

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning

CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning

CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 10 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 20 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 30 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

Burosumab er et rekombinant humant monoklonalt IgG1-antistoff mot FGF23 og produseres ved rekombinant DNA-teknologi ved bruk av mammalsk cellekultur av kinesisk hamsterovarie (CHO).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 45,91 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar til lett opaliserende, fargeløs til lys gulbrun oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

CRYSVITA er indisert til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) med radiografisk verifisert bensykdom hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes av lege med erfaring med behandling av pasienter med stoffskifterelatert bensykdom.

## Dosering

Oralt fosfat og aktive vitamin D-analoger (f.eks. kalsitriol) skal seponeres minst 1 uke før oppstart av behandling. Vitamin D-erstatning eller -tilskudd med inaktive former kan startes eller fortsettes i henhold til lokale retningslinjer under overvåkning av kalsium og fosfat i serum. Ved oppstart skal fastende serumfosfatkonsentrasjon være under referanseområdet for alderen (se pkt. 4.3).

Den anbefalte startdosen er 0,8 mg/kg kroppsvekt gitt annenhver uke. Doser skal avrundes til nærmeste 10 mg. Maksimaldosen er 90 mg.

Etter oppstart av behandling med burosumab, skal fastende serumfosfat måles annenhver uke den første behandlingsmåneden, hver 4. uke de følgende 2 månedene og deretter ved behov. Fastende serumfosfat skal også måles 4 uker etter en dosejustering. Dersom fastende serumfosfat er innenfor referanseområdet for alderen, skal samme dose opprettholdes.

For å redusere risikoen for ektopisk mineralisering, anbefales det at fastende serumfosfat tilpasses i nedre ende av normalreferanseområdet for alderen (se pkt. 4.4).

### *Doseøkning*

Dersom fastende serumfosfat er under referanseområdet for alderen, kan dosen økes trinnvis med 0,4 mg/kg opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg (maksimaldose på 90 mg). Fastende serumfosfat skal måles 4 uker etter dosejustering. Burosumab skal ikke justeres hyppigere enn hver 4. uke.

### *Dosereduksjon*

Dersom fastende serumfosfat er over referanseområdet for alderen, skal neste dose utsettes og fastende serumfosfat måles på nytt innen 4 uker. Pasienten skal ha fastende serumfosfat under referanseområdet for alderen for å starte igjen med burosumab i halvparten av forrige dose, avrundet som beskrevet ovenfor.

### *Uteglemt eller forsinket dosering*

For å unngå uteglemt dose kan behandlingen gis inntil 3 dager før eller etter planlagt behandlingsdato. Dersom en pasient glemmer en dose skal burosumab gjenopptas så snart som mulig i foreskrevet dose.

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Burosumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Burosumab skal ikke gis til pasienter med alvorlig eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.3).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av burosumab hos barn under ett år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

Burosumab skal injiseres i armen, abdomen, sete eller lår.

Maksimalvolumet av legemiddel per injeksjonssted er 1,5 ml. Ved behov for mer enn 1,5 ml på en gitt doseringsdag, må totalvolumet av legemiddel fordeles og administreres på to eller flere forskjellige injeksjonssteder. Injeksjonsstedet skal varieres og overvåkes nøye for tegn på mulige reaksjoner (se pkt. 4.4).

For håndtering av burosumab før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av oralt fosfat, aktive vitamin D-analoger (se pkt. 4.5).

Fastende serumfosfat over normalområdet for alderen på grunn av risiko for hyperfosfatemi (se pkt. 4.4).

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Ektopisk mineralisering

Ektopisk mineralisering, manifestert som nefrokalsinose, har blitt observert hos pasienter med XLH behandlet med oralt fosfat og aktive vitamin D-analoger. Disse legemidlene skal seponeres minst 1 uke før oppstart av behandling med burosumab (se pkt. 4.2).

Overvåking for tegn og symptomer på nefrokalsinose, f.eks. ved renal ultrasonografi, anbefales ved behandlingsstart og hver 6. måned de første 12 behandlingsmånedene, og deretter årlig. Overvåking av alkalisk fosfatase, kalsium, parathormon (PTH) og kreatinin i plasma anbefales hver 6. måned (hver 3. måned for barn 1-2 år) eller som indisert.

Overvåking av kalsium og fosfat i urin anbefales hver 3. måned.

#### Hyperfosfatemi

Pasientens fastende serumfosfatnivå bør overvåkes på grunn av risiko for hyperfosfatemi. For å redusere risikoen for ektopisk mineralisering, anbefales det at fastende serumfosfat tilpasses i nedre ende av normalreferanseområdet for alderen. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Regelmessig måling av postprandialt serumfosfat anbefales.

#### Parathormon i serum

Økninger i parathormon i serum har blitt observert hos enkelte XLH-pasienter under behandling med burosumab. Regelmessig måling av parathormon i serum anbefales.

#### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Administrering av burosumab kan medføre lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Administrering skal avbrytes hos pasienter som får alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet (se pkt. 4.8) og egnet medisinsk behandling skal gis.

#### Overfølsomhet

Burosumab skal seponeres dersom alvorlige overfølsomhetsreaksjoner oppstår, og egnet medisinsk behandling skal startes.

#### Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 45,91 mg sorbitol i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 45,91 mg/ml.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig bruk av burosumab og oralt fosfat og aktive vitamin D-analoger er kontraindisert da det kan medføre en økt risiko for hyperfosfatemi og hyperkalsemi (se pkt. 4.3).

Det bør utvises forsiktighet når burosumab kombineres med kalsimimetiske legemidler (dvs. midler som etterligner effekten av kalsium på vev ved å aktivere kalsiumreseptoren). Samtidig bruk av disse legemidlene har ikke blitt undersøkt i kliniske studier og kan muligens gi økt hypokalsemi.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av burosumab hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

CRYSVITA er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

##### Amming

Det er ukjent om burosumab/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med CRYSVITA skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

Dyrestudier har vist effekter på reproduksjonsorganer hos hanner (se pkt. 5.3). Ingen kliniske data er tilgjengelige vedrørende burosumabs effekt på fertilitet hos mennesker. Ingen spesifikke fertilitetsstudier er blitt utført med burosumab hos dyr.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Burosumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå etter administrering av burosumab.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste (> 10 %) legemiddelbivirkningene rapportert hos pediatrike pasienter behandlet i opptil 64 uker i kliniske studier var: reaksjoner på injeksjonsstedet (56 %), hoste (56 %), hodepine (50 %), pyreksi (43 %), smerter i ekstremiteter (40 %), oppkast (39 %), tannabscess (35 %), vitamin D-reduksjon (32 %), diaré (25 %), utslett (24 %), kvalme (15 %), forstoppelse (11 %), tannråte (11 %) og myalgi (11 %).

(Se pkt. 4.4 og "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor).

##### Bivirkningstabell

Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

En oversikt over bivirkninger observert i kliniske studier og etter markedsføring hos pediatrike pasienter er presentert i tabell 1.

**Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos pediatriske pasienter > 1 år med XLH**

MedDRA organklassesystem	Frekvenskategori	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Tannabscess <sup>1</sup>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste <sup>2</sup>
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet <sup>3</sup>
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast Kvalme Diaré Forstoppelse Tannråte
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett <sup>4</sup>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Svært vanlige	Smerter i ekstremiteter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>5</sup> Pyreksi
Undersøkelser	Svært vanlige	Vitamin D-reduksjon <sup>6</sup>
	Ikke kjent	Økt fosfatnivå i blodet <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Tannabscess omfatter: *Tannabscess, tanninfeksjon og tannverk*

<sup>2</sup>Hoste omfatter: *Hoste og produktiv hoste*

<sup>3</sup>Svimmelhet omfatter: *Svimmelhet og svimmelhet ved anstrengelse*

<sup>4</sup>Utslett omfatter: *Utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, kløende utslett, makulopapulært utslett og pustulært utslett*

<sup>5</sup>Reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter: *Reaksjon på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet, misfarging på injeksjonsstedet, ubehag på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, flekk på injeksjonsstedet og urtikaria på injeksjonsstedet*

<sup>6</sup>Vitamin D-reduksjon omfatter: *Vitamin D-mangel, redusert 25-hydroksykolekalsiferol i blodet og vitamin D-reduksjon*

<sup>7</sup>Økt fosfatnivå i blodet omfatter: *Økt fosfatnivå i blodet og hyperfosfatemi*

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

Lokale reaksjoner (f.eks. urtikaria, erytem, utslett, hevelse, blåmerker, smerter, kløe og hematom på injeksjonsstedet) har forekommet på injeksjonsstedet. I de pediatriske studiene fikk ca. 56 % av pasientene en reaksjon på injeksjonsstedet. Reaksjonene på injeksjonsstedet var vanligvis av mild alvorlighetsgrad, oppsto innen 1 døgn etter administrering av legemidlet, varte ca. 1 til 3 døgn, krevde ingen behandling og gikk over i nesten alle tilfeller.

#### *Overfølsomhet*

Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert: utslett på injeksjonsstedet, utslett, urtikaria, hevelse i ansiktet, dermatitt) ble rapportert hos 18 % av pasientene. Alle rapporterte reaksjoner var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

#### *Immunogenitet*

Antistoffer mot legemidlet (ADA) har blitt påvist hos en liten prosentandel av pasientene som fikk burosumab og også hadde testet positivt for ADA før dosering. Ingen bivirkninger eller tap av effekt var forbundet med disse funnene.

#### *Vitamin D-reduksjon*

Redusert 25-hydroksyvitamin D i serum er observert etter oppstart av behandling med burosumab hos ca. 8 % av pasientene, muligens på grunn av økt omdanning til aktivert 1,25-dihydroksyvitamin D. Tilskudd med inaktivt vitamin D ga normalisering av plasmanivået.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen erfaring med overdosering av burosumab. Burosumab har blitt administrert i pediatriske kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet ved bruk av doser opptil 2,0 mg/kg kroppsvekt med en maksimal dose på 90 mg annenhver uke. I kliniske studier hos voksne har ingen dosebegrensende toksisitet blitt observert ved bruk av doser opptil 1,0 mg/kg eller en maksimal totaldose på 128 mg hver 4. uke.

## Behandling

Ved overdosering anbefales det å seponere burosumab og overvåke biokjemisk respons.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, andre midler med effekt på benstruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX05.

## Virkningsmekanisme

Burosumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff (IgG1) som bindes til og hemmer aktiviteten til fibroblastvekstfaktor 23 (FGF23). Ved hemming av FGF23 gir burosumab økt tubulær reabsorpsjon av fosfat fra nyrene og økt serumkonsentrasjon av 1,25-dihydroksyvitamin D.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### Studie CL301

I pediatrisk studie CL301 ble 61 pasienter i alderen 1 til 12 år (56 % jenter, 44 % gutter, alder ved første dose, gjennomsnitt (SD): 6,3 (3,31) år) randomisert til burosumab (n = 29) eller aktiv kontroll (n = 32, oralt fosfat og aktivt vitamin D). Ved inklusjon i studien skulle alle pasientene ha hatt minimum 6 måneders behandling med oralt fosfat og aktivt vitamin D. Alle pasientene hadde radiografisk verifisert bensykdom som følge av XLH (*Rickets severity score*, alvorlighetsgrad av rakitt,  $\geq 2$ ). Behandling med burosumab ble startet i en dose på 0,8 mg/kg hver 2. uke og økt til 1,2 mg/kg ved utilstrekkelig respons, målt som fastende serumfosfat. Pasientene som ble randomisert til aktiv kontrollgruppe fikk gjentatte daglige doser med oralt fosfat og aktivt vitamin D. Det primære effektendepunktet var endring i alvorlighetsgrad av rakitt i uke 40, målt som RGI-C (*Radiographic Global Impression of change*, radiografisk totalinntrykk av endring)-skår, sammenlignet mellom gruppene med burosumab og aktiv kontroll.

RGI-C er en relativ graderingsskala som sammenligner en pasients rakitt før og etter behandling ved hjelp av en 7-poengs ordensskala for evaluering av endring av de samme avvikene som graderes ved RSS (som beskrevet nedenfor). Skår er fra -3 (som indikerer alvorlig forverring av rakitt) til +3 (indikerer fullstendig tilheling av rakitt).

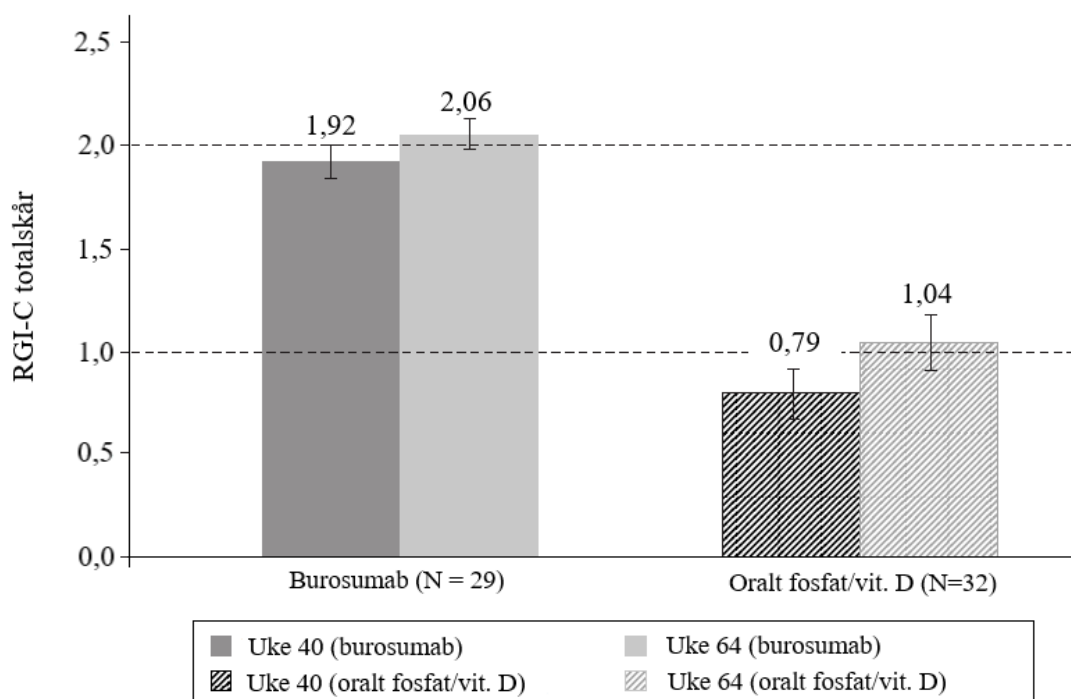
Alvorlighetsgraden av pediatrisk rakitt ble målt ved hjelp av RSS, en radiografisk skåringsmetode basert på grad av metafyseslitasje, konkavitet og andel av vekstplaten som er affisert. I studie UX023-CL301 ble RSS skåret ved hjelp av en forhåndsdefinert skala for spesifikke avvik i håndledd og knær.

Alle pasientene fullførte minst 64 ukers randomisert behandling, ingen pasienter hadde dosereduksjoner og 8 (28 %) av pasientene behandlet med burosumab fikk doseøkning til 1,2 mg/kg.

#### Primære effektresultater

Det ble sett større tilheling av rakitt i uke 40 ved behandling med burosumab sammenlignet med aktiv kontroll, og denne effekten vedvarte til uke 64, som vist i figur 1.

**Figur 1: RGI-C totalskår (gjennomsnitt ± SE) – primært effektendepunkt i uke 40 og 64 (fullt analysesett)**



#### Uke 40 (primæranalyse)

LS gjennomsnittsforskjell: 1,14 (95 % KI: 0,83, 1,45),

p < 0,0001, ANCOVA-modell

#### Uke 64

LS gjennomsnittsforskjell: +1,02 (95 % KI: +0,72, +1,33),

p < 0,0001, GEE-modell



## Sekundære effektresultater

Viktige sekundære effektendepunktresultater er presentert i tabell 2.

**Tabell 2 Sekundære effektendepunktresultater**

Endepunkt	Uke	Aktiv kontroll LS gjennomsnitt (SE)	Burosumab LS gjennomsnitt (SE)	Forskjell (burosumab – aktiv kontroll)
Deformitet i nedre ekstremitet, vurdert ved 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
Høyde, Z-skår	Baseline	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 <sup>a</sup>	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95 % KI: 0,01, 0,24] p = 0,0408
	64 <sup>b</sup>	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95 % KI: 0,00, 0,29] p = 0,0490
Alvorlighetsgrad av rakitt, RSS totalskår	Baseline	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 <sup>a</sup>	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95 % KI: - 1,74, -0,94] p < 0,0001
	64 <sup>b</sup>	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95 % KI: - 1,59, -0,83] p < 0,0001
Serum ALP (E/l)	Baseline	523 (154)	511 (125)	
	40 <sup>a</sup>	489 (189)	381 (99)	-97 [95 % KI: - 138, -56] p < 0,0001
	64 <sup>b</sup>	495 (182)	337 (86)	-147 [95 % KI: - 192, -102] p < 0,0001
Seks minutters gangtest (m)	Baseline	450 (106)	385 (86)	
	40 <sup>a</sup>	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95 % KI: - 0,3, 87]; p = 0,0514
	64 <sup>b</sup>	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95 % KI: 2, 89]; p = 0,0399

a: endring fra baseline til uke 40 fra ANCOVA-modell.

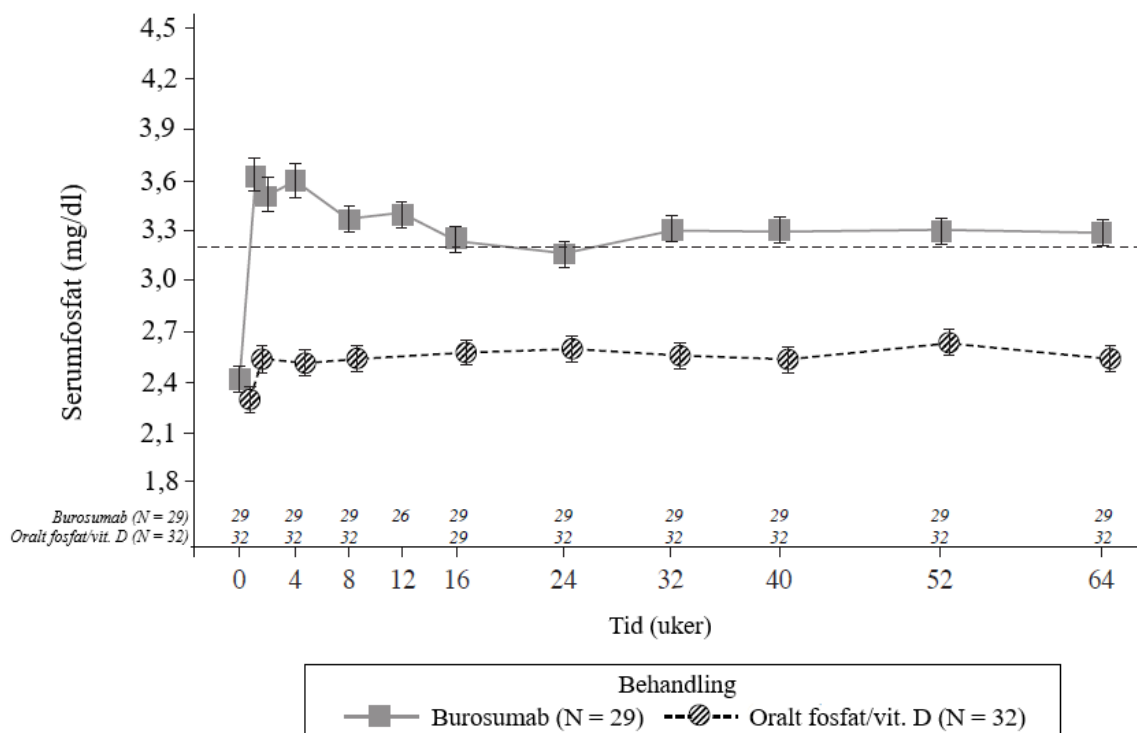
b: endring fra baseline til uke 64 fra GEE-modell.

### Serumfosfat

Ved hvert studiebesøk hvor serumfosfat ble målt i begge grupper, var endringene i serumfosfat fra baseline større i burosumabgruppen sammenlignet med aktiv kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ , GEE-modell) (figur 2).

**Figur 2: Serumfosfatkonsentrasjon og endring fra baseline (mg/dl) (gjennomsnitt  $\pm$  SE) etter behandlingsgruppe (PD-analysesett)**

Merk: Stiplet linje i figur indikerer nedre grense i referanseområdet for serumfosfat, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



### Studie UX023-CL201

I pediatrik studie UX023-CL201 ble 52 pediatriske pasienter i alderen 5 til 12 år (gjennomsnitt 8,5 år, SD 1,87) med XLH behandlet i 64 uker. Nesten alle pasienter hadde radiografisk verifisert rakitt ved baseline og hadde tidligere fått oralt fosfat og vitamin D-analoger med en gjennomsnittlig (SD) varighet på 7 (2,4) år. Denne konvensjonelle behandlingen ble seponert 2-4 uker før oppstart med burosumab. Burosumabdosen ble justert for å oppnå en fastende serumkonsentrasjon av fosfat på 3,50 til 5,02 mg/dl (1,13 til 1,62 mmol/l). Tjueseks av 52 pasienter fikk burosumab hver 4. uke (Q4W). Tjueseks av 52 pasienter fikk burosumab annenhver uke (Q2W) i en gjennomsnittlig dose (min., maks.) på henholdsvis 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) og 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg i uke 16, 40 og 60, og opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg.

Burosumab økte serumfosfatkonsentrasjonen og økte TmP/GFR. I gruppen som fikk burosumab annenhver uke, økte gjennomsnittlig (SD) serumfosfatkonsentrasjon fra 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) ved baseline til 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) i uke 40, som ble opprettholdt til uke 64 på 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l).

### Aktivitet av alkalisk fosfatase

Gjennomsnittlig (SD) total serumaktivitet av alkalisk fosfatase var 459 (105) E/l ved baseline og falt til 369 (76) E/l i uke 64 (-19,6 %,  $p < 0,0001$ ).

Seruminhold av alkalisk fosfatase fra skjelett var 165 (52) mikrog/l [gjennomsnitt (SD)] ved baseline og 115 (31) mikrog/l i uke 64 (gjennomsnittlig endring: -28,5 %).

Alvorlighetsgraden av pediatrik rakitt i studie UX023-CL201 ble målt ved hjelp av RSS, som beskrevet ovenfor. I studie UX023-CL201 ble RSS skåret ved hjelp av en forhåndsdefinert skala for spesifikke avvik i håndledd og knær. Som et supplement til RSS-vurderingen ble RGI-C-skalaen brukt. Resultatene er oppsummert i tabell 3.

**Tabell 3: Rakittrespons hos barn 5-12 år som fikk burosumab i studie UX023-CL201**

Endepunkt	Varighet av burosumab (uker)	Effektstørrelse	
		Q2W (N = 26)	Q4W (N = 26)
<b>RSS totalskår</b>			
Baseline gjennomsnitt (SD)		1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
LS gjennomsnittsendring (SE) fra baseline i totalskår <sup>a</sup> (reduert RSS-skår indikerer forbedring i alvorlighetsgrad av rakitt)	40	-1,06 (0,1) (p < 0,0001)	-0,73 (0,1) (p < 0,0001)
	64	-1,00 (0,1) (p < 0,0001)	-0,84 (0,1) (p < 0,0001)
<b>RGI-C totalskår</b>			
LS gjennomsnittsskår (SE) <sup>a</sup> (positiv indikerer tilheling)	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) Estimatene for LS gjennomsnitt og p-verdier er fra "the generalized estimation equation model" som tar hensyn til baseline RSS, besøk og regimer og dens interaksjon.

#### Studie UX023-CL205

I pediatrik studie UX023-CL205 ble burosumab evaluert hos 13 XLH-pasienter i alderen 1 til 4 år (gjennomsnitt 2,9 år, SD 1,1) i 40 uker. Alle pasienter hadde radiografisk verifisert rakitt ved baseline, og tolv pasienter hadde fått oralt fosfat og vitamin D-analoger med en gjennomsnittlig (SD) varighet på 16,7 (14,4) måneder. Denne konvensjonelle behandlingen ble seponert 2-6 uker før oppstart med burosumab. Pasienter fikk burosumab i en dose på 0,8 mg/kg annenhver uke.

I studie UX023-CL205 økte gjennomsnittlig (SD) fastende serumfosfatkonsentrasjon fra 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) ved baseline til 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) i uke 40.

#### *Serumaktivitet av alkalisk fosfatase*

Gjennomsnittlig (SD) total serumaktivitet av alkalisk fosfatase var 549 (193,8) E/l ved baseline og falt til 335 (87,6) E/L i uke 40 (gjennomsnittsendring: -36,3 %).

#### *Alvorlighetsgrad av rakitt (RSS)*

Etter 40 ukers behandling med burosumab ble gjennomsnittlig RSS forbedret fra 2,92 (1,367) ved baseline til 1,19 (0,522), tilsvarende en endring fra baseline i LS gjennomsnittsendring (SE) på -1,73 (0,132) (p < 0,0001).

#### *Radiografisk totalinntrykk av endring (RGI-C)*

Etter 40 ukers behandling med burosumab var LS gjennomsnitt (SE) RGI-C totalskår +2,33 (0,08) hos alle 13 pasienter (p < 0,0001), som viser tilheling av rakitt. Alle 13 pasienter ble ansett som RGI-C-respondere definert ved RGI-C totalskår  $\geq$  +2,0.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med CRYSVITA i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av X-bundet hypofosfatemi. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Burosumababsorpsjon fra subkutane injeksjonssteder til blodsirkulasjonen er nesten fullstendig. Etter subkutan administrering er tid til maksimal serumkonsentrasjon ( $T_{max}$ ) av burosumab nås ca. 5-10 dager. Maksimal serumkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) og areal under konsentrasjon-tidkurven (AUC) for serumburosumab er proporsjonale med dosen i doseområdet 0,1-2,0 mg/kg.

### Distribusjon

Hos XLH-pasienter er det observerte distribusjonsvolumet til burosumab nesten likt plasmavolumet, noe som indikerer begrenset ekstravaskulær distribusjon.

### Biotransformasjon

Burosumab er som et nativt immunglobulin, sammensatt av kun aminosyrer og karbohydrater, og det er lite sannsynlig at det elimineres via levermetabolismemekanismer. Dets metabolisme og eliminering forventes å følge immunglobuliners clearancemekanismer, som medfører nedbrytning til små peptider og individuelle aminosyrer.

### Eliminasjon

Grunnet molekylstørrelsen forventes det ikke at burosumab utskilles direkte. Clearance av burosumab avhenger av kroppsvekt og anslås å være henholdsvis 0,290 l/døgn og 0,136 l/døgn hos en vanlig voksen (70 kg) og pediatrik (30 kg) XLH-pasient, med tilsvarende elimineringshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) i serum på ca. 19 dager. Etter gjentatt dosering hos pediatrike pasienter nådde observerte bunnkonsentrasjoner i serum et platå innen 8 uker etter behandlingsstart.

### Linearitet/ikke-linearitet

Burosumab viser tidsuavhengig farmakokinetikk som er lineær med dosen i det subkutane doseområdet 0,1 til 2,0 mg/kg.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved subkutan administrasjon observeres et direkte farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold mellom serumkonsentrasjon av burosumab og økning i serumfosfatkonsentrasjon, som beskrives godt med en  $E_{max}/EC_{50}$ -modell. Serumkonsentrasjon av burosumab og fosfat, samt TmP/GFR, økte og falt parallelt og nådde maksimalt nivå til omtrent samme tidspunkt etter hver dose, noe som støtter et direkte farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold. AUC for endring fra baseline i serumfosfat, TmP/GFR og  $1,25(OH)_2D$  økte lineært med økende AUC for burosumab.

### Pediatrik farmakokinetikk/farmakodynamikk

Ingen signifikant forskjell har blitt observert i pediatrike pasienters farmakokinetikk eller farmakodynamikk sammenlignet med farmakokinetikk/farmakodynamikk i voksenpopulasjonen. Burosumabs clearance og distribusjonsvolum avhenger av kroppsvekt.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger i prekliniske studier med normale dyr ble observert ved eksponeringer som ga serumfosfatkonsentrasjoner over normalgrensen. Disse effektene var sammenfallende med en forsterket respons på hemmingen av normale FGF23-nivåer som medførte en suprafysiologisk økning i serumfosfat over øvre normalgrense.

Studier med kaniner og voksne og juvenile cynomolgusaper viste doseavhengige økninger i serumfosfat og  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , som bekreftet de farmakologiske virkningene til burosumab hos disse artene. Ektopisk mineralisering i flere vev og organer (f.eks. nyre, hjerte, lunge og aorta), og relaterte sekundære følger (f.eks. nefrokalsinose) i noen tilfeller, grunnet hyperfosfatemi, ble observert hos normale dyr ved doser av burosumab som ga serumfosfatkonsentrasjoner hos dyr over ca. 8 mg/dl (2,6 mmol/l). I en murin modell av XLH ble det observert en signifikant reduksjon i insidensen av ektopisk mineralisering ved ekvivalente nivåer av serumfosfat, noe som indikerer at risikoen for mineralisering er mindre ved FGF23-overskudd.

Benefekter ble sett hos voksne og juvenile aper, inkludert endringer i benmetabolismemarkører, økninger i tykkelse og tetthet av kortikale ben, økt tetthet i ben totalt og fortykkelse i lange benknokler. Disse endringene var en følge av høyere serumfosfatnivåer enn normalt, som akselererte benomsatning og også medførte periosteal hyperostose og redusert benstyrke hos voksne dyr, men ikke hos juvenile dyr ved de undersøkte dosene. Burosumab bidro ikke til unormal benutvikling, da ingen endringer i femurlengde eller benstyrke ble registrert hos juvenile dyr. Benforandringer var sammenfallende med burosumabs farmakologi og fosfats betydning ved mineralisering, metabolisme og omsetning av ben.

I studier av toksisitet ved gjentatt dosering av opptil 40 ukers varighet hos cynomolgusaper, ble mineralisering av rete testis/seminiferøse tubuli observert hos hannaper, men ingen endringer ble observert ved sædanalyse. Ingen bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hunndyr ble observert i disse studiene.

I studien av reproduksjons- og utviklingstoksikasjon utført hos drektige cynomolgusaper, ble det sett moderat mineralisering av placenta hos drektige dyr som fikk 30 mg/kg burosumab, og dette forekom hos dyr med maksimal serumfosfatkonsentrasjon høyere enn ca. 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Forkortet gestasjonsperiode og tilhørende økt insidens av prematur fødsel ble observert hos drektige aper ved doser  $\geq 0,3$  mg/kg, som tilsvarer en burosumabeksponering som er  $\geq 0,875$  til 1,39 ganger forventede kliniske nivåer. Burosumab ble påvist i serum fra fostre, noe som indikerer at burosumab ble transportert gjennom placenta til fosteret. Det var ingen holdepunkter for teratogene effekter. Ektopisk mineralisering ble ikke observert hos fostre eller avkom, og burosumab påvirket ikke pre- og postnatal vekst, inkludert overlevelse hos avkom.

I prekliniske studier har ektopisk mineralisering, hyppigst i nyre, blitt observert hos normale dyr som har fått burosumab i doser som ga serumfosfatkonsentrasjoner over 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Verken ny eller klinisk relevant forverring av nefrokalsinose eller ektopisk mineralisering er observert i kliniske studier av pasienter med XLH behandlet med burosumab for å oppnå normale serumfosfatnivåer.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

L-histidin  
D-sorbitol E 420  
Polysorbat 80  
L-metionin  
Saltsyre, 10 % (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass av klart glass med butylgummipropp og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse på ett hetteglass.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Hetteglasset skal ikke ristes før bruk.

Burosumab skal administreres ved bruk av aseptisk teknikk og sterile engangssprøyter og injeksjonskanyler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 februar 2018  
Dato for siste fornyelse: 21 februar 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**



**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Piramal Healthcare UK Limited  
Whalton Road  
Northumberland  
Morpeth  
NE61 3YA  
STORBRITANNIA

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<b>UX023-CL205</b> For å bekrefte effekt og sikkerhet av Crysvida ved behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn i alderen 1 til 4 år, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn oppdaterte resultater fra studie UX023-CL205, en åpen, fase II-studie for vurdering av sikkerheten, farmakodynamikken og effekten til KRN23 hos pediatriske pasienter med XLH.	Mai 2020

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****10 mg ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
burosumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 10 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, D-sorbitol E420, polysorbat 80, L-metionin, saltsyre 10 % og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Subkutan bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Skal ikke ristes før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1262/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**10 mg HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske  
burosumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****20 mg ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
burosumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 20 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, D-sorbitol E420, polysorbat 80, L-metionin, saltsyre 10 % og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Subkutan bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Skal ikke ristes før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utl.dato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1262/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**20 mg HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske  
burosumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****30 mg ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
burosumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 30 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, D-sorbitol E420, polysorbat 80, L-metionin, saltsyre 10 % og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Subkutan bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Skal ikke ristes før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1262/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**30 mg HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske  
burosumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning**  
**CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning**  
**CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning**

burosumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CRYSVITA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CRYSVITA
3. Hvordan du bruker CRYSVITA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CRYSVITA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva CRYSVITA er og hva det brukes mot**

#### **Hva CRYSVITA er**

CRYSVITA inneholder virkestoffet burosumab. Dette er en legemiddeltypen som kalles et humant monoklonalt antistoff.

#### **Hva CRYSVITA brukes mot**

CRYSVITA brukes til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH). Det brukes hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom som fortsatt vokser.

#### **Hva er X-bundet hypofosfatemi (XLH)**

X-bundet hypofosfatemi (XLH) er en genetisk sykdom.

- Personer med XLH har høyere nivåer av et hormon som kalles fibroblastvekstfaktor 23 (FGF23).
- FGF23 reduserer mengden av fosfat i blodet.
- Det lave nivået av fosfat kan gi ben som ikke kan vokse og bli hardt som det skal.

#### **Hvordan CRYSVITA virker**

CRYSVITA festes til FGF23 i blodet, og dette hindrer FGF23 i å virke og øker fosfatnivået i blodet slik at det kan oppnås normalt fosfatnivå.

### **2. Hva du må vite før du bruker CRYSVITA**

**Bruk ikke CRYSVITA dersom:**

- du er allergisk overfor burosumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- du tar fosfattilskudd eller visse vitamin D-tilskudd (som inneholder såkalt aktivt vitamin D, f.eks. kalsitriol)
- du allerede har et høyt fosfatnivå i blodet ("hyperfosfatemi")
- du har alvorlig nyresykdom eller nyresvikt.

#### Allergiske reaksjoner

Slutt å ta CRYSVITA og informer legen umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger, da de kan være tegn på en allergisk reaksjon:

- utslett og kløe over hele kroppen
- kraftige hevelser i øyelokk, munn eller lepper (angioødem)
- kortpustethet
- raske hjerteslag
- svetting.

Bruk ikke CRYSVITA dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege før du bruker CRYSVITA hvis du er usikker.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Hudreaksjoner

Du kan få hudreaksjoner der injeksjonen gis, se avsnitt 4 for mer informasjon. Rådfør deg med lege hvis disse reaksjonene er alvorlige.

##### **Prøver og undersøkelser**

Legen vil undersøke fosfat- og kalsiumnivået i blod og urin og kan også ta ultralyd av nyrene under behandlingen for å redusere risikoen for hyperfosfatemi (for mye fosfat i blodet) og ektopisk mineralisering (ansamling av kalsium i vev som nyrene). Serumnivået av parathormon vil også bli sjekket av og til.

##### **Barn under 1 år**

CRYSVITA skal ikke gis til barn under 1 år da legemidlets sikkerhet og effekt ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

##### **Andre legemidler og CRYSVITA**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke CRYSVITA og rådfør deg med lege dersom du bruker:

- fosfattilskudd
- visse vitamin D-tilskudd (som inneholder såkalt aktivt vitamin D, f.eks. kalsitriol). Det er enkelte vitamin D-tilskudd du kan fortsette med eller begynne å bruke, og legen vil gi deg råd om hvilke dette er.

Rådfør deg med lege før du bruker CRYSVITA dersom du bruker:

- legemidler som virker på samme måte som kalsium i kroppen ("kalsimimetika"). Dersom de brukes sammen kan de senke kalsium i blodet.

##### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette fordi det ikke er kjent om CRYSVITA vil påvirke barnet.

CRYSVITA er ikke anbefalt under graviditet.

Dersom du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du bruker CRYSVITA. Du bør diskutere dette med legen.



Det er ikke kjent om CRYSVITA går over i morsmelk, og en risiko for nyfødte eller spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Du bør diskutere dette med legen.

### **Kjøring, sykling og bruk av maskiner**

Det er mulig at CRYSVITA kan medføre svimmelhet og påvirke din evne til å sykle, bruke verktøy eller maskiner eller kjøre. Dersom du tror at du påvirkes skal du ikke sykle, bruke verktøy eller maskiner eller kjøre, og rådføre deg med legen.

### **CRYSVITA inneholder sorbitol**

Dette legemidlet inneholder 45,91 mg sorbitol i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 45,91 mg/ml.

## **3. Hvordan du bruker CRYSVITA**

CRYSVITA skal gis som en injeksjon under huden på armen, magen, setet eller låret av erfarent helsepersonell.

### **Hvor mye CRYSVITA du kommer til å få**

Dosen er basert på kroppsvekten. Legen beregner riktig dose for deg. CRYSVITA injiseres annenhver uke.

Legen vil foreta undersøkelser for å sjekke at du får riktig dose og kan endre dosen ved behov.

Maksimaldosen du kan få er 90 mg.

### **Dersom du har fått for mye av CRYSVITA**

Rådfør deg med lege umiddelbart dersom du tror at du har fått for mye av CRYSVITA.

### **Dersom en dose med CRYSVITA uteblir**

Rådfør deg med lege umiddelbart dersom en dose uteblir. Den uteblitte dosen skal gis så snart som mulig, og legen vil flytte fremtidige doser tilsvarende.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Bivirkninger**

#### **Svært vanlig (kan ramme flere enn 1 av 10 barn)**

- Tannbyll (infeksjon)
- Hoste
- Hodepine
- Oppkast
- Kvalme
- Diaré
- Forstoppelse
- Tannråte eller hull i tennene
- Utslett
- Smerter i muskler (myalgi) og hender og føtter
- Reaksjoner der injeksjonen ble gitt, som kan omfatte:
  - rødhet eller utslett
  - smerter eller kløe
  - hevelse

- blødning eller blåmerker  
Disse reaksjonene på injeksjonsstedet er vanligvis lette, oppstår innen et døgn etter injeksjonen og bedres vanligvis etter ca. 1 til 3 døgn.
- Feber
- Lavt nivå av vitamin D i blodet

#### **Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 barn)**

- Svimmelhet

#### **Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

- Økt fosfatnivå i blodet

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer CRYSVITA**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke CRYSVITA etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke CRYSVITA dersom det inneholder synlige partikler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av CRYSVITA**

Virkestoff er burosumab. Hvert hetteglass inneholder enten 10, 20 eller 30 mg burosumab.

Andre innholdsstoffer er L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80, L-metionin, saltsyre 10 % og vann til injeksjonsvæsker. (Se "CRYSVITA inneholder sorbitol" i avsnitt 2 for mer informasjon).

### **Hvordan CRYSVITA ser ut og innholdet i pakningen**

CRYSVITA leveres som en klar til lett opaliserende, fargeløs til lys gulbrun injeksjonsvæske, oppløsning i et lite hetteglass av glass. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nederland

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

### **Tilvirker**

Piramal Healthcare UK Limited

Whalton Road

Morpeth

NE61 3YA

Storbritannia

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.