?

Was ist CRYSVITA?

CRYSVITA enthält den Wirkstoff Burosumab. Dies ist ein Arzneimittel, das als humaner monoklonaler Antikörper bezeichnet wird.

Wofür wird CRYSVITA angewendet?

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH). Es wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1–17 Jahren, und bei Erwachsenen angewendet.

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der tumorinduzierten Osteomalazie (TIO), bei der die Erkrankung durch einen Tumor hervorgerufen wird, der operativ nicht erfolgreich entfernt oder nicht lokalisiert werden kann. Es wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1–17 Jahren und bei Erwachsenen angewendet.

Was ist eine X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)?

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine Erbkrankheit.

- Menschen mit XLH haben erhöhte Spiegel eines Hormons, das als Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bezeichnet wird.
- FGF23 senkt die Phosphatmenge im Blut.
- Der niedrige Phosphatspiegel kann dazu führen, dass:
 - Knochen nicht hart genug werden und bei Kindern und Jugendlichen nicht richtig wachsen können;
 - Schmerzen und Steifigkeit in Knochen und Gelenken auftreten.

Was ist eine tumorinduzierte Osteomalazie (TIO)?

- Menschen mit TIO weisen höhere Werte eines Hormons namens FGF23 auf, das von bestimmten Tumorarten gebildet wird.

- FGF23 senkt die Phosphatmenge im Blut.
- Der niedrige Phosphatspiegel kann zu Knochenerweichung, Muskelschwäche, Müdigkeit, Knochenschmerzen und Knochenbrüchen führen.

Wie wirkt CRYSVITA?

CRYSVITA bindet an das im Blut vorkommende Hormon FGF23 und hemmt dadurch dessen Aktivität, sodass die Phosphatspiegel im Blut wieder auf ein normales Niveau ansteigen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CRYSVITA beachten?

CRYSVITA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Burosumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Phosphatergänzungsmittel oder bestimmte Vitamin-D-Ergänzungsmittel (die sogenanntes aktives Vitamin D, z. B. Calcitriol, enthalten) einnehmen.
- wenn Sie bereits einen hohen Phosphatspiegel im Blut haben („Hyperphosphatämie“).
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung oder an Nierenversagen leiden.

Allergische Reaktionen

Brechen Sie die Behandlung mit CRYSVITA ab und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, denn sie können Anzeichen für eine allergische Reaktion sein:

- Ausschlag und Jucken am ganzen Körper
- Starke Schwellung der Augenlider, des Mundes oder der Lippen (Angioödem)
- Kurzatmigkeit
- Schneller Herzschlag
- Schweißausbrüche.

CRYSVITA darf nicht angewendet werden, wenn eine der oben genannten Situationen auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor CRYSVITA bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Hautreaktionen

An der Injektionsstelle können Hautreaktionen auftreten, weitere Informationen siehe Abschnitt 4. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn schwere Reaktionen auftreten.

Untersuchungen und Kontrollen

Ihr Arzt wird vor und während Ihrer Behandlung die Phosphat- und Kalziumspiegel in Ihrem Blut und Urin kontrollieren und gegebenenfalls auch eine Ultraschalluntersuchung der Niere durchführen, um das Risiko für eine Hyperphosphatämie (zu viel Phosphat im Blut), eine Hyperkalzämie (zu viel Kalzium im Blut) und eine ektopische Mineralisierung (Anreicherung von Kalzium im Gewebe wie z. B. in den Nieren) zu senken. Ihr Serumparathormonspiegel wird ebenfalls vor und während der Behandlung kontrolliert, um das Risiko eines Hyperparathyreoidismus (zu viel Parathormon im Blut) zu senken.

Kinder unter 1 Jahr

CRYSVITA darf bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden, weil die Sicherheit und die Wirkungen dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden sind.

Aufzeichnungen führen

Wenn Sie sich selbst oder Ihrem Kind eine Injektion geben, notieren Sie bitte das Datum der Injektion, den Namen des Arzneimittels und die Chargennummer (auf der Verpackung nach „Ch.-B.“ angegeben) und bewahren Sie diese Informationen an einem sicheren Ort auf. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung von CRYSVITA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden/einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel angewendet/eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden/einzunehmen.

Wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen, darf CRYSVITA nicht angewendet werden, und Sie müssen Ihren Arzt darüber informieren:

- Phosphatergänzungsmittel
- Bestimmte Vitamin-D-Ergänzungsmittel (die sogenanntes aktives Vitamin D, z. B. Calcitriol, enthalten). Es gibt einige Vitamin-D-Ergänzungsmittel, die Sie weiterhin einnehmen oder mit deren Anwendung Sie beginnen können. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche das sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CRYSVITA anwenden:

- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die genauso im Körper wirken wie Kalzium (so genannte „Kalzimimetika“). Ihr Arzt wird Ihren Kalziumspiegel möglicherweise genauer überwachen.
- wenn Sie an einer TIO leiden und bei Ihnen eine Behandlung des zugrunde liegenden Tumors vorgesehen ist (d. h. eine Strahlentherapie oder eine Operation). In diesem Fall wird die Behandlung mit CRYSVITA erst beginnen, wenn die Behandlung des zugrunde liegenden Tumors beendet ist, und wenn Sie zu niedrige Serumphosphatkonzentrationen haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihren Nebenschilddrüsen haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Das ist erforderlich, weil nicht bekannt ist, ob CRYSVITA einen Einfluss auf das Baby hat.

CRYSVITA wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit CRYSVITA und für mindestens 14 Wochen nach Ihrer letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

Es ist bekannt, dass monoklonale Antikörper wie CRYSVITA in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen. Nach dieser ersten Phase kann CRYSVITA jedoch angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anwendung von CRYSVITA während der Stillzeit, um zu entscheiden, ob Sie das Stillen beenden oder auf die Anwendung von CRYSVITA verzichten sollten.

Verkehrstüchtigkeit, Radfahren und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der Einnahme von CRYSVITA kann es bei Ihnen oder Ihrem Kind zu Schwindelgefühl kommen. Wenn dies der Fall ist, kann es gefährlich sein, Auto zu fahren, Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen, Fahrrad zu fahren, zu reiten oder auf Bäume zu klettern.

CRYSVITA enthält Sorbitol

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Dieses Arzneimittel enthält 15,30 mg Sorbitol pro Fertigspritze.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Dieses Arzneimittel enthält 30,61 mg Sorbitol pro Fertigspritze.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Fertigspritze.

Sorbit ist eine Fruktosequelle. Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie (oder Ihr Kind) eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern haben, oder wenn bei Ihnen (oder Ihrem Kind) eine hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) diagnostiziert wurde, eine seltene genetische Erkrankung, bei der die betroffene Person Fruktose (Fruchtzucker) nicht abbauen kann, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel anwenden oder erhalten.

CRYSVITA enthält Polysorbat

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Dieses Arzneimittel enthält 0,165 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Dieses Arzneimittel enthält 0,335 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 je Fertigspritze; dies entspricht 0,5 mg/ml.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind Allergien bekannt sind.

3. Wie ist CRYSVITA anzuwenden?

CRYSVITA soll Ihnen als Injektion unter die Haut (subkutane Anwendung) in den Oberarm, Bauch, das Gesäß oder den Oberschenkel gegeben werden. Dieses Arzneimittel kann Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben werden. Alternativ kann Ihr Arzt Ihnen empfehlen, sich die Injektion mit CRYSVITA selbst zu geben bzw. sie sich von Ihrer Betreuungsperson geben zu lassen. Wenn Ihnen vorgeschlagen wird, sich die Injektion selbst zu geben, wird das medizinische Fachpersonal Ihnen oder Ihrer Betreuungsperson vor der ersten Selbstinjektion zeigen, wie CRYSVITA richtig anzuwenden ist.

Die erste Selbstinjektion nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung sollte im Beisein von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Ausführliche „Hinweise zur Anwendung“ für den Gebrauch der Fertigspritze finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage. Befolgen Sie diese Anweisungen stets sorgfältig, wenn Sie sich selbst oder Ihrem Kind eine Injektion mit CRYSVITA geben.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder dem Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder beim Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel CRYSVITA werden Sie benötigen?

Die Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt wird die für Sie richtige Dosis festlegen.

Dosis für XLH und TIO

Ihre CRYSVITA-Dosis muss Ihnen folgendermaßen gegeben werden:

- als Injektion alle zwei Wochen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 – 17 Jahren;
- als Injektion alle vier Wochen bei Erwachsenen.

Ihr Arzt wird Kontrollen durchführen, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Dosis erhalten, und er wird Ihre Dosis oder die Häufigkeit der Anwendung bei Bedarf ändern.

Höchstdosis für XLH-Patienten

Die Höchstdosis, die Sie zur Behandlung der XLH erhalten werden, beträgt 90 mg.

Höchstdosis für TIO-Patienten

Die Höchstdosis für die Behandlung der TIO beträgt:

- 90 mg für Kinder von 1 bis 12 Jahren,
- 180 mg für Jugendliche von 13 bis 17 Jahren und für Erwachsene.

Patienten mit TIO

Wenn Sie an einer TIO leiden, bei der eine Behandlung des zugrunde liegenden Tumors erforderlich ist (z. B. eine Strahlentherapie oder eine Operation), wird die Behandlung mit CRYSVITA von Ihrem Arzt beendet. Wenn die Behandlung des Tumors abgeschlossen ist, wird Ihr Arzt Ihre Phosphatwerte kontrollieren und die Behandlung mit CRYSVITA wieder aufnehmen, wenn die Serumphosphatwerte zu niedrig sind.

Wenn Sie eine größere Menge von CRYSVITA erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie den Eindruck haben, dass Sie zu viel CRYSVITA erhalten haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung einer Dosis CRYSVITA versäumt haben

Wenn Sie eine Dosis versäumt haben, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Die versäumte Dosis sollte so bald wie möglich nachgeholt werden und Ihr Arzt wird die zukünftigen Dosen entsprechend neu planen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit XLH

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 behandelten Kindern und Jugendlichen betreffen)

- Zahnabszess (Infektion)
 - Husten
 - Kopfschmerzen
 - Schwindelgefühl
 - Erbrechen
 - Übelkeit
 - Durchfall
 - Verstopfung
 - Zahnverfall oder Karies
 - Ausschlag
 - Muskelschmerzen (Myalgie) sowie Schmerzen in Händen und Füßen
 - Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B.:
 - Rötung oder Ausschlag
 - Schmerzen oder Jucken
 - Schwellung
 - Bluten oder blaue Flecken
- Diese Reaktionen an der Injektionsstelle sind in der Regel nur leicht und treten innerhalb eines Tages nach der Injektion auf. Sie bessern sich meist nach etwa 1 bis 3 Tagen.
- Fieber
 - Niedriger Vitamin-D-Spiegel im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 behandelten Kindern und Jugendlichen betreffen)

- Nesselsucht
- Erhöhtes Parathormon im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 behandelten Kindern und Jugendlichen betreffen)

- Hohe Kalziumwerte im Blut

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hohe Kalziumwerte im Urin
- Erhöhte Phosphatwerte oder hohe Parathormonwerte im Blut

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit TIO

Es sind keine Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen bekannt, da keine entsprechenden klinischen Studien durchgeführt wurden.

Nebenwirkungen bei Erwachsenen mit XLH und TIO

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 behandelten Erwachsenen betreffen)

- Zahnabszess (Infektion)
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Restless-Legs-Syndrom (unkontrollierbarer Drang, die Beine zu bewegen, um unangenehme, schmerzhafte oder störende Empfindungen in den Beinen zu beseitigen, besonders vor dem Einschlafen oder während der Nacht)
- Verstopfung
- Rückenschmerzen
- Muskelkrampf
- Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. Schmerzen oder Schwellung
- Niedriger Vitamin-D-Spiegel im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 behandelten Erwachsenen betreffen)

- Erhöhte oder hohe Parathormonwerte im Blut
- Hohe Kalziumwerte im Blut oder im Urin
- Ausschlag
- Nesselsucht
- Erhöhte Phosphatwerte im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CRYSVITA aufzubewahren?

Bewahren Sie CRYSVITA für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen CRYSVITA nach dem auf dem Umkarton und auf dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

CRYSVITA darf nicht angewendet werden, wenn es sichtbare Teilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Wenn Sie die Injektion selbst anwenden, beachten Sie bitte Schritt 4 der „Hinweise zur Anwendung“ am Ende der Packungsbeilage bezüglich der Hinweise zur Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel und anderem Zubehör. Bei Fragen zur Entsorgung von Arzneimitteln, die Sie nicht mehr verwenden, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CRYSVITA enthält

Der Wirkstoff ist Burosumab.

10 mg Fertigspritze:

Eine Fertigspritze enthält 10 mg Burosumab in 0,33 ml Lösung.

20 mg Fertigspritze:

Eine Fertigspritze enthält 20 mg Burosumab in 0,67 ml Lösung.

30 mg Fertigspritze:

Eine Fertigspritze enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

Die sonstigen Bestandteile sind L-Histidin, D-Sorbitol (E 420), Polysorbat 80 (E 433), L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke. (Siehe Abschnitt 2 „CRYSVITA enthält Sorbitol“ für mehr Informationen).

Wie CRYSVITA aussieht und Inhalt der Packung

CRYSVITA ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis schwach bräunlich-gelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze. Jede Packung enthält 1 Fertigspritze.

Die verschiedenen Dosisstärken des Arzneimittels sind an den unterschiedlichen Farben des Kolbenstabes zu erkennen:

10 mg (blau), 20 mg (rot) und 30 mg (grün).

Pharmazeutischer Unternehmer

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Niederlande

medinfo@kyowakirin.com

Hersteller

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Deutschland

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Die folgenden Hinweise zur Anwendung gelten für:

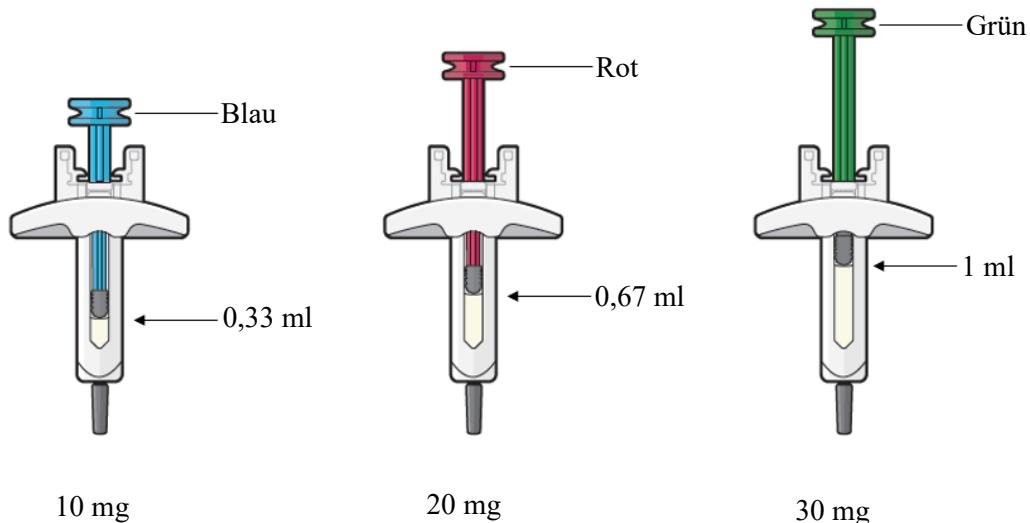
- **die Selbstinjektion**
- **die Injektion durch eine Betreuungsperson oder medizinisches Fachpersonal**

Lesen Sie diese Hinweise zur Anwendung aufmerksam durch, bevor Sie CRYSVITA anwenden:

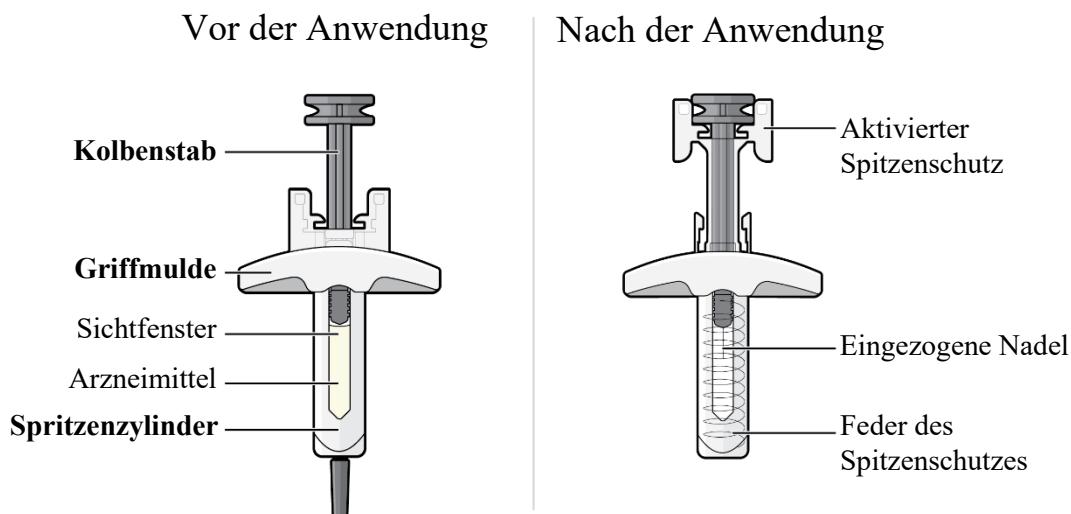
- Wenden Sie dieses Arzneimittel nur dann bei sich selbst oder bei einer anderen Person an, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel erst dann bei sich selbst oder bei einer anderen Person anwenden, wenn Ihnen gezeigt worden ist, wie die Injektion durchzuführen ist. Die erste Selbstinjektion nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisänderung muss im Beisein von einem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden.
- Wenden Sie dieses Arzneimittel stets genau nach den Anweisungen des medizinischen Fachpersonals an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Ihr Arzt wird Ihnen die richtige Dosis verordnen. Ihre Dosis wird in Milligramm (mg) bemessen.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viel CRYSVITA Sie sich selbst oder einer anderen Person spritzen sollen. Sie benötigen unter Umständen mehr als eine Fertigspritze, um die richtige Dosis zu erreichen.
- Wenn Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen sagt, dass Sie mehr als eine Injektion benötigen, damit Sie die erforderliche Dosis erhalten, müssen Sie die nachfolgend genannten Schritte 2-4 für jede Injektion wiederholen.
- Verwenden Sie für jede Injektion neues Zubehör.
- Jede Fertigspritze darf nur einmal verwendet werden. Verwenden Sie für jede Injektion eine neue CRYSVITA Fertigspritze. Zur Entsorgung gebrauchter Spritzen und von anderem Zubehör siehe Schritt 4.
- Verwenden Sie nach Möglichkeit für jede Injektion eine andere Körperstelle.
- Wenn Sie CRYSVITA einem Kleinkind geben, kann es hilfreich sein, zur Unterstützung eine weitere Person hinzuzuziehen.
- Verwenden Sie CRYSVITA nicht, wenn Sie allergisch gegen einen der Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Brechen Sie die Anwendung von CRYSVITA ab, wenn Sie während oder nach der Injektion eine allergische Reaktion haben, und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung. Weitere Informationen siehe Abschnitt 2 der Packungsbeilage.

CRYSVITA wird in Fertigspritzen drei verschiedener Dosisstärken angeboten: 10 mg (blau), 20 mg (rot) und 30 mg (grün). Die Flüssigkeitsmenge in den Fertigspritzen ist je nach Dosisstärke unterschiedlich. Die Dosisstärke bzw. die Anzahl der Spritzen, die Sie erhalten, hängt von der Ihnen verordneten Dosis ab.

Diese Anweisungen gelten für alle drei Dosisstärken.



Die Teile der CRYSVITA Fertigspritze sind unten dargestellt:



Schritt 1. Das erforderliche Zubehör bereitlegen und kontrollieren

CRYSVITA soll vor der Anwendung im Kühlschrank aufbewahrt werden. Wenn Sie sich CRYSVITA selbst verabreichen oder es einer anderen Person geben müssen, nehmen Sie CRYSVITA aus dem Kühlschrank, aber lassen Sie es im Umkarton. Stellen Sie den Umkarton auf eine saubere, flache Unterlage.

Kontrollieren Sie die Umkartons von CRYSVITA und prüfen Sie die Dosisstärke jeder bereitgestellten Fertigspritze.

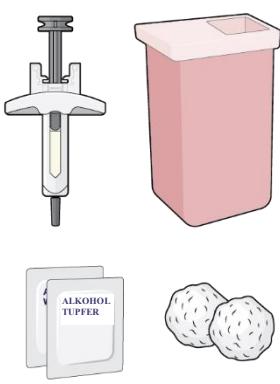
Stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Anzahl Spritzen haben und jede Fertigspritze die richtige Dosisstärke hat, die Sie für Ihre mg-Dosis benötigen, wie es der Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen erklärt hat.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Lassen Sie den Umkarton mit der Fertigspritze **45 Minuten** lang stehen, damit sie sich auf Raumtemperatur erwärmen kann. Erwärmen Sie die Fertigspritze **auf keine andere Art**, wie zum Beispiel mit heißem Wasser oder in einer Mikrowelle. Setzen Sie die Fertigspritze keinem direkten Sonnenlicht aus.

Nach 45 Minuten öffnen Sie den Umkarton und nehmen den Plastikträger heraus. Fassen Sie die Fertigspritze vorsichtig am Zylinder an und nehmen Sie sie aus dem Plastikträger heraus.

Die Spritze **nicht** am Kolbenstab oder an der Nadelschutzkappe anheben.
Den Kolbenstab **nicht** anfassen und die Nadelschutzkappe erst abnehmen, wenn Sie bereit sind, die Spritze zu verwenden.



Legen Sie alle benötigten Gegenstände auf eine saubere, flache Unterlage. Für jede Injektion benötigen Sie folgende Gegenstände:

- CRYSVITA Fertigspritze
- Alkoholtupfer
- Durchstichsicherer Entsorgungsbehälter
- Gazetupfer oder Wattebausch

Falls Sie nicht alle diese Gegenstände haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Die Fertigspritze **nicht** verwenden, wenn die Nadelschutzkappe fehlt oder nicht richtig befestigt ist.
Die Fertigspritze **nicht** verwenden, wenn sie Risse aufweist oder in irgendeiner Art beschädigt ist.

Notieren Sie das Anwendungsdatum, den Namen des Arzneimittels und die Chargennummer (die auf der Verpackung nach „Ch.-B.“ steht) und bewahren Sie diese Informationen an einem sicheren Ort auf.

Kontrollieren Sie bei jeder Fertigspritze die auf dem Etikett vermerkte Dosisstärke.
Kontrollieren Sie das Verfalldatum (es steht nach der Abkürzung „EXP“) auf dem Etikett der Fertigspritze.
Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.

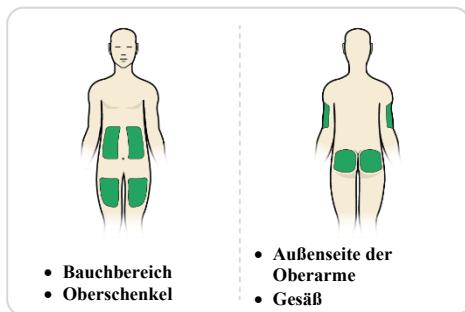
Schauen Sie sich die Flüssigkeit in der Fertigspritze an. Nicht schütteln.
Die CRYSVITA Flüssigkeit sollte klar bis leicht schillernd und farblos bis schwach bräunlich-gelb sein.

Hinweis: Es ist normal, dass das Arzneimittel Luftblasen enthält. Die Luftblasen schaden Ihnen nicht und beeinflussen Ihre Dosis nicht.

Die Fertigspritze **nicht anwenden**, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder Partikel enthält.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife, bevor Sie mit Schritt 2 fortfahren.

Schritt 2. Vorbereitung der Injektionsstelle



Die Injektion muss in das Fettgewebe direkt unter der Haut gegeben werden. Sie müssen eine Injektionsstelle wählen. Wenn Sie sich die Injektion selbst geben, sind folgende Körperstellen geeignet:

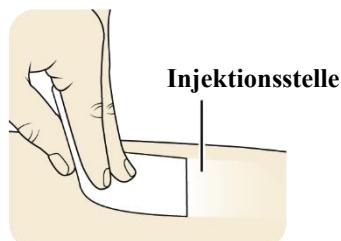
- Bauchbereich, Oberschenkel

Wenn Sie die Injektion einer anderen Person geben, sind folgende Körperstellen geeignet:

- Bauchbereich, Oberschenkel, Außenseite der Oberarme, Gesäß

Nicht geeignet für die Injektion sind:

- Stellen mit wunder, geröteter, blutunterlaufener (Bluterguss) oder rissiger Haut;
- Stellen mit Dehnungsstreifen oder Narben (einschließlich Verbrennungen);
- Direkt in ein Muttermal oder in die Haut rund um ein Muttermal.



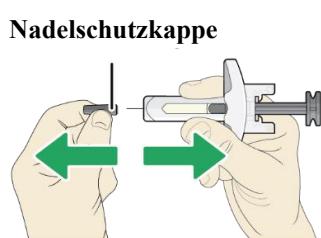
Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie die Haut an der Luft trocknen.

Die gereinigte Injektionsstelle **nicht** berühren oder anblasen.

Wenn Sie mehr als eine Injektion anwenden, verwenden Sie für jede Injektion **eine andere Stelle**. Reinigen Sie jede Injektionsstelle mit einem frischen Alkoholtupfer und lassen Sie die Haut an der Luft trocknen.

CRYSVITA darf nur in saubere, trockene Haut injiziert werden.

Schritt 3. Injektion von CRYSVITA



Nehmen Sie den **Spritzenzylinder** in eine Hand, so dass die **Nadelschutzkappe von Ihnen weg weist**.

Ziehen Sie mit der anderen Hand die **Nadelschutzkappe in gerader Richtung ab**. Die Nadelschutzkappe dabei **nicht** drehen. Werfen Sie die Nadelschutzkappe in einen zugelassenen durchstichsicheren Entsorgungsbehälter.

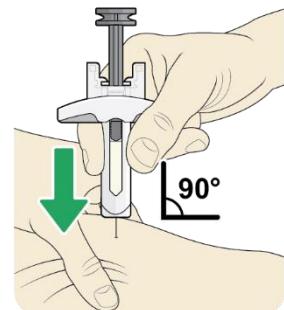
- Die Nadel oder den Kolbenstab **nicht** berühren.
- Die Nadel darf nach dem Abnehmen der Schutzkappe **nicht** mit Oberflächen in Berührung kommen.
- Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn Sie Ihnen nach dem Abziehen der Schutzkappe heruntergefallen ist oder wenn die Nadel beschädigt zu sein scheint.



Ohne die gereinigte Injektionsstelle zu berühren, drücken Sie die umliegende Haut zwischen Daumen und Fingern fest zusammen, so dass eine etwa 5 cm breite Hautfalte entsteht.



ODER



Halten Sie die Spritze zwischen Daumen und Zeigefinger Ihrer dominanten Hand. Die Nadel muss in einem Winkel von **45° oder 90°** in die Haut eingeführt werden. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen sagen, welchen Winkel Sie wählen sollen.

Führen Sie die Nadel mit einer schnellen Bewegung in die angehobene Hautfalte ein, so ähnlich als würden Sie einen Dart-Pfeil werfen.

Beim Einführen der Nadel den Kolben **nicht** hineindrücken.



Die Nadel nicht mehr bewegen, nachdem sie in die Haut eingeführt ist.

Halten Sie die Hautfalte weiter fest. Fassen Sie die **Griffmulde** mit einer Hand und drücken Sie den **Kolbenstab langsam und gleichmäßig** ganz hinunter, bis die Spritze leer ist.

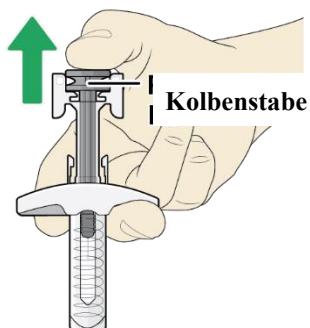
Die Nadel **nicht** gleich herausziehen.

Nachdem Sie die vollständige Dosis injiziert haben, **halten Sie die Spritze im gleichen Injektionswinkel** und ziehen sie vorsichtig in gerader Richtung heraus.

Die Spritze beim Herausziehen **nicht** schräg halten.

Die Injektionsstelle **nicht** reiben.

Lassen Sie die Hautfalte los.



Lassen Sie den Kolbenstab los. Der Nadelschutz wird aktiviert und bedeckt die Nadel.

Zur Vermeidung von Verletzungen setzen Sie die Schutzkappe **nicht** wieder auf die Nadel auf.

Freiliegende Nadel **nicht** berühren.

Wenn eine Blutung auftritt, drücken Sie einige Sekunden lang einen Wattebausch oder einen Gazetupfer auf die Injektionsstelle.

Schritt 4. Nach jeder Injektion

Entsorgen Sie Ihre benutzten Schutzkappen und Spritzen stets in dem durchstichsicheren Entsorgungsbehälter.

Entsorgen Sie Spritzen **nicht** im Haushaltsabfall.

Wenn Ihr Entsorgungsbehälter fast voll ist, müssen Sie die lokal geltenden Vorschriften befolgen und einen neuen Behälter anfordern und den vollen ordnungsgemäß entsorgen.

Zur Erinnerung: Wenn Sie mehr als eine Injektion geben, müssen Sie die Schritte 2-4 für jede Injektion wiederholen.

Verwenden Sie für jede Injektion neues Zubehör.

Notieren Sie sich das Datum der Injektion und alle Körperstellen, an denen Sie eine Injektion vorgenommen haben, damit Sie bei der nächsten Injektion nach Möglichkeit eine andere Körperstelle wählen können.