

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 30 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 10 mg af burosumabi í 0,33 ml af lausn.

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af burosumabi í 0,67 ml af lausn.

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

Burosumab er raðbrigða einstofna IgG1 mannamótefni gegn FGF23 og er framleitt með DNA raðbrigðatækni í frumurækt spendýrafrumna úr eggjastökkum kínverskra hamstra.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 45,91 mg af sorbitóli.

Hver 10 mg áfyllt sprauta inniheldur 15,30 mg af sorbitóli.

Hver 20 mg áfyllt sprauta inniheldur 30,61 mg af sorbitóli.

Hver 30 mg áfyllt sprauta inniheldur 45,91 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fölgulbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CRYSVITA er ætlað til meðferðar gegn X-tengdri blóðfosfatlækkun hjá ungbörnum á aldrinum 1 mánaðar til 1 árs með blóðfosfatlækkun (sjá kafla 5.1), hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 til 17 ára þegar myndgreining sýnir vísbendingar um beinsjúkdóm og hjá fullorðnum.

CRYSVITA er ætlað til meðferðar gegn blóðfosfatlækkun í tengslum við FGF23 vegna æxlisvirkjaðrar beinmeyru sem tengist fósturbandvefsæxlum og útskilnaði fosfats í þvagi sem ekki er hægt að lækna með skurðaðgerð eða ekki er hægt að staðsetja hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 til 17 ára og hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu af meðferð sjúklinga með efnaskiptasjúkdóma í beinum skal hefja meðferðina.

Skammtar

Allir aldurshópar og ábendingar

Hætta verður gjöf fosfats og virkra D-vítamínhlíðstæðna til inntöku (t.d. kalsítríóls) 1 viku áður en meðferð er hafin. Þar sem burosumab eykur hins vegar myndun virks D-vítamíns (sjá kafla 5.1), ætti að meta þörf sjúklinga fyrir uppbótarmeðferð eða viðbót við óvirkt D-vítamín. Hefja má eða halda áfram uppbótar- eða bætiefnameðferð með óvirkum formum af D-vítamíni samkvæmt gildandi reglum og hafa skal eftirlit með kalsíum og fosfati í sermi. Við upphaf meðferðar skal fosfatgildi í sermi á fastandi maga vera undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur (sjá kafla 4.3).

Fylgjast skal með kalsíumþéttni í sermi áður en meðferð hefst og 1-2 vikum eftir að meðferð og skammtaaðlögun hefst, auk reglulegs eftirlits meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

X-tengd blóðfosfatlækkun

Skömmtun hjá ungbörnum með X-tengda blóðfosfatlækkun á aldrinum 1 mánaðar til undir 6 mánaða

Áður en meðferð hefst skal staðfesta blóðfosfatlækkun með mælingu á fosfati í sermi á fastandi maga sem er undir aldurstengdum neðri viðmiðunarmörkum (LLN).

Ráðlagður upphafsskammtur hjá ungbörnum á aldrinum 1 mánaðar til undir 6 mánaða er 0,4 mg/kg líkamsþyngdar gefinn á 2 vikna fresti. Skammta skal rúnna að næsta 1 mg.

Eftir að meðferð hefst og eftir skammtaaðlögun skal mæla fosfat í sermi á fastandi maga aðra hverja viku í 6 vikur og á 4 vikna fresti næstu 2 mánuði og síðan eftir því sem við á (sjá einnig kafla 4.2, Allir aldurshópar og ábendingar). Blóðsýni til mælingar á fosfati í sermi á fastandi maga skal alltaf taka um það bil 2 vikum eftir skammt. Ef fosfat í sermi á fastandi maga er innan viðmiðunarmarkanna fyrir viðkomandi aldur skal halda sama skammti áfram.

Skammtaaukning

Ef fosfat í sermi á fastandi maga er undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur má auka skammtinn smám saman um 0,2–0,4 mg/kg upp að hámarksskammti sem er 0,8 mg/kg. Ekki skal auka skammt af burosumabi oftar en á 4 vikna fresti.

Skammtalækkun

Ef fosfat í sermi á fastandi maga er yfir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur skal sleppa næsta skammti og endurmeta fosfat í sermi á fastandi maga innan 2 vikna. Fosfat í sermi á fastandi maga verður að vera undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur áður en meðferð með burosumabi er hafin að nýju, þá með helmingi af fyrri skammti, rúnnuðum eins og lýst er hér að ofan. Ef gildið er áfram undir viðmiðunarmörkum eftir fyrsta endurhafsskammt má auka skammtinn eins og lýst er undir „Skammtaaukning“ hér að ofan.

Skammtabreyting við 6 mánaða aldur

Frá 6 mánaða aldri, ef þörf er á skammtaaukningu, skal fylgja skömmunarleiðbeiningunum hér að neðan.

Skömmun hjá ungbörnum með X-tengda blóðfosfatlækkun á aldrinum 6 mánaða til undir 1 árs

Áður en meðferð hefst skal staðfesta blóðfosfatlækkun með mælingu á fosfati í sermi á fastandi maga sem er LLN.

Ráðlagður upphafsskammtur hjá ungbörnum á aldrinum 6 mánaða til undir 1 árs er 0,8 mg/kg líkamsþyngdar gefinn á 2 vikna fresti. Skammta skal rúnna að næsta 1 mg.

Eftir að meðferð hefst og eftir skammtaöðlögun skal mæla fosfat í sermi á fastandi maga aðra hverja viku í 6 vikur og á 4 vikna fresti næstu 2 mánuði og síðan eftir því sem við á (sjá einnig kafla 4.2, Allir aldurshópar og ábendingar). Blóðsýni til mælingar á fosfati í sermi á fastandi maga skal alltaf taka um það bil 2 vikum eftir skammt. Ef fosfat í sermi á fastandi maga er innan viðmiðunarmarkna fyrir viðkomandi aldur skal halda sama skammti áfram.

Skammtaaukning

Ef fosfat í sermi á fastandi maga er undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur má auka skammtinn smám saman um 0,4 mg/kg upp að hámarksskammti sem er 2,0 mg/kg. Ekki skal auka skammt af burosumabi oftar en á 4 vikna fresti.

Skammtalækkun

Ef fosfat í sermi á fastandi maga er yfir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur skal sleppa næsta skammti og endurmeta fosfat í sermi á fastandi maga innan 2 vikna. Fosfat í sermi á fastandi maga verður að vera undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur áður en meðferð með burosumabi er hafin að nýju, þá með helmingi af fyrri skammti, rúnnuðum eins og lýst er hér að ofan. Ef gildið er áfram undir viðmiðunarmörkum eftir fyrsta endurhafsskammt má auka skammtinn eins og lýst er undir „Skammtaaukning“ hér að ofan.

Skammtabreyting við 1 árs aldur

Frá 1 árs aldri, ef þörf er á skammtaaukningu, skal fylgja skömmunarleiðbeiningunum hér að neðan.

Skömmun handa börnum og unglingum með X-tengda blóðfosfatlækkun á aldrinum 1 til 17 ára

Ráðlagður upphafsskammtur handa börnum og unglingum á aldrinum 1 til 17 ára er 0,8 mg/kg líkamsþyngdar gefinn á 2 vikna fresti. Skammta skal rúnna af að næstu 10 mg. Hámarksskammtur er 90 mg.

Eftir að meðferð með burosumabi er hafin skal mæla fosfat í sermi á fastandi maga á 2 vikna fresti fyrsta mánuð meðferðar, á 4 vikna fresti næstu 2 mánuði og síðan eftir því sem við á. Blóðsýni til mælingar á fosfati í sermi verða alltaf að vera tekin um það bil 2 vikum eftir skammt. Ef fosfat í sermi á fastandi maga er innan viðmiðunarmarkna fyrir viðkomandi aldur skal halda sama skammti áfram.

Skammtaaukning

Ef fosfat í sermi á fastandi maga er undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur má auka skammtinn smám saman um 0,4 mg/kg í allt að hámarksskammt sem er 2,0 mg/kg (hámarksskammtur 90 mg). Mæla skal fosfat í sermi á fastandi maga 4 vikum eftir skammtaæðlögun (sjá einnig kafla 4.2, Allir aldurshópar og ábendingar). Burosumab skammtinn má ekki aðlaga oftar en á 4 vikna fresti.

Skammtaminnkun

Ef fosfat í sermi á fastandi maga er yfir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur skal sleppa næsta skammti og mæla fosfat í sermi á fastandi maga aftur innan 2 vikna. Fosfat á fastandi maga í sermi sjúklingsins verður að vera undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur til að hefja megi meðferð með burosumabi aftur með hálfum þeim skammti sem gefinn var áður, og magnið skal rúnna af eins og lýst er hér að ofan. Ef gildið er undir viðmiðunargildi eftir að fyrsti skammturinn er hafinn aftur, má auka skammtinn eins og lýst er undir „Skammtaaukning“ (hér að ofan).

Skammtabreyting við 18 ára aldur

Börn og unglingar á aldrinum 1 mánaðar til 17 ára skulu fá meðferð samkvæmt skammtaleiðbeiningunum sem lýst er hér fyrir ofan. Við 18 ára aldur á sjúklingurinn að skipta yfir í fullorðinsskammt og skammtaáætlun eins og lýst er hér fyrir neðan.

Skömmun handa fullorðnum með X-tengda blóðfosfatlækkun

Ráðlagður upphafsskammtur handa fullorðnum er 1,0 mg/kg líkamsþyngdar, rúnnaður af að næstu 10 mg upp að hámarksskammtinum 90 mg, gefinn á 4 vikna fresti.

Eftir að meðferð með burosumabi er hafin skal mæla fosfat í sermi á fastandi maga á 2 vikna fresti fyrsta mánuð meðferðar, á 4 vikna fresti næstu 2 mánuði og síðan eftir því sem við á. Mæla skal fosfat í sermi á fastandi maga 2 vikum eftir fyrri skammt af burosumabi. Ef fosfat í sermi er innan eðlilegra marka skal halda sama skammti áfram.

Skammtaminnkun

Ef fosfat í sermi er yfir eðlilegum efri mörkum skal sleppa næsta skammti og mæla fosfat í sermi aftur innan 2 vikna. Fosfat í sermi sjúklingsins verður að vera undir eðlilegum mörkum til að hefja megi meðferð með burosumabi á ný. Þegar fosfat í sermi mælist undir eðlilegum mörkum má hefja meðferð á ný með hálfum upphafsskammti upp að hámarksskammtinum 40 mg á 4 vikna fresti. Mæla skal fosfat í sermi aftur 2 vikum eftir skammtabreytingu.

Ef gildið helst undir viðmiðunargildi eftir að fyrsti skammturinn er hafinn aftur, má auka skammtinn samkvæmt mati læknis í skrefum allt að 1,0 mg/kg, námundað að næstu 10 mg (í hámarksskammt (heildar) upp á 90 mg), gefið á 4 vikna fresti. Endurmeta skal gildi fosfats í sermi 2 vikum eftir skammtaæðlögun.

Æxlisvirkjuð beinmeyra

Skömmun handa börnum og unglingum með æxlisvirkjaða beinmeyru á aldrinum 1 til 17 ára hefur verið ákvörðuð með lyfjahvarfafræðilegum líkönum og hermunum (sjá kafla 5.2).

Skömmun handa börnum með æxlisvirkjaða beinmeyru á aldrinum 1 til 12 ára

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir börn á aldrinum 1 til 12 ára er 0,4 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn á 2 vikna fresti. Námunda skal skammta upp að næstu 10 mg. Hámarksskammtur er 90 mg.

Skammtaaukning

Ef fosfat í sermi er undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur má auka skammtinn í skrefum. Upphafleg skammtaaukning á að vera um 0,6 mg/kg en síðan skal aukningin vera samkvæmt svörum sjúklingsins við meðferðinni, um 0,5 mg/kg (í allt að hámarksskammt sem er 2,0 mg/kg), námundað eins og lýst er hér að ofan, í allt að hámarksskammt 90 mg, gefinn á 2 vikna fresti. Mæla skal fosfat í sermi á fastandi maga 4 vikum eftir hverja skammtaæðlögun. Burosumab skammtinn má ekki aðlaga oftar en á 4 vikna fresti.

Skömmtun handa unglingum með æxlisvirkjaða beinmeyru á aldrinum 13 til 17 ára

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir unglinga á aldrinum 13 til 17 ára er 0,3 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn á 2 vikna fresti. Námunða skal skammta upp að næstu 10 mg. Hámarksskammtur er 180 mg.

Skammtaaukning

Ef fosfat í sermi er undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur má auka skammtinn í skrefum. Upphafleg skammtaaukning á að vera um 0,3 mg/kg en síðan skal aukningin vera á bilinu 0,2 mg/kg - 0,5 mg/kg (skammtaaukningin fer eftir svörun fosfats í sermi við meðferðinni) námunðað eins og lýst er hér að ofan, í allt að hámarksskammt sem er 2,0 mg/kg (hámarksskammtur 180 mg), gefinn á 2 vikna fresti. Mæla skal fosfat í sermi á fastandi maga 4 vikum eftir skammtaöðlögun. Burosumab skammtinn má ekki aðlaga oftar en á 4 vikna fresti.

Skömmtun handa börnum og unglingum með æxlisvirkjaða beinmeyru á aldrinum 1 til 17 ára

Fylgjast skal með fosfati í sermi á fastandi maga eftir þörfum meðan á meðferð með burosumabi stendur, einnig eftir skammtaöðlögun, til að tryggja að það haldist innan viðmiðunarmarka miðað við aldur. Blóðsýni til mælingar á fosfati í sermi verða alltaf að vera tekin um það bil 2 vikum eftir skammt.

Eftir að meðferð með burosumabi er hafin skal mæla fosfat í sermi á fastandi maga á 2 vikna fresti fyrsta mánuð meðferðar, á 4 vikna fresti næstu 2 mánuði og síðan eftir því sem við á. Ef fosfat í sermi á fastandi maga er innan viðmiðunarmarka fyrir viðkomandi aldur skal halda sama skammti áfram. Ef fosfat í sermi á fastandi maga er ekki innan viðmiðunarmarka gæti þurft að aðlaga skammt (skammtaaukning/skammtalækkun) (sjá hér að neðan). Mæla skal fosfat í sermi á fastandi maga aftur 4 vikum eftir að skammtur hefur verið aðlagður. Ef fosfat í sermi á fastandi maga er innan viðmiðunarmarka við endurmælingu skal halda nýja skammtinum, annars skal íhuga frekari skammtaöðlögun.

Skammtaminnkun

Ef fosfat í sermi er yfir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur skal sleppa næsta skammti og mæla fosfat í sermi á fastandi maga aftur innan 2 vikna. Þegar fosfat í sermi er undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur má hefja meðferð að nýju með hálfum þeim skammti af burosumabi sem gefinn var áður, og magnið skal rúnna af eins og lýst er hér að ofan. Mæla skal fosfat í sermi á fastandi maga 4 vikum eftir skammtaöðlögun. Ef magnið er en undir viðmiðunarmörkum fyrir viðkomandi aldur eftir að skammtur var gefinn að nýju má aðlaga skammtinn enn frekar.

Skammtabreyting við 18 ára aldur

Við 18 ára aldur á sjúklingurinn að skipta yfir í fullorðinsskammt og skammtaáætlun eins og lýst er hér fyrir neðan.

Skömmtun handa fullorðnum með æxlisvirkjaða beinmeyru

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir fullorðna er 0,3 mg/kg líkamsþyngdar, rúnnaður af að næstu 10 mg, gefinn á 4 vikna fresti.

Eftir að meðferð með burosumabi er hafin skal mæla fosfat í sermi á fastandi maga á 4 vikna fresti, 2 vikum eftir hvern skammt fyrstu 3 mánuði meðferðar og síðan eftir því sem við á. Ef fosfat í sermi er innan viðmiðunarmarka skal halda sama skammti áfram.

Skammtaaukning

Ef fosfat í sermi er undir viðmiðunarmörkum má auka skammtinn í skrefum. Upphafleg skammtaaukning á að vera um 0,3 mg/kg en síðan skal aukningin vera á bilinu 0,2 mg/kg - 0,5 mg/kg (skammtur háður svörun sjúklingsins við meðferðinni) í allt að hámarksskammt sem er 2,0 mg/kg (hámarksskammtur 180 mg), gefinn á 4 vikna fresti. Mæla skal fosfat í sermi á fastandi maga 2 vikum eftir skammtaöðlögun.

Hjá sjúklingum sem hafa fosfat í sermi áfram undir viðmiðunarmörkum, þrátt fyrir að hafa fengið hámarksskammtinn á 4 vikna fresti má skipta fyrri skammti og gefa á 2 vikna fresti, með aukningu í

skrefum eftir því sem þörf er á, eins og lýst er hér að ofan, í allt að hámarksskammt sem er 2,0 mg/kg á 2 vikna fresti (hámarksskammtur 180 mg).

Skammtaminnkun

Ef fosfat í sermi er yfir viðmiðunarmörkum skal sleppa næsta skammti og mæla fosfat í sermi á fastandi maga aftur innan 2 vikna. Sjúklingurinn verður að hafa fosfat í sermi undir viðmiðunarmörkum áður en meðferð með burosumabi er hafin að nýju. Þegar fosfat í sermi er undir viðmiðunarmörkum má hefja meðferð að nýju með um það bil hálfum fyrri skammti, gefnum:

- á 4 vikna fresti (fyrir sjúklinga sem fá skammt á 4 vikna fresti áður en hlé er gert á skömmtun)
- á 2 vikna fresti (fyrir sjúklinga sem fá skammt á 2 vikna fresti áður en hlé er gert á skömmtun)

Mæla skal fosfat í sermi á fastandi maga 2 vikum eftir hverja skammtaaðlögun.

Ef magnið er enn undir viðmiðunarmörkum eftir að skammtur var gefinn að nýju má aðlaga skammtinn enn frekar.

Hlé gert á meðferð hjá börnum og fullorðnum sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru

Ef sjúklingur gengst undir meðferð vegna undirliggjandi æxlis (t.d. skurðaðgerð eða geislameðferð) skal gera hlé á burosumab meðferð.

Eftir að meðferð á undirliggjandi ækli er lokið skal mæla fosfat í sermi áður en meðferð með burosumabi er hafin að nýju. Hefja skal meðferð með burosumabi með upphaflegum byrjunarskammti sjúklingsins ef fosfat í sermi er undir neðri mörkum viðmiðunarmarkna. Fylgja skal ráðlagðri skammtaaðlögun sem lýst er hér að ofan til að halda fosfati í sermi innan eðlilegra viðmiðunarmarkna.

Hjá öllum sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru skal hætta meðferð ef meðferðarlæknir telur að enginn árangur m.t.t. lífefnafræðilegrar eða klínískrar svörunar sé sýnilegur þrátt fyrir að hámarksskammtur sé gefinn.

Allir sjúklingar

Til þess að draga úr hættunni á staðvilltum steinefnaútfellingum er mælt með því að halda fosfati í sermi á fastandi maga við lægri mörk eðlilegra viðmiðunarmarkna (sjá kafla 4.4).

Ef skammtur gleymist

Af hagkvæmnisástæðum má gefa meðferðir 3 dögum fyrir eða eftir áætlaðan meðferðardag. Ef sjúklingur missir úr skammt skal hann fá burosumab eins fljótt og mögulegt er, þann skammt sem honum er ávísað.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Burosumab má ekki gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.3).

Börn

X-tengd blóðfosfatlækkun

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun burosumabs hjá börnum yngri en 4 mánaða með X-tengda blóðfosfatlækkun í klínískum rannsóknum.

Byggt á fyrirliggjandi gögnum úr klínískum rannsóknum hjá einstaklingum < 12 mánaða (sjá kafla 5.1) virðist brotthvarf vera tiltölulega hægara hjá börnum < 12 mánaða samanborið við börn ≥ 12 mánaða (sjá kafla 5.2). Sjá nánar hér að ofan um upphafsskammt og skammtaaðlögun hjá þessum hópi.

Æxlisvirkjuð beinmeyra

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun burosumabs hjá börnum með æxlisvirkjaða beinmeyru í klínískum rannsóknum.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eldri en 65 ára.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Burosumab skal gefa með inndælingu undir húð á upphandlegg, kvið, rasskinn eða læri.

Hámarksrúmmál lyfs sem gefa má á hvern stungustað er 1,5 ml. Ef þörf er á að gefa meira en 1,5 ml á ákveðnum skammtadegi þarf að skipta heildarrúmmáli lyfsins í tvennt og gefa lyfið á tveimur eða fleiri mismunandi stungustöðum. Skipta skal um stungustaði og fylgjast vandlega með þeim með tilliti til einkenna um hugsanleg viðbrögð (sjá kafla 4.4).

Fyrir skammta undir 10 mg skal nota 10 mg/ml hettuglas til að tryggja nákvæma skömmtun.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun burosumabs fyrir gjöf.

Í sumum tilvikum getur hentað að sjúklingur/umönnunaraðili gefi lyfið annaðhvort úr hettuglasinu og/eða með áfylltu sprautunni. Þegar engar skammtabreytingar eru ráðgerðar, getur einstaklingur sem hefur fengið viðeigandi þjálfun í inndælingartækni gefið lyfið. Gjöf á fyrsta skammti lyfsins, sem sjúklingurinn gefur sér sjálfur eftir að meðferð er hafin eða eftir skammtabreytingu, skal fara fram undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns. Halda skal klínisku eftirliti með sjúklingnum áfram eftir þörfum og eins og lýst er hér á eftir, þ.m.t. eftirliti með fosfatgildum. Nákvæmar „notkunarleiðbeiningar“ ætlaðar sjúklingi er að finna í lok fylgiseðilsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis gjöf fosfats og virkra D-vítamínhlíðstæðna til inntöku (sjá kafla 4.5).

Gildi fosfats í sermi á fastandi maga yfir eðlilegum mörkum fyrir viðkomandi aldur, vegna hættunnar á óhóflegri hækkun fosfats í blóði (sjá kafla 4.4).

Verulega skert nýrnastarfsemi sjúklings eða nýrnasjúkdómur á lokastigi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti í sjúkraskrá sjúklingsins.

Staðvillt steinefnaútfelling

Staðvillt steinefnaútfelling, sem kemur fram með nýrakölkun, hefur sést hjá sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun sem fengu meðferð með fosfati og virkum D-vítamínhlíðstæðum til inntöku. Hætta skal gjöf þessara lyfja að minnsta kosti 1 viku áður en meðferð með burosumabi er hafin (sjá kafla 4.2).

Mælt er með eftirliti með einkennum um nýrakölkun, t.d. með ómskoðun af nýrum við upphaf meðferðar og á 6 mánaða fresti fyrstu 12 mánuði meðferðar og árlega eftir það. Mælt er með eftirliti með alkalískum fosfatasa í plasma, kalsíum, kalkkirtlahormóni (PTH) og kreatíníni á 6 mánaða fresti (á 3 mánaða fresti hjá börnum 1 mánaðar-2 ára) eða eftir því sem þörf er á.

Lagt er til að eftirlit sé haft með kalsíum og fosfati í þvagi á 3 mánaða fresti.

Óhófleg hækkun fosfats í blóði

Hafa skal eftirlit með fosfatgildum á fastandi maga í sermi vegna hættunnar á óhóflegri hækkun fosfats í sermi. Til þess að draga úr hættunni á staðvilltum steinefnaútfellingum er mælt með því að halda fosfati í sermi á fastandi maga við lægri mörk eðlilegra viðmiðunarmarka fyrir viðkomandi aldur (sjá kafla 4.2). Þörf gæti verið á að gera hlé á skammtagjöf og/eða að minnka skammt (sjá kafla 4.2). Mælt er með reglulegum mælingum á fosfati í sermi eftir máltíð.

Til að koma í veg fyrir óhóflega hækkun fosfats í blóði skal gera hlé á meðferð með burosumabi hjá sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru sem gangast undir meðferð á undirliggjandi æxli. Eingöngu skal hefja skal meðferð með burosumabi að nýju ef fosfat í sermi helst undir neðri mörkum eðlilegra viðmiðunarmarka (sjá kafla 4.2).

Blóðkalsíumhækkun og kalkvakaóhóf

Greint hefur verið frá hækkun á kalsíum eða kalkkirtilshormóni í sermi hjá sjúklingum sem fá meðferð með burosumabi. Þættir eins og ofvirkni kalkkirtils, langvarandi hreyfingarleysi, ofþornun, of mikið D-vítamín eða skert nýrnastarfsemi geta aukið hættuna á blóðkalsíumhækkun. Sérstaklega hefur verið greint frá alvarlegri blóðkalsíumhækkun hjá einstaklingum með þriðja stigs kalkkirtilsofþvirkni. Fylgjast skal með kalsíum- og kalkkirtilshormónagildum í sermi fyrir og meðan á meðferð með burosumabi stendur (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega blóðkalsíumhækkun ($> 3 \text{ mmól/l}$) ætti ekki að gefa burosumab fyrr en blóðkalsíumhækkun hefur verið meðhöndluð á fullnægjandi hátt.

Viðbrögð á stungustað

Gjöf burosumabs getur leitt til staðbundinna viðbragða á stungustað. Gera skal hlé á gjöf lyfsins hjá hverjum þeim sjúklingi sem sýnir veruleg viðbrögð á stungustað (sjá kafla 4.8) og veita skal viðeigandi læknismeðferð.

Ofnæmi

Meðferðarprótein, svo sem búrósumab, geta tengst ofnæmisviðbrögðum. Í klínískum rannsóknum komu fram væg eða miðlungi alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. útbrot, útbrot á stungustað) (sjá kafla 4.8). Stöðva verður meðferð með burosumabi ef alvarleg ofnæmisviðbrögð eiga sér stað og hefja skal viðeigandi læknismeðferð.

Hjálparefni með þekkta verkun

CRYSVITA stungulyf, lausn í hettuglösum

Lyfið inniheldur 45,91 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi sem jafngildir 45,91 mg/ml. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol (HFI) ættu ekki að taka þetta lyf.

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Lyfið inniheldur 15,30 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 45,91 mg/ml. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol (HFI) ættu ekki að taka þetta lyf.

Lyfið inniheldur 0,165 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Lyfið inniheldur 30,61 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 45,91 mg/ml. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol (HFI) ættu ekki að taka þetta lyf.

Lyfið inniheldur 0,335 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Lyfið inniheldur 45,91 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 45,91 mg/ml. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol (HFI) ættu ekki að taka þetta lyf.

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki má gefa burosumab samhliða fosfati og virkum D-vítamínhliðstæðum til inntöku vegna þess að það getur valdið aukinni hættu á blóðfosfathækkun og blóðkalsíumhækkun (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar þegar burosumab er gefið í samsettri meðferð með kalsíumhermandi lyfjum (þ.e. lyfjum sem líkja eftir áhrifum kalsíums á vefi með því að virkja kalsíumviðtakann). Samhliða gjöf þessara lyfja hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum, því er mælt með nánú eftirliti með kalsíumgildum í sermi (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með burosumab stendur og í að minnsta kosti 14 vikur eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun burosumabs hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Burosumab er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort burosumab skiljist út í brjóstamjólk. Vitað er að IgG úr mönnum skilst út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu, en styrkurinn minnkar síðan niður í lágan styrk. Þar af leiðandi er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura á brjósti á þessu stutta tímabili. Eftir það má aðeins íhuga notkun burosumabs meðan á brjóstagjöf stendur ef klínísk þörf er á.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt áhrif á æxlunarfæri karlkyns dýra (sjá kafla 5.3). Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif burosumabs á frjósemi hjá mönnum. Engar sértækar dýrarannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum burosumabs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Burosumab hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur komið fyrir eftir gjöf burosumabs.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu (> 10%) aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá börnum með X-tengda blóðfosfatlækkun í klínískum rannsóknum samkvæmt loknum langtímarannsóknum þar sem hámarksútsetning fyrir burosumabi var allt að 214 vikur (með breytilegri tímalengd útsetningar hjá öryggisþýðinu) voru: hiti (53%), hósti (52%), viðbrögð á stungustað (48%), höfuðverkur (43%), uppköst (43%), verkur í útlím (38%), tannkýli (36%), D-vítamínþækkun (28%), niðurgangur (25%), útbrot (19%), ógleði (18%), hægðatregða (14%) og tannskemmdir (10%).

Algengustu (> 10%) aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun eða fullorðnum sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru, samkvæmt loknum langtímarannsóknum sem stóðu í allt að 300 vikur sem var hámarksútsetning fyrir burosumabi (með mismunandi tímabilum útsetningar hjá öryggisþýðinu), voru: bakverkur (30%), viðbrögð á stungustað (29%), höfuðverkur (28%), sýking í tönn (28%), D-vítamín þækkun (28%), vöðvakrampar (18%), fótaóeirð (16%), sundl (16%) og hægðatregða (13%) (sjá kafla 4.4 og „Lýsing á völdum aukaverkunar“ hér á eftir).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er gefin upp í töflu 1 (X-tengd blóðfosfatlækkun hjá börnum) og töflu 2 (X-tengd blóðfosfatlækkun og æxlisvirkjuð beinmeyra hjá fullorðnum).

Aukaverkanir eru gefnar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun og eru skilgreindar á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir tilkynntar hjá börnum 4 mánaða til 17 ára með X-tengda blóðfosfatlækkun sem kom fram í klínískum rannsóknum (N=136) og eftir markaðssetningu

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Tannkýli ¹
Innkirtlasjúkdómar	Tíðni ekki þekkt	Kalkvakaóhó ² (sjá kafla 4.4)
Efnaskipta- og næringarvandamál	Sjaldgæfar	Óeðlileg blóðkalsíumþækkun ^{3,4} (sjá kafla 4.4)
	Tíðni ekki þekkt	Kalkmiga ⁵
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti ⁶
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl ⁷
Meltingarfæri	Mjög algengar	Uppköst Ógleði Niðurgangur Hægðatregða Tannskemmdir
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ⁴⁸
	Algengar	Ofsakláði ⁴
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Verkur í útlím
	Algengar	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað ⁹ Hiti

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkun
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	D-vítamínlækkun ¹⁰
	Algengar	Hækkun á kalkkirtilshormóni í blóði (sjá kafla 4.4) ⁴
	Tíðni ekki þekkt	Fosfórþækkun í blóði ¹¹

¹Tannkýli felur í sér: *Tannkýli, sýkingu í tönn og tannverk*

²Kalkvakaóhóf felur í sér: *Ofstarf kalkkirtla, annars stigs ofstarf kalkkirtla og þriðja stigs ofstarf kalkkirtla.*

³Óeðlileg blóðkalsíumhækkun felur í sér: *Of mikið magn kalsíums í blóði og aukið kalsíummagn í blóði.*

⁴Kemur fram í klínískum rannsóknum, staðfest með reynslu eftir markaðssetningu.

⁵Kalkmiga felur í sér: *kalsíummigu og óeðlilega mikið magn kalsíums í þvagi.*

⁶Hósti felur í sér: *Hósta og hósta með uppgangi*

⁷Sundl felur í sér: *Sundl og sundl við áreynslu*

⁸Útbrot fela í sér: *Útbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, kláðaútbrot, dröfnuörðútbrot og graftarbólúútbrot*

⁹Viðbrögð á stungustað fela í sér: *Viðbrögð á stungustað, roða á stungustað, kláða á stungustað, þrota á stungustað, verk á stungustað, útbrot á stungustað, mar á stungustað, mislitun á stungustað, óþægindi á stungustað, margúl á stungustað, blæðingu á stungustað, herslismyndun á stungustað, húðdröfn á stungustað og ofsakláða á stungustað*

¹⁰D-vítamínlækkun felur í sér: *D-vítamínskort, lækkun á 25-hýdroxýkólekalcsiferóli í blóði og D-vítamínlækkun*

¹¹Fosfórþækkun í blóði felur í sér: *Fosfórþækkun í blóði og blóðfosfatsóhóf*

Tafla 2: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum (N=203) með X-tengda blóðfosfatlækkun (N=176) og æxlisvirkjaða beinmeyru (N=27) og eftir markaðssetningu

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í tönn ¹
Innkirtlar	Algengar	Kalkvakaóhóf ^{2,4} (sjá kafla 4.4)
Efnaskipti og næring	Algengar	Óeðlileg blóðkalsíumhækkun ^{3,4} (sjá kafla 4.4) Kalkmiga ^{5,6}
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur ⁷
	Mjög algengar	Sundl
	Mjög algengar	Fótaóeirð
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hægðatregða
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot ⁸ Ofsakláði ⁵
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Bakverkur
	Mjög algengar	Vöðvakrampar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað ⁹
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	D-vítamínlækkun ¹⁰
	Algengar	Fosfórþækkun í blóði ¹¹ Hækkun á kalkkirtilshormóni í blóði (sjá kafla 4.4) ¹²

¹Sýking í tönn felur í sér: *Tannkýli, sýkingu í tönn og tannverk*

²Kalkvakaóhóf felur í sér: *Ofstarf kalkkirtla, annars stigs ofstarf kalkkirtla og þriðja stigs ofstarf kalkkirtla.*

³Óeðlileg blóðkalsíumhækkun felur í sér: *Of mikið magn kalsíums í blóði og aukið kalsíummagn í blóði.*

⁴Kemur fram í klínískum rannsóknum á TIO, staðfest með reynslu eftir markaðssetningu.

⁵Kemur fram í klínískum rannsóknum á XLH, staðfest með reynslu eftir markaðssetningu.

⁶Kalkmiga felur í sér: *kalsíummigu og óeðlilega mikið magn kalsíums í þvagi.*

⁷Höfuðverkur felur í sér: *Höfuðverk og óþægindi í höfði*

⁸Útbrot fela í sér: *Útbrot, örðútbrot og roðaútbrot*

⁹Viðbrögð á stungustað fela í sér: *Viðbrögð á stungustað, roða á stungustað, kláða á stungustað, þrota á stungustað, verk á stungustað, útbrot á stungustað, mar á stungustað, litabreytingu á stungustað, óþægindi á stungustað, margúl á stungustað, blæðingu á stungustað, herslismyndun á stungustað, dröfnu á stungustað, ofsakláða á stungustað, ofnæmi á stungustað og bólgu á stungustað*

¹⁰D-vítamínlækkun felur í sér: *D-vítamínskort, lækkun á 25-hýdroxýkólekalcsiferóli í blóði og D-vítamínlækkun*

¹¹Fosfórþækkun í blóði felur í sér: *Fosfórþækkun í blóði og blóðfosfatsóhóf*

¹²Kemur fram í klínískum rannsóknum með XLH og TIO, staðfest með reynslu eftir markaðssetningu

Lýsing á völdum aukaverkunum

Viðbrögð á stungustað

Sjúklingar á barnsaldri með X-tengda blóðfosfatlækkun:

Staðbundin viðbrögð (t.d. ofsakláði á stungustað, roði, útbrot, þroti, mar, verkur, kláði og margúll) hafa komið fram á stungustað. Í rannsóknunum hjá börnum sýndu um það bil 48% sjúklinganna viðbrögð á stungustað, samkvæmt gögnum úr klínískum rannsóknum. Viðbrögð á stungustað voru almennt væg, komu fram innan sólarhrings eftir lyfjagjöfina, stóðu yfirleitt í 1 til 3 sólarhringa, þörfuðust ekki meðferðar og gengu til baka í nánast öllum tilvikum.

Fullorðnir sjúklingar með X-tengda blóðfosfatlækkun eða æxlisvirkjaða beinmeyru:

Viðbrögð á stungustað voru almennt væg, þörfuðust ekki meðferðar og gengu til baka í nánast öllum tilvikum.

Hjá sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun, í rannsókn UX023-CL303 á meðferðartímabilinu með samanburði við lyfleysu var tíðni viðbragða á stungustað 12% bæði í hópnum sem fékk meðferð með burosumabi og hópnum sem fékk lyfleysu (viðbrögð á stungustað, roði, útbrot, mar, verkur, kláði og margúll).

Hjá sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru var tíðni viðbragða á stungustað samkvæmt gögnum úr loknum klínískum langtímarannsóknum 22% (viðbrögð á stungustað, verkur á stungustað og þroti á stungustað).

Ofnæmi

Sjúklingar á barnsaldri með X-tengda blóðfosfatlækkun:

Tilkynnt var um ofnæmisviðbrögð (t.d. viðbrögð á stungustað, útbrot, ofsakláða, þrota í andliti, húðbólgu, o.s.frv.) hjá 39% sjúklinga á barnsaldri, samkvæmt gögnum úr klínískum rannsóknum. Allar aukaverkanir sem tilkynnt var um voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika.

Fullorðnir sjúklingar með X-tengda blóðfosfatlækkun eða æxlisvirkjaða beinmeyru:

Ofnæmisviðbrögð voru væg eða miðlungsmikil að alvarleika.

Hjá sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun, í rannsókn UX023-CL303 á meðferðartímabilinu með samanburði við lyfleysu var tíðni hugsanlegra ofnæmisviðbragða svipuð (6%) hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með burosumabi og hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru var tíðni ofnæmisviðbragða (útbrot, lyfjaútbrot og ofnæmis) 30% samkvæmt gögnum úr loknum klínískum langtímarannsóknum.

D-vítamínlækkun

Sjúklingar á barnsaldri með X-tengda blóðfosfatlækkun:

Lækkun á 25-hýdroxý-D-vítamíni í sermi hefur komið fram eftir upphaf meðferðar með burosumabi hjá u.þ.b. 8% sjúklinga á barnsaldri, hugsanlega vegna aukinnar umbreytingar yfir í virkjað 1,25 díhýdroxý-D-vítamín. Með viðbótargjöf af óvirku D-vítamíni komst plasmapéttni aftur í eðlilegt horf.

Blóðfosfatsóhóf

Fullorðnir sjúklingar með X-tengda blóðfosfatlækkun eða æxlisvirkjaða beinmeyru:

Hjá sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun í rannsókn UX023-CL303, á meðferðartímabilinu með samanburði við lyfleysu, höfðu 9 einstaklingar (13,2%) í burosumab hópnum hátt fosfat í sermi í að minnsta kosti eitt skipti, minnka þurfti skammtinn hjá 5 af þessum 9 samkvæmt rannsóknaráætlun. Eftir að meðferð með burosumabi var hafin á opna framhaldsmeðferðartímabilinu voru 8 einstaklingar (12,1%) í lyfleysu → burosumab hópnum með há fosfatgildi í sermi. Fjórir af þessum 8 einstaklingum kröfðust skammtaminnkunar samkvæmt rannsóknaráætlun. Skammturinn hjá öllum sjúklingum sem uppfylltu viðmið rannsóknaráætlunarinnar var lækkaður um 50%. Minnka þurfti annan skammt hjá einum sjúklingi (1%) vegna viðvarandi blóðfosfatsóhófs.

Hjá sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru fengu 11% sjúklinga tilvik blóðfosfatsóhófs sem meðhöndluð voru með skammtaminnkun.

Fótaóeirð

Fullorðnir sjúklingar með X-tengda blóðfosfatlækkun eða æxlisvirkjaða beinmeyru:

Hjá sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun í rannsókn UX023-CL303, á meðferðartímabilinu með samanburði við lyfleysu, versnuðu einkenni fótaóeirðar eða fótaóeirð kom fyrir í fyrsta skipti, sem var væg eða miðlungsmikil að alvarleika, hjá u.þ.b. 12% í hópnum sem fékk meðferð með burosumabi og 8% í lyfleysuhópnum frá upphafi rannsóknar.

Hjá sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru fengu 11% sjúklinga tilvik fótaóeirðar, samkvæmt gögnum úr loknum klínískum langtímarannsóknum, sem voru væg eða miðlungsmikil að alvarleika.

Ónæmissvörun

Börn með X-tengda blóðfosfatlækkun:

Alls var tíðni mótefna gegn burosumabi (anti-drug antibodies (ADA)) hjá börnum sem fengu burosumab, samkvæmt gögnum úr klínískum rannsóknum 11%. Tíðni hlutleysandi mótefna hjá börnum var 3%. Engar aukaverkanir, skert verkun eða breytingar á lyfjahvörfum burosumabs komu fram í tengslum við þessar niðurstöður.

Fullorðnir sjúklingar með X-tengda blóðfosfatlækkun eða æxlisvirkjaða beinmeyru:

Hjá sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun eða æxlisvirkjaða beinmeyru var tíðni mótefna gegn burosumabi 15% í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum samkvæmt gögnum úr loknum klínískum langtímarannsóknum. Enginn þessara sjúklinga myndaði hlutleysandi mótefni. Engar aukaverkanir, skert verkun eða breytingar á lyfjahvörfum burosumabs komu fram í tengslum við þessar niðurstöður.

Aukaverkanir hjá börnum með æxlisvirkjaða beinmeyru

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn með æxlisvirkjaða beinmeyru (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin reynsla er fyrir hendi af ofskömmtnun burosumabs. Í klínískum rannsóknum hjá börnum með X-tengda blóðfosfatlækkun var burosumab gefið í skömmtnun sem voru allt að 2,0 mg/kg líkamsþyngdar, hámarksskammtur var 90 mg, á tveggja vikna fresti án þess að eiturvekanir hafi takmarkað skammta. Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með X-tengda blóðfosfatlækkun hafa skammtatakmarkandi eiturvekanir ekki komið fram við notkun skammta sem voru allt að 1,0 mg/kg eða að hámarki 128 mg heildarskammts á 4 vikna fresti. Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með æxlisvirkjaða beinmeyru hafa engar skammtatakmarkandi eiturvekanir komið fram við notkun skammta sem voru allt að 2,0 mg/kg eða heildarskammts að hámarki 184 mg á 4 vikna fresti.

Meðhöndlun

Ef um ofskömmtnun er að ræða er mælt með því að stöðva gjöf burosumabs og hafa eftirlit með lífefnafræðilegri svörun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, önnur lyf sem hafa áhrif á beinbyggingu og beinmyndun (mineralization), ATC-flokkur: M05BX05.

Verkunarháttur

Burosumab er raðbrigða einstofna mannamótefni (IgG1) sem binst við og hamlar virkni vaxtarþáttar 23 í fibróblöstum (FGF23). Með því að hamla FGF23 eykur burosumab endurupptöku fosfats frá nýrum, í nýrnapiplum, og eykur þéttni 1,25 díhýdroxý-D-vítamíns í sermi.

Verkun hjá börnum með X-tengda blóðfosfatlækkun

Rannsókn BUR-CL207

Rannsókn BUR-CL207 á börnum var 48 vikna, opin, óstýrð rannsókn sem hafði það markmið að meta öryggi og þol burosumabs hjá 16 börnum með X-tengda blóðfosfatlækkun < 1 árs aldri sem höfðu fosfatgildi í sermi undir aldurstengdum LLN.

Sjúklingum var skipt í þrjá hópá:

- Hópur 1: frá ≥ 6 mánaða til < 12 mánaða við upphaf meðferðar með burosumabi með upphafsskammt 0,4 mg/kg (n=3)
- Hópur 2: frá ≥ 6 mánaða til < 12 mánaða við upphaf meðferðar með burosumabi með upphafsskammt 0,8 mg/kg (n=9)
- Hópur 3: < 6 mánaða við upphaf meðferðar með burosumabi með upphafsskammt 0,4 mg/kg (n=4). Enginn sjúklingur < 4 mánaða við upphaf meðferðar var skráður í rannsóknina.

Sjúklingar fengu burosumab með inndælingu undir húð á tveggja vikna fresti. Ef fosfat í sermi á fastandi maga var áfram undir aldurstengdum LLN mátti auka skammt burosumabs í 0,4 mg/kg þrepum upp að hámarksskammti sem var 2,0 mg/kg á 2 vikna fresti. Rannsóknin náði yfir meðferðartímabil sem var allt að 48 vikur.

Allir 16 sjúklingarnir fengu að minnsta kosti einn skammt af burosumabi og 15 (93,8%) luku rannsókninni. Meðalaldur (SD) við upphaf rannsóknar í hópum 1, 2 og 3 var 36,9 (6,30), 39,7 (6,74) og 21,3 (2,63) vikur. Níu sjúklingar voru drengir (56,3%) og 7 stúlkur (43,8%). Sex sjúklingar (37,5%) höfðu fengið einkenni tengd XLH áður en þeir tóku þátt í rannsókninni. Nær allir sjúklingar (15 [93,8%]) höfðu verið greindir með XLH með erfðaprófi á *PHEX* geni og einn sjúklingur (6,3%) var greindur fyrir fæðingu. Enginn sjúklingur yngri en 4 mánaða með XLH var skráður og fékk meðferð með burosumabi.

Fosfat í sermi

Burosumab jók fosfat í sermi á fastandi maga úr gildum undir aldurstengdum viðmiðunarmörkum, eins og krafist var samkvæmt inntökuskilyrðum rannsóknarinnar, upp í gildi innan aldurstengdra viðmiðunarmarka við lok meðferðar/tímabilslok (EOT/ET). Meðalgildi fosfats í sermi í hverjum hóp á hækkaði og hélst stöðugt yfir tíma með meðferð með burosumabi.

Tafla 3: Fosfat í sermi við upphaf, eftir upphaf og EOT/ET eftir hópum

Eining	Áætluð heimsókn	Tölfræði (mæld)	Hópur 1 ≥ 6 til < 12 mánaða, 0,4 mg/kg upphafs- skammtur (n=3)	Hópur 2 ≥ 6 til < 12 mánaða, 0,8 mg/kg upphafs- skammtur (n=9)	Hópur 3 < 6 mánaða, 0,4 mg/kg upphafs- skammtur (n=4)
Fosfat í sermi (mg/dL)	Upphaf meðferðar	Meðaltal (SD)	3,0 (0,4)	3,0 (0,4)	3,4 (0,3)
	Eftir upphaf meðferðar	Meðalbil	3,3 til 3,6	3,6 til 3,8	3,6 til 3,8
	EOT/ET	Meðaltal (SD)	3,5 (1,0)	3,7 (0,4) ^a	3,8 (0,2)

		Meðalbreyting (SD) frá upphafi	0,5 (0,6)	0,6 (0,4) ^a	0,4 (0,3)
		Meðalprósentubreyting (SD) frá upphafi meðferðar	16,9 (16,1)	21,9 (14,1) ^a	13,7 (9,5)
Fosfat í sermi (mmól/L)	Upphaf meðferðar	Meðaltal (SD)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)
	Eftir upphaf meðferðar	Meðalbil	1,1 til 1,2	1,2 til 1,2	1,2 til 1,2
	Lok meðferðar/snemmbær lok	Meðaltal (SD)	1,1 (0,3)	1,2 (0,1) ^a	1,2 (0,1)
		Meðalbreyting (SD) frá upphafi meðferðar	0,2 (0,2)	0,2 (0,1) ^a	0,1 (0,1)
		Meðalprósentubreyting (SD) frá upphafi meðferðar	16,9 (16,1)	21,9 (14,1) ^a	13,7 (9,5)

^a n=8

Eftir upphaf = heimsóknir milli viku 20 og viku 40

EOT/ET = lok meðferðar/snemmbær lok, PD = lyfhrif, SD = staðalfrávik

Rannsókn UX023-CL301

Í rannsókn UX023-CL301 var 61 barni á aldrinum 1 til 12 ára (56% stúlkur; 44% drengir, aldur við fyrsta skammt: meðaltal (SD): 6,3 (3,31) ár) slembiraðað til að fá burosumab (n=29) eða virkt samanburðarlyf (n=32; fosfat til inntöku og virkt D-vítamín). Við upphaf rannsóknarinnar þurftu allir sjúklingar að hafa fengið a.m.k. 6 mánaða meðferð með fosfati til inntöku og virku D-vítamíni. Allir sjúklingar voru með vísbendingar um beinsjúkdóm vegna X-tengdrar blóðfosfatlækkunar (RSS-stig (Rickets Severity Score) ≥ 2) samkvæmt myndgreiningu. Byrjað var að nota burosumab í skammtinum 0,8 mg/kg á tveggja vikna fresti sem var aukið í 1,2 mg/kg ef svörun var ófullnægjandi samkvæmt mælingu á fosfati í sermi á fastandi maga. Þeir sjúklingar sem slembiraðað var í virkan samanburðarhóp fengu marga skammta á dag af fosfati og virku D-vítamíni til inntöku.

Aðalendapunktur verkunar var breyting á alvarleika beinkramar í viku 40 samkvæmt stigum á RGI-C mælikvarðanum (Radiographic Global Impression of Change scale), með samanburði milli hópana sem fengu burosumab og virkt samanburðarlyf.

RGI-C er viðmiðunarmælikvarði sem ber saman beinkröm hjá sjúklingi fyrir og eftir meðferð, með 7-punkta raðstigakvarða til þess að meta breytingu á sömu frávikum og mæld voru með RSS (eins og lýst er hér að neðan). Gildin eru á bilinu -3 (sem gefur til kynna verulega versnun á beinkröm) til +3 (sem gefur til kynna fullkominn bata á beinkröm).

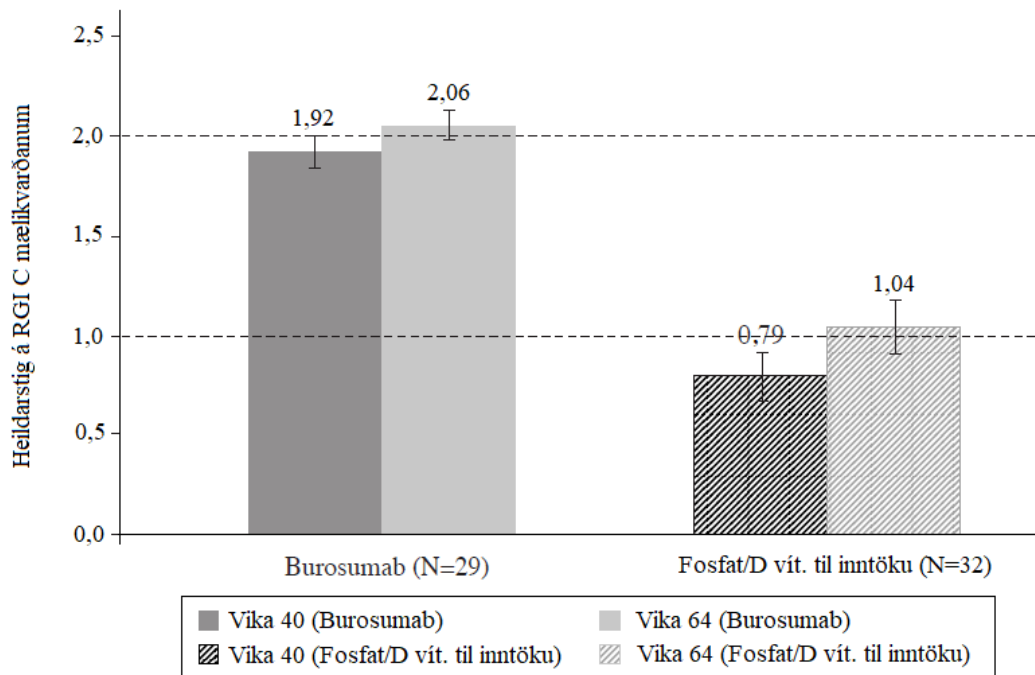
Alvarleiki beinkramar hjá börnum var mældur samkvæmt RSS gildi, myndgreiningarmæliaðferð til að meta hve mikil jaðartosnun fals (metaphyseal fraying) og myndun grófar (concavity) hefur átt sér stað og hve stórt hlutfall vaxtarplötunnar hefur orðið fyrir áhrifum. Í rannsókn UX023-CL301, voru gefin RSS stig samkvæmt fyrirfram skilgreindum kvarða þar sem horft var á sértæk frávik í úlnliðum og hnjám.

Allir sjúklingar (n=61) luku 64 vikna slembiraðaða meðferðartímabilinu, skammturinn var ekki minnkaður hjá neinum sjúklingi og hjá 8 (28%) sjúklingum sem fengu burosumab var skammturinn hækkaður í 1,2 mg/kg. Alls hélt 51 sjúklingur áfram inn í framlengda meðferðartímabilið, 26 sjúklingar í hópnum sem fékk virkt samanburðarlyf→burosumab og 25 sjúklingar í burosumab→burosumab hópnum, og fékk meðferð með burosumabi í allt að 124 vikur.

Aðalniðurstöður verkunar

Aukinn bati á beinkröm kom í ljós í viku 40 við meðferð með burosumabi samanborið við virkt samanburðarlyf og þessi áhrif voru enn til staðar í viku 64, eins og sýnt er á mynd 1. Þessar niðurstöður voru viðvarandi í viku 88 (n=21).

Mynd 1: RGI-C heildarstig (meðaltal ± staðalskekkja) - Aðalendapunktur verkunar í vikum 40 og 64 (Greining á heildarþýði)



Vika 40 (frumgreining)

Meðalbreyting minnstu kvaðrata: 1,14 (95% CI: 0,83; 1,45),
p<0,0001. ANCOVA líkan

Vika 64

Meðalbreyting minnstu kvaðrata: +1,02 (95% CI: +0,72; +1,33),
p<0,0001. GEE líkan

Aukaniðurstöður verkunar

Lykilniðurstöður fyrir aukaendapunkta verkunar fyrir vikur 40 og 64 eru sýndar í töflu 4. Þessar niðurstöður voru viðvarandi í viku 88 (n=21).

Tafla 4: Niðurstöður fyrir aukaendapunkta verkunar

Endapunktur	Vika	Virkt samanburðarlyf LS meðalgildi (staðalskekkja)	Burosumab LS meðalgildi (staðalskekkja)	Mismunur (burosumab – virkt samanburðarlyf)
Vanlögun neðri útlíms; metið með RGI-C (GEE líkan)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95% CI: 0,07; 0,72] p=0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95% CI: +0,57; +1,37] p< 0,0001
Hæð; Z-stig	Upphaf meðferðar	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95% CI: 0,01; 0,24] p=0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95% CI: 0,00; 0,29] p=0,0490
Alvarleiki beinkramar, RSS-heildarstig	Upphaf meðferðar	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95% CI -1,74; -0,94] p< 0,0001

Endapunktur	Vika	Virkt samanburðarlyf LS meðalgildi (staðalskekkja)	Burosumab LS meðalgildi (staðalskekkja)	Mismunur (burosumab – virkt samanburðarlyf)
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95% CI: -1,59; -0,83] p< 0,0001
ALP í sermi (U/l)	Upphaf meðferðar	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95% CI: -138; -56] p< 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95% CI: -192; -102] p< 0,0001
Sex mínútna göngupróf (m)	Upphaf meðferðar	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95% CI: -0,3; 87]; p=0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95% CI: 2, 89]; p=0,0399

a: breytingin frá upphafi meðferðar að viku 40 samkvæmt ANCOVA líkani.

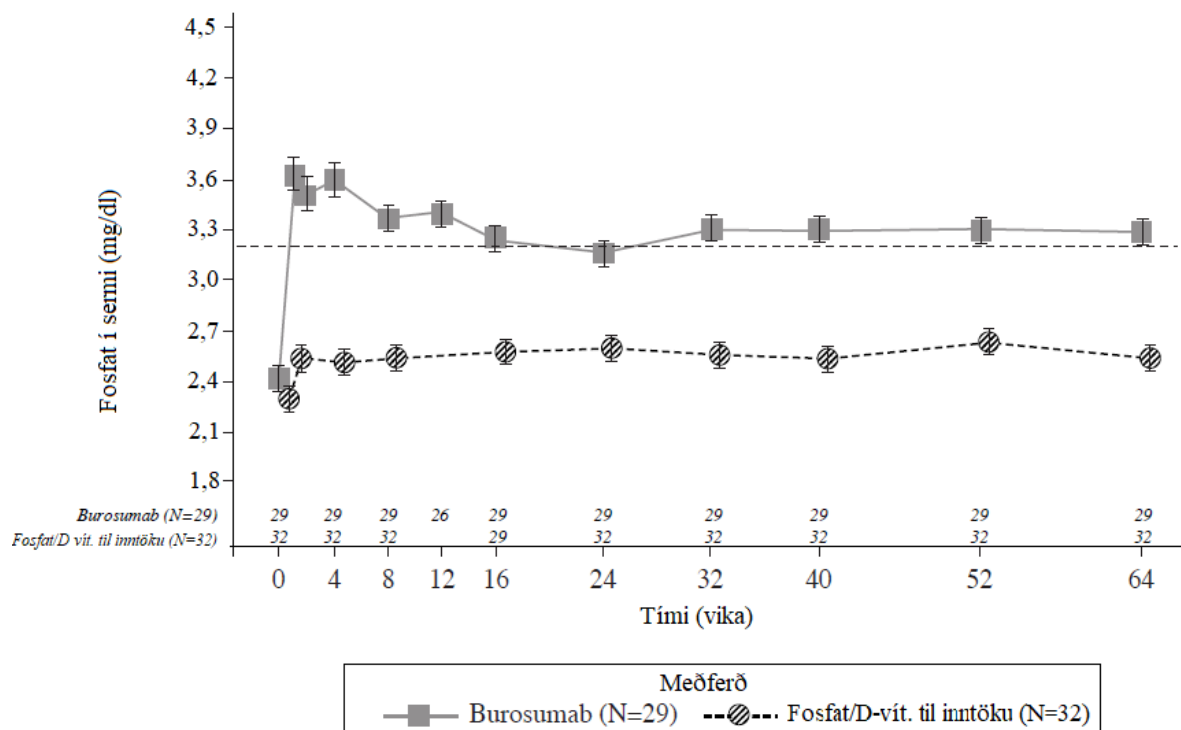
b: breytingin frá upphafi meðferðar að viku 64 samkvæmt GEE líkani.

Fosfat í sermi

Í öllum rannsóknarheimsóknum þar sem fosfat í sermi var mælt í báðum hópum voru breytingar á fosfati í sermi frá upphafi meðferðar meiri í hópnum sem fékk burosumab samanborið við hópinn sem fékk virka samanburðarlyfið (p< 0,0001; GEE líkan) (mynd 2).

Mynd 2: Fosfatþéttni í sermi og breyting frá upphafi meðferðar (mg/dl) (meðaltal ± SE) eftir meðferðarhópi (Lyfhrifagreiningarþýði)

Athugið: Stríkalínan á myndinni gefur til kynna neðri viðmiðunarmörk eðlilegs fosfats í sermi, 3,2 mg/dl (1,03 mmól/l)



Meðan á framlengda meðferðartímabilinu stóð (viku 66 til viku 140), áframhaldandi burosumab meðferð í báðum hópum (burosumab→burosumab (n=25) og virkt samanburðarlyf→burosumab (n=26), voru niðurstöðurnar viðvarandi.

Rannsókn UX023-CL201

Í rannsókn UX023-CL201 hjá 52 börnum á aldrinum 5 til 12 ára (meðalaldur 8,5 ár; staðalfrávik 1,87) með X-tengda blóðfosfatlækkun var upphaflegt meðferðartímabil 64 vikur. Skammtar voru gefnir á tveggja vikna fresti eða á fjögurra vikna fresti. Þessu fylgdu tvö framlengingartímabil þar sem öllum sjúklingum voru gefnir skammtar á tveggja vikna fresti; fyrst var tímabil sem var allt að 96 vikur (alls 160 vikur) og síðan tímabil sem var allt að 56 vikur til greiningar á öryggi.

Næstum allir sjúklingarnir voru með vísbendingar um beinkröm samkvæmt myndgreiningu við upphaf meðferðar og höfðu fengið fosfat og D-vítamínhlíðstæður til inntöku í að meðaltali (staðalfrávik) 7 (2,4) ár. Þessari hefðbundnu meðferð var hætt 2-4 vikum áður en meðferð með burosumabi hófst. Burosumab skammturinn var aðlagður til að halda fosfatþéttni í sermi á fastandi maga í 3,50 til 5,02 mg/dl (1,13 til 1,62 mmól/l). Fyrstu 64 vikurnar fengu 26 af 52 sjúklingum fengu burosumab á 4 vikna fresti. Tuttugu og sex af 52 sjúklingum fengu burosumab á 2 vikna fresti og var skammturinn að meðaltali (lágmark; hámark) 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) og 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg í vikum 16, 40 og 64 talið upp í sömu röð, allt að hámarksskammti 2,0 mg/kg.

Burosumab jók fosfatþéttni í sermi og hækkaði hlutfallið milli hámarkshraða endurupptöku fosfats í nýrnapiplum og gaukulsíunarhraða (ratio of the maximum rate of tubular phosphate reabsorption to the glomerular filtration rate (TmP/GFR)). Hjá hópnum sem fékk burosumab á 2 vikna fresti jókst meðalgildi (staðalfrávik) fosfatþéttni í sermi úr 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmól/l) í upphafi meðferðar í 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmól/l) í viku 40 og hélst fram í viku 64 í 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmól/l). Hækkuð gildi fosfats í sermi voru viðvarandi í viku 160 (n=52).

Virkni alkalísks fosfatasa

Meðalgildi (staðalfrávik) virkni alkalísks fosfatasa (ALP) í sermi var 459 (105) ein./l í upphafi meðferðar en lækkaði í 369 (76) ein./l í viku 64 (-19,6%, $p < 0,0001$). Lækkunin var svipuð hjá báðum skammtahópnum. Í heild voru lækkuð gildi ALP í sermi viðvarandi í viku 160.

Magn alkalísks fosfatasa í sermi frá beinum (BALP) var 165 (52) µg/l [meðaltal (staðalfrávik)] við upphaf meðferðar og 115 (31) µg/l í 64 viku (meðalbreyting: -28,5%). Lækkunin var svipuð hjá báðum skammtahópnum. Í heild voru lækkuð gildi BALP í sermi viðvarandi í viku 160.

Í rannsókn UX023-CL201 var alvarleiki beinkramar hjá börnum mældur samkvæmt RSS-gildi, eins og lýst er hér að ofan, en gefin voru stig samkvæmt fyrirfram skilgreindum kvarða þar sem horft var á sértæk frávik í úlnliðum og hnjám. Til stuðnings við RSS-matið var RGI-C mælikvarðinn notaður. Niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5: Svörun beinkramar hjá 5-12 ára börnum sem fengu burosumab í rannsókn UX023-CL201

Endapunktur	Tímalengd Burosumab meðferðar (vika)	Umfang áhrifa	
		Á 2 vikna fresti (N=26)	Á 4 vikna fresti (N=26)
RSS-heildarstig Meðalgildi (staðalfrávik) við upphaf meðferðar	40	1,92 (1,2) -1,06 (0,100) (p< 0,0001)	1,67 (1,0) -0,73 (0,100) (p< 0,0001)
Meðalbreyting minnstu kvaðrata (least squares (LS)) (staðalskekkja) frá upphafsgildi á heildarstigum ^a (lækkun RSS-gildis sýnir bata m.t.t. alvarleika beinkramar)	64	-1,00 (0,1) (p< 0,0001)	-0,84 (0,1) (p< 0,0001)
RGI-C heildarstig LS meðalgildi (staðalskekkja) ^a (jákvætt sýnir bata)	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: Mat á meðalgildum LS og p-gildum er úr almenna matsjöfnulíkaninu (generalized estimation equation model) sem skýrir upphafsgildi RSS, komur og meðferðaráætlun og víxlhrif þar á milli.

Rannsókn UX023-CL205

Í rannsókn UX023-CL205 hjá börnum var burosumab metið hjá 13 sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun, á aldrinum 1 til 4 ára (meðalaldur 2,9 ár; staðalfrávik 1,1) á 64 vikna meðferðartímabili. Tólf sjúklingar fengu burosumab áfram í 96 vikur til viðbótar meðan á framhaldstímabilinu stóð, í að hámarki 160 vikur. Í upphafi höfðu allir sjúklingarnir beinkröm samkvæmt myndgreiningu og 12 sjúklingar höfðu fengið fosfat og D-vítamínhlíðstæður til inntöku í að meðaltali (staðalfrávik) 16,7 (14,4) mánuði. Þessari hefðbundnu meðferð var hætt 2-6 vikum áður en burosumab meðferð hófst. Sjúklingar fengu 0,8 mg/kg skammt af burosumabi á tveggja vikna fresti.

Meðalþéttni (staðalfrávik) fosfats í sermi á fastandi mága hækkaði úr 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmól/l) í upphafi í 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmól/l) í viku 40 og voru hækkuð gildi viðvarandi í viku 160.

Virgni alkalískosfatasa í sermi

Meðalvirgni (staðalfrávik) alkalískosfatasa í sermi var 549 (193,8) ein./l í upphafi en lækkaði í 335 (87,6) ein./l í viku 40 (meðalbreyting: -36,3%). Lækkuð heildarvirgni alkalískosfatasa í sermi var viðvarandi í viku 160 við langtíma meðferð.

RSS-gildi (Rickets Severity Score (RSS))

Meðalgildi RSS-heildargildis lækkaði úr 2,92 (1,367) í upphafi í 1,19 (0,522) í viku 40, sem samsvarar breytingu frá upphafsgildi LS meðalgildis (staðalskekkja) um -1,73 (0,132) (p< 0,0001). RSS-gildi var viðvarandi í viku 64, 112 og 160.

RGI-C mælikvarðinn (Radiographic Global Impression of Change scale)

Eftir 40 vikur af meðferð með burosumabi var meðalfjöldi LS (staðalskekkja) RGI-C heildarstiga +2,21 (0,071) hjá öllum 13 sjúklingunum (p< 0,0001) sem sýnir bata á beinkröm. Allir 13 sjúklingarnir sýndu svörun samkvæmt skilgreiningu RGI-C heildarstigum $\geq +2,0$. RGI-C heildarstig voru viðvarandi í viku 64, 112 og 160.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á burosumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við X-tengdri blóðfosfatlækkun. Sjá upplýsingar um notkun hjá börnum í kafla 4.2.

Klínísk verkun hjá fullorðnum með X-tengda blóðfosfatlækkun

Rannsókn UX023-CL303

Rannsókn UX023-CL303 er slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu sem tók til 134 fullorðinna sjúklinga með X-tengda blóðfosfatlækkun. Rannsóknin samanstóð af 24 vikna meðferðarfasa með samanburði við lyfleysu og í kjölfarið 24 vikna opnu tímabili þar sem allir sjúklingar fengu burosumab. Ekki var leyfilegt að nota fosfat til inntöku og virkar D-vítamín hliðstæður meðan á rannsókninni stóð. Burosumab var gefið í skammtinum 1 mg/kg á 4 vikna fresti. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var eðlilegt fosfat í sermi á 24 vikna tvíblinda tímabilinu. Helstu aukaendapunktur voru m.a. verstu verkir mældir með BPI-mælikvarðanum (Brief Pain Inventory) og stirðleiki og líkamleg virkni samkvæmt WOMAC-staðlinum (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Könnunarendapunktur fólu í sér græðslu á beinbroti og sýndarbroti, festumein (enthesopathy), 6 mínútna göngupróf, truflanir af völdum verkja samkvæmt BPI-mælikvarðanum (BPI Pain interference), mesta þreyta samkvæmt BFI-mælikvarðanum (Brief Fatigue Inventory) og heildar fjöldi stiga fyrir þreytu samkvæmt BFI.

Við upphaf rannsóknar var meðalaldur sjúklinga 40 ár (á bilinu 19 til 66 ár) og 35% voru karlar. Sextíu og sex sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með lyfleysu og 68 fengu meðferð með burosumabi. Við upphaf rannsóknarinnar var meðalgildi (staðalfrávik) fosfats í sermi 0,62 (0,10) mmól/l [1,92 (0,32) mg/dl] og 0,66 (0,1 mmól/l) [2,03 (0,30) mg/dl] í hópnum sem fengu lyfleysu og burosumab, talið upp í sömu röð.

Hvað varðar aðalendapunkt verkunar, þá náðu fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með burosumabi meðalgildi fosfats í sermi sem var yfir LLN samanbórið við lyfleysuhópinn í viku 24 (tafla 6 og mynd 3).

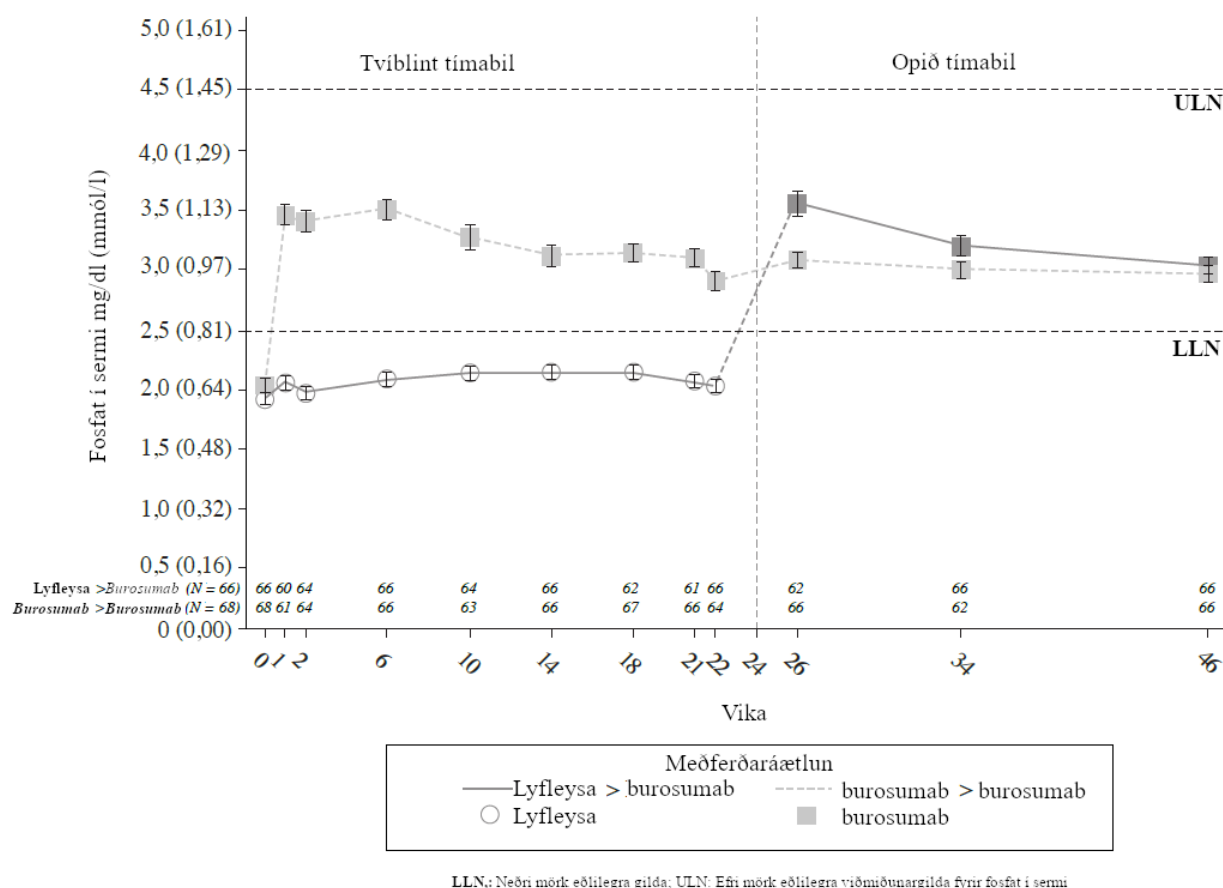
Tafla 6: Hlutfall fullorðinna sjúklinga sem náðu meðalgildi fosfats í sermi sem var yfir neðri mörkum eðlilegra gilda við miðpunkt skammtabilsins í rannsókn UX023-CL303 (tvíblint tímabil)

	Lyfleysa (N=66)	Burosumab (N=68)
Náð meðalgildi fosfats í sermi > neðri mörk eðlilegra gilda yfir miðpunkt skammtabilsins í viku 24 – n (%)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
95% CI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-gildi ^a		< 0,0001

95% gildin eru reiknuð út með Wilson-stigaaðferðinni.

^a P-gildi er úr Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófun á tengslum á milli þess að ná aðalendapunkti og meðferðarhópi, aðlagð fyrir lagskiptingu slembiröðunar.

Mynd 3: Meðalgildi (±staðalskekkja) hámarkspéttni fosfats í sermi (mg/dl [mmól/l])



Verkir, líkamleg virkni og stíðleiki sem sjúklingur hefur tilkynnt um

Breyting frá upphafi meðferðar að viku 24 sýndi meiri mun fyrir burosumab samanborið við lyfleysu hvað varðar verki sem sjúklingur hefur tilkynnt um (BPI), líkamlega virkni (WOMAC-staðall) og stíðleika (WOMAC-staðall). Meðalmunurinn (staðalskekkja) á milli meðferðarhópa (burosumab-lyfleysa) nær tölfraðilegri marktækni hvað varðar stíðleika samkvæmt WOMAC-staðli í viku 24. Upplýsingar eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Breytingar á verkjum sem sjúklingur hefur tilkynnt um, líkamlegri virkni og stíðleika frá upphafi rannsóknar að viku 24 og greining á mun í viku 24

	Lyfleysa	Burosumab
	N=66	N=68
<i>Mesti verkur á BPI^a</i>		
Meðalbreyting minnstu kvaðrata (least squares (LS)) (staðalskekkja) frá upphafsgildi	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95% CI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Meðalmunur LS (staðalskekkja) (burosumab-lyfleysa)	-0,5 (0,28)	
p-gildi	0,0919 ^c	
<i>Líkamleg virkni skv. WOMAC-staðli^b</i>		
Meðalbreyting LS (staðalskekkja) frá upphafsgildi	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95% CI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
Meðalmunur LS (staðalskekkja)	-4,9 (2,5)	
p-gildi	0,0478 ^c	

	Lyfleysa	Burosumab
	N=66	N=68
<i>Stirðleiki skv. WOMAC-staðli^b</i>		
Meðalbreyting LS (staðalskekkja) frá upphafsgildi [95% CI]	+0,25 (3,1) [5,89; 6,39]	-7,87 (3,0) [-13,82, -1,91]
Meðalmunur LS (staðalskekkja) (burosumab-lyfleysa)	-8,12 (3,2)	
p-gildi	0,0122	
^a Stig á BPI-verkjakvarðanum varðandi verstu verki eru á bilinu frá 0 (enginn verkur) til 10 (versti verkur sem hægt er að ímynda sér)		
^b Stig á WOMAC-mælikvarðanum fyrir líkamlega virkni og stirðleika eru á bilinu frá 0 (besta heilsa) til 100 (versta heilsa)		
^c Ekki marktækt eftir Hochbergs aðlögun		

6 mínútna göngupróf

Þetta æfingapróf var framkvæmt hjá öllum sjúklingum við upphaf rannsóknar, í viku 12, 24, 36 og 48 (LS meðalmunur á breytingu frá upphafsgildi, burosumab → lyfleysa; tafla 8). Framfarir héldu áfram fram í viku 48 þar sem gönguvegalengdin var aukin úr 357 m við upphaf rannsóknar í 393 m í viku 48. Sjúklingar sem var víxlað úr lyfleysu yfir í burosumab náðu svipuðum framförum eftir 24 vikna meðferð.

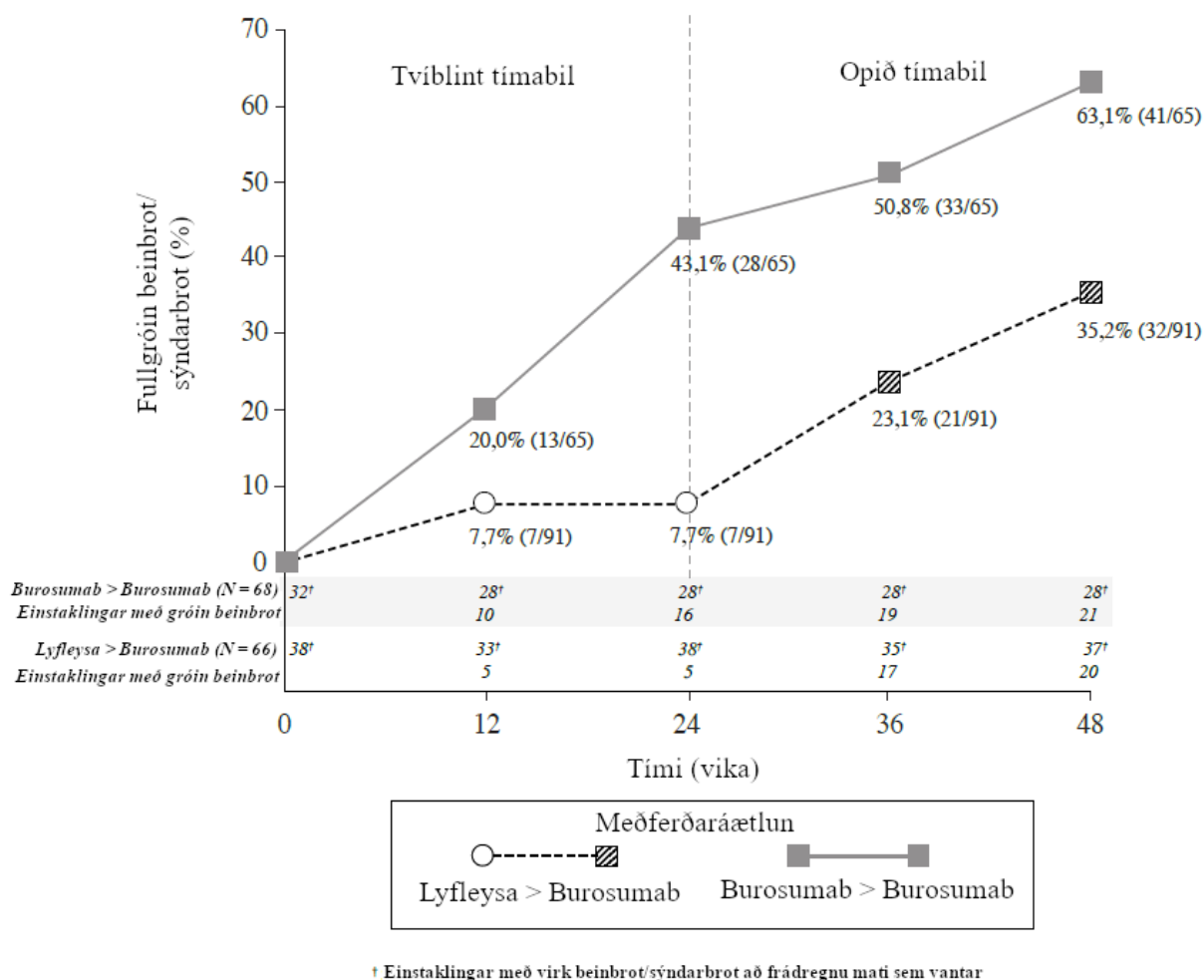
Tafla 8: Sex mínútna göngufjarlægð (staðalfrávik) við upphaf rannsóknar og í viku 24, meðalmunur LS (staðalskekkja)

6 mínútna göngufjarlægð, m(staðalfrávik)	Lyfleysa	Burosumab
Upphaf rannsóknar	367 (103)	357 (109)
Vika 24	369 (103)	382 (108)
Meðalmunur LS burosumab-lyfleysa (staðalskekkja)	20 (7,7)	

Mat á beinbrotum og sýndarbrotum með myndgreiningu

Í rannsókn UX023-CL303 var gerð könnun á beinagrind við upphaf rannsóknar til að greina beinbrot og sýndarbrot í tengslum við beinmeyru. Alls voru 52% (70/134) sjúklinga með annað hvort virkt beinbrot (12%, 16/134) eða virkt sýndarbrot (47%, 63/134) við upphaf rannsóknar. Á lokinni meðferð höfðu fleiri beinbrot og sýndarbrot gróið hjá sjúklingum sem fengu burosumab heldur en hjá sjúklingum í lyfleysuhópnum (mynd 4). Á meðferðartímabilinu með samanburði við lyfleysu að viku 24, komu alls 6 ný beinbrot eða sýndarbrot fram hjá 68 sjúklingum sem fengu burosumab samanborið við 8 ný frávik hjá 66 sjúklingum sem fengu lyfleysu. Af nýju beinbrotunum sem komu fram fyrir viku 48 höfðu flest (10/18) gróið að fullu eða að hluta til í lok rannsóknarinnar.

Mynd 4: Hlutfall virkra beinbrota og sýndarbrota sem höfðu gróið í rannsókn UX023-CL303



Í upphafi rannsóknar var meðaltal (SD) fyrir heildarbyrði festumeina í hæl (calcaneal enthesopathy burden) (summan af efri og neðri hælbeinssporum) 5,64 (3,12) cm í burosumab hópnum og 5,54 (3,1) cm í lyfleysuhópnum. Í viku 24 var meðaltal (SD) fyrir heildarbyrði festumeina í hæl 5,90 (3,56) cm í burosumab→burosumab hópnum og 4,07 (2,38) cm í lyfleysu→burosumab hópnum.

Hvað varðar könnunarendapunktana truflanir af völdum verkja samkvæmt BPI-mælikvarðanum, mesta þreyta samkvæmt BFI-mælikvarðanum og heildarfjöldi stiga fyrir þreytu samkvæmt BFI-mælikvarðanum, þá sást enginn mikilvægur munur á meðferðarörmunum.

Beinmælingar (histomorphometry) hjá fullorðnum

Rannsókn UX023-CL304

Rannsókn UX023-CL304 er 48 vikna, opin, einarma rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun til að meta áhrif burosumabs á bata með tilliti til beinmeyru eins og ákvarðað var með vefja- og beinafræðilegu mati á vefjasýnum úr beini í mjaðmakambi. Sjúklingar fengu 1,0 mg/kg af burosumabi á 4 vikna fresti. Ekki var leyfilegt að nota fosfat til inntöku og virkar D-vítamín hliðstæður meðan á rannsókninni stóð.

Fjórtán sjúklingar voru skráðir í rannsóknina og við upphaf hennar var meðalaldur sjúklinga 40 ár (á bilinu 25 til 52 ár) og 43% voru karlar. Eftir 48 vikna meðferð í rannsókn UX023-CL304 voru þöruð vefjasýni tiltæk frá 11 sjúklingum, bati hvað varðar beinmeyru sást hjá öllum tíu sjúklingunum sem metnir voru m.t.t. skerðingar á rúmmáli beinlíkis/beins (osteoid volume/bone volume [OV/BV]) frá meðaltalinu 26,1% (12,4) við upphaf rannsóknar til 11,9% (6,6). Þykkt beinlíkis minnkaði hjá 11 sjúklingum sem hægt var að meta úr að meðaltali (SD) 17,2 (4,1) míkrometrum í 11,6 (3,1) míkrometra.

Klínísk verkun hjá fullorðnum sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru

Burosumab var metið í tveimur opnum, eins arms rannsóknum sem tóku til alls 27 fullorðinna sjúklinga með æxlisvirkjaða beinmeyru. Meðferð með fosfati til inntöku og virkum D-vítamínhlöðstæðum var hætt 2-10 vikum áður en burosumab meðferð var hafin. Sjúklingar fengu burosumab á 4 vikna fresti samkvæmt þyngd í upphafsskammti sem var 0,3 mg/kg til að ná magni fosfats í sermi á fastandi maga í 2,5 til 4,0 mg/dl [0,81 til 1,29 mmól/l].

Í rannsókn UX023T-CL201 voru skráðir 14 fullorðnir sjúklingar með staðfesta greiningu á FGF23-tengdri blóðfosfatlækkun virkjaðri af undirliggjandi æxli sem ekki var hægt að lækna með skurðaðgerð eða sem ekki var hægt að staðsetja. Átta sjúklingar voru karlkyns og allir sjúklingar voru á aldursbilinu frá 33 ára til 68 ára (miðgildi 59,5 ár). Skammtur af burosumabi var að meðaltali (staðalfrávik) 0,83 (0,41) mg/kg í viku 20, 0,87 (0,49) mg/kg í viku 48, 0,77 (0,52) mg/kg í viku 96 og 0,67 (0,54) mg/kg í viku 144.

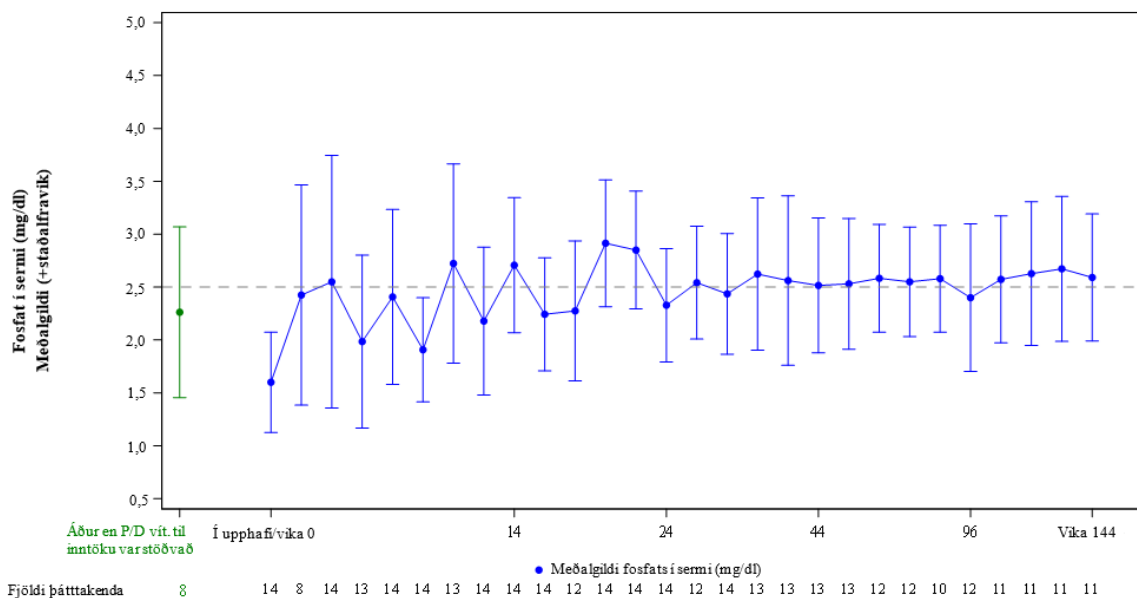
Í rannsókn KRN23-002 voru skráðir 13 fullorðnir sjúklingar frá Japan og Suður-Kóreu með staðfesta greiningu á æxlisvirkjaðri beinmeyru. Sex sjúklingar voru karlkyns og allir sjúklingar voru á aldursbilinu frá 41 árs til 73 ára (miðgildi 58,0 ár). Skammtur af burosumabi var að meðaltali (staðalfrávik) 0,91 (0,59) mg/kg í viku 48 og 0,96 (0,70) mg/kg í viku 88.

Fosfat í sermi

Í báðum rannsóknunum jók burosumab meðalgildi fosfats í sermi og þau héldust stöðug allt rannsóknartímabilið, eins og sýnt er á myndum 5 og 6.

Mynd 5: Rannsókn UX023T-CL201 Þéttni fosfats í sermi (mg/dl) (meðalgildi ± staðalfrávik)

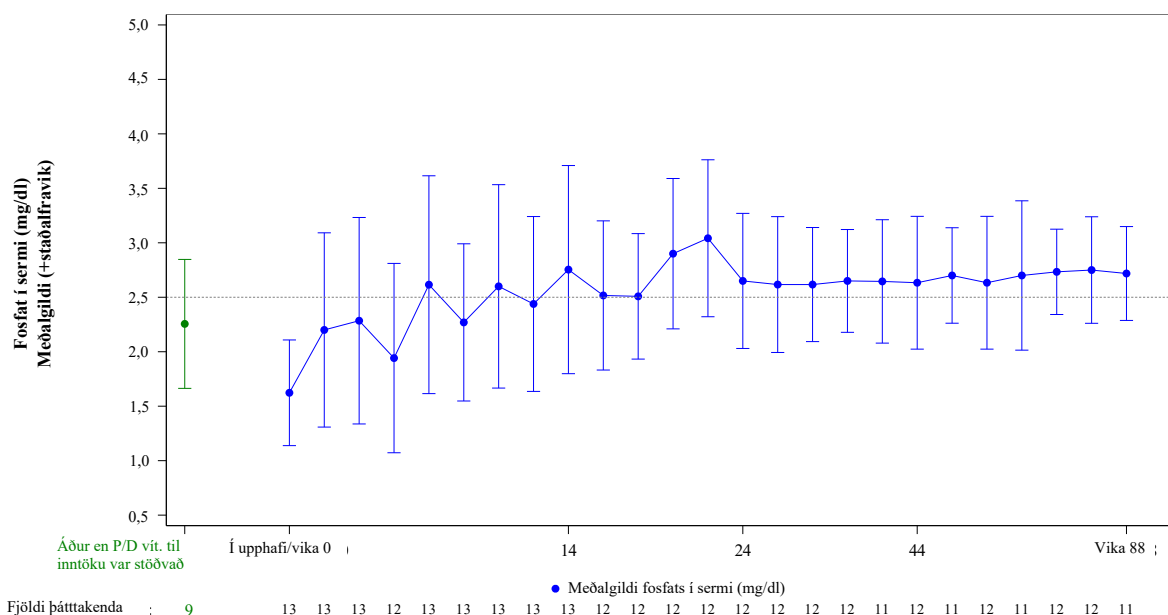
Athugið: Brotalína á mynd sýnir neðri mörk viðmiðunargilda fosfats í sermi, 2,5 mg/dl (0,81 mmól/l)



*Áður en gjöf fosfats/D-vítamíns til inntöku var hætt; þessi gildi eru fengin fyrir inntöku í rannsóknina.

Mynd 6: Study KRN23-002 Þéttni fosfats í sermi (mg/dl) (meðalgildi ± staðalfrávik)

Athugið: Brotalína á mynd sýnir neðri mörk viðmiðunargilda fosfats í sermi, 2,5 mg/dl (0,81 mmól/l)



*Áður en gjöf fosfats/D-vítamíns til inntöku var hætt; þessi gildi eru fengin fyrir inntöku í rannsóknina.

Í rannsókn UX023T-CL201, jókst TmP/GFR hlutfallið hjá þessum sjúklingum úr að meðaltali (staðalfrávik) 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmól/l] í upphafi í 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmól/l] í viku 48 og hélst stöðugt yfir í viku 144. Í rannsókn KRN23-002 jókst TmP/GFR hlutfallið úr að meðaltali (staðalfrávik) 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmól/l] í upphafi í 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmól/l] í viku 48.

Vefjafræðilegar mælingar á beinum

Í rannsókn UX023T-CL201, voru tekin pörðu vefjasýni úr 11 sjúklingum til að meta breytingar eftir 48 vikna meðferð. Vefjafræðilegar breytur eru sýndar í töflu 9 hér fyrir neðan sem meðalgildi mælinga í hópnum í upphafi og í viku 48 og síðan sem meðalgildi hlutfallslegra breytinga á einstökum mæligildum.

Tafla 9: Breytingar á vefjafræðilegum breytum í rannsókn UX023T-CL201

Breyta	Meðalgildi (staðalfrávik) hópsins		Breyting á meðalgildum í hópnum, í prósentum
	Í upphafi	Í viku 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

Mat með myndgreiningu

^{99m}technetium-merkt myndgreining beina af öllum líkamanum og röntgenmyndataka af beinum fóru fram í upphafi rannsóknar og eftir meðferð í allt að 144 vikur til þess að meta fjölda beinbrota og sýndarbrota. Fækkun á beinbrotum og sýndarbrotum kom fram bæði á myndgreining beina og röntgenmyndum.

Börn með æxlisvirkjaða beinmeyru

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á burosumabi hjá börnum með æxlisvirkjaða beinmeyru, óháð aldri. Skammtastærðir burosumabs handa börnum með æxlisvirkjaða beinmeyru hafa verið ákvarðaðar út frá lyfjahvarfafræðilegum líkönum og hermunum (sjá kafla 5.2).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á burosumabi hjá öllum undirhópum barna við æxlisvirkjaðri beinmeyru (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Frásög burosumabs frá stungustöðum undir húð út í blóðrásina er nánast algjört. Eftir inndælingu undir húð er miðgildi tímans sem það tekur að ná hámarksþéttni (T_{max}) burosumabs í sermi um það bil 7-13 dagar. Hámarksþéttni (C_{max}) og flatarmál undir þéttiferli (AUC) burosumabs í sermi eru í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 0,1-2,0 mg/kg.

Dreifing

Hjá sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun er dreifingarrúmmál burosumabs um það bil það sama og plasmarúmmál sem bendir til takmarkaðrar dreifingar utan æða.

Umbrot

Burosumab er eingöngu samsett úr aminosýrum og kolvetnum eins og ónæmisglóbúlín líkamans og er ólíklegt að brotthvarf þess verði með umbrotum í lifur. Umbrot þess og brotthvarf eru talin verða með úthreinsunarferlum ónæmisglóbúlína, sem leiða til niðurbrots í lítil peptíð og einstakar aminosýrur.

Brotthvarf

Vegna sameindastærðar sinnar er ekki búist við að burosumab skiljist beint út. Úthreinsun burosumabs er háð líkamsþyngd og er áætluð 0,290 l/dag hjá dæmigerðum fullorðnum einstaklingi (70 kg) og 0,136 l/dag hjá barni (30 kg) með X-tengda blóðfosfathækkun, með samsvarandi helmingunartíma ($t_{1/2}$) umbrots og brotthvarfs í sermi u.þ.b. á bilinu 16 til 19 dagar. Miðað við áætlaðan $t_{1/2}$ er áætlaður tími til að ná stöðugleika (plateau) í útsetningu við jafnvægi um það bil 67 dagar. Eftir gjöf margra skammta hjá börnum náðist stöðugleiki lægstu þéttni í sermi 8 vikum eftir að meðferð var hafin.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf burosumabs eru óbreytileg m.t.t. tíma og línuleg m.t.t. skammta undir húð á bilinu 0,1 til 2,0 mg/kg.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Þegar lyfið er gefið undir húð, hjá einstaklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun og einstaklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru, sést beint lyfjahvarfa-lyfhrifasamband milli þéttni burosumabs í sermi og aukningar á þéttni fosfats í sermi og er því vel lýst með E_{max}/EC_{50} líkani. Þéttni burosumabs og fosfats í sermi, sem og TmP/GFR, jókst og minnkaði samhliða og náði hámarksgildum á um það bil sama tímapunkti eftir hvern skammt, sem styður beint lyfjahvarfa-lyfhrifasamband. AUC-gildið fyrir breytinguna á þéttni fosfats í sermi frá upphafi, TmP/GFR og 1,25 (OH)₂D jókst línulega með hækkandi AUC-gildi fyrir burosumab.

Lyfjahvörf/lyfhrif hjá börnum

Engin marktækur munur hefur komið fram á lyfjahvörfum eða lyfhrifum hjá börnum og lyfjahvörfum eða lyfhrifum hjá fullorðnum. Úthreinsun burosumabs og dreifingarrúmmál eru háð líkamsþyngd.

Börn með æxlisvirkjaða beinmeyru

Upphafsskammtur af burosumabi handa börnum með æxlisvirkjaða beinmeyru er byggður á lyfjahvörfum/lyfhrifum þýðis í líkönum og hermunum sem áætla að upphafsskammtur sem er 0,4 mg/kg á 2 vikna fresti handa börnum á aldrinum 1-12 ára og 0,3 mg/kg á 2 vikna fresti handa

unglingum á aldrinum 13-17 ára leiði til þess að hluti af börnum með æxlisvirkjaða beinmeyru nái eðlilegum fosfatgildum. Skammtana má títra í að hámarki 2,0 mg/kg á 2 vikna fresti (stærsti skammturinn sem hermt var eftir).

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahvarfagreiningar á þýði þar sem notuð voru gögn frá börnum (≥ 1 árs aldri) og fullorðnum einstaklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun og fullorðnum einstaklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru bentu til þess að aldur, kyn, kynþáttur, þjóðerni, albúmín í sermi, alkalískur fosfatasi í sermi, alanín amínótransferasi í sermi og kreatínínúthreinsun $\geq 49,9$ ml/mín. við upphaf rannsóknarinnar væru ekki marktæk spágögn fyrir lyfjahvörf burosumabs. Samkvæmt lyfjahvarfafræðilegri þýðisgreiningu eru lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar burosumabs svipaðir hjá sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun og sjúklingum með æxlisvirkjaða beinmeyru. Börn með X-tengda blóðfosfatlækkun < 1 árs virðast hafa hægara brotthvarf en eldri sjúklingar með X-tengda blóðfosfatlækkun, með hærri upphafsútsetningu. Til að taka tillit til þessa er ráðlagður upphafsskammtur lægri hjá börnum með X-tengda blóðfosfatlækkun á aldrinum ≥ 1 til < 6 mánaða en hjá eldri sjúklingum með X-tengda blóðfosfatlækkun. Engin tilvik blóðfosfatsóhófs komu fram við ráðlagða skammta hjá börnum með X-tengda blóðfosfatlækkun < 1 árs aldri í rannsókn BUR-CL207.

Áhrif á fosfat og kalsíum í sermi eftir máltíð (post-prandial effect)

Áhrif burosumabs á magn fosfats og kalsíums í sermi eftir máltíð voru rannsökuð í tveimur undirrannsóknnum (rannsókn UX023-CL301 og UX023-CL303) sem tóku til 13 barna (> 3 ára) og 26 fullorðinna sjúklinga (á aldrinum 24-65 ára). Fosfat og kalsíum í sermi voru mæld í lok meðferðartímabilsins hjá börnum og á miðju meðferðartímabilinu hjá fullorðnum. Blóðsýni voru tekin eftir föstutímabil og aftur 1-2 klukkustundum eftir staðlaða máltíð.

Burosumab meðferð olli ekki frávikum eftir máltíð fram yfir eðlileg efri mörk, sem aðlöguð voru að aldri, fyrir fosfat í sermi eða kalsíum í sermi hjá neinu barni eða fullorðnum einstaklingi í þessum undirrannsóknnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir í forklínískum rannsóknnum á eðlilegum dýrum sáust við útsetningu sem leiddi til þéttni fosfats í sermi sem var yfir eðlilegum mörkum. Þessi áhrif voru í samræmi við ýkta svörun við hömlun eðlilegra FGF23 gilda sem leiddu til meira en eðlilegrar lífeðlisfræðilegrar aukningar á fosfati í sermi yfir eðlileg efri mörk.

Rannsóknir á kaninum sem og fullorðnum og ungum (juvenile) cynomolgus öpum sýndi skammtaháðar hækkanir á fosfati og $1,25$ (OH) $_2$ D í sermi sem staðfestir lyfjafræðilega verkun burosumabs hjá þessum tegundum. Staðvillt steinefnaútfelling í mörgum vefjum og líffærum (t.d. nýrum, hjarta, lungum og ósæð) og í sumum tilfellum tengdar afleiddar afleiðingar (t.d. nýrakölkun), vegna óhóflegrar hækkunar fosfats í sermi, komu fram hjá eðlilegum dýrum af burosumab skömmtum sem leiddu til fosfatþéttni í sermi hjá dýrunum sem var hærri en um að bil 8 mg/dl (2,6 mmól/l). Í músalíkani af X-tengdri fosfatlækkun, sást marktæk minnkun á tíðni staðvilltrar steinefnaútfellingar við sömu gildi fosfats í sermi, sem bendir til þess að hættan á steinefnaútfellingum sé minni þegar ofgnótt er af FGF23.

Áhrif á bein sem sáust hjá fullorðnum og ungum öpum voru breytingar á mæligildum beinefnaskipta, aukin þykkt og þéttleiki í þéttbeini, aukin þéttleiki heildarbeins og þykkun langra beina. Þessar breytingar voru afleiðing hærri en eðlilegra fosfatgilda í sermi sem hröðuðu umsetningu beins og leiddu einnig til ofvaxtar beins í beinhimnu og minni styrkleika beins hjá fullorðnum dýrum, en ekki hjá ungum dýrum af þeim skömmtum sem prófaðir voru. Burosumab ýtti ekki undir óeðlilegan beinþroska þar sem hvorki sáust breytingar á lengd lærleggs né á beinstyrk hjá ungum dýrum. Beinbreytingar voru í samræmi við lyfjafræði burosumabs og hlutverk fosfats í steinefnaútfellingu í beinum, efnaskipti og umsetningu.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að 40 vikur hjá cynomolgus öpum, sáust steinefnaútfellingar í eistnaneti/sáðpíplum hjá karlkyns öpum, en hinsvegar sáust engar breytingar við greiningu á sæði. Í þessum rannsóknum sáust engar aukaverkanir á kvenkyns æxlunarfæri.

Í rannsókninni á eiturverkunum á æxlun og þroska sem gerð var á þunguðum cynomolgus öpum sáust miðlungsmiklar steinefnaútfellingar í fylgju hjá þunguðum dýrum sem fengu 30 mg/kg af burosumabi og komu fyrir hjá dýrum með hámarksþéttni fosfats í sermi hærri en um það bil 8 mg/dl (2,6 mmól/l). Stytttri meðgöngutími og meðfylgjandi aukin tíðni fyrirburafæðinga sást hjá þunguðum öpum af skömmtum sem voru $\geq 0,3$ mg/kg sem var í samræmi við útsetningu fyrir burosumabi sem er $\geq 0,875$ -föld til 1,39-föld sú klíniska útsetning sem búist er við. Burosumab greindist í sermi hjá fósturum sem sýnir að burosumab fór yfir fylgju til fóstursins. Engin merki voru um vansköpunarvaldandi áhrif. Staðvillt steinefnaútfelling sást ekki hjá fósturum eða afkvæmum og burosumab hafði ekki áhrif á vöxt fyrir eða eftir fæðingu eða á lífvænleika afkvæma.

Í forklinískum rannsóknum hefur staðvillt steinefnaútfelling sést hjá eðlilegum dýrum, oftast í nýrum, sem fengu burosumab í skömmtum sem leiddu til fosfatþéttni í sermi sem var hærri en um að bil 8 mg/dl (2,6 mmól/l). Hvorki ný eða klínískt mikilvæg versnun nýrakölkunar né staðvillt steinefnaútfelling hafa sést í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með X-tengda fosfatlækkun sem fengu meðferð með burosumabi til þess að ná eðlilegum gildum fosfats í sermi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
D-sorbitól (E 420)
Pólýsorbitat 80 (E 433)
L-metiónín
Saltsýra, 10% (til stillingar á pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

CRYSVITA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 48 klukkustundir við 25 °C, sé lyfið varið gegn ljósi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2° C til 8° C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

CRYSVITA stungulyf, lausn í hettuglösum

Glært glerhettuglas með bútýlgúmmítappa og álinnsigli.

Pakkningastærð með einu hettuglasi.

CRYSVITA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Glært hettuglas úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli. Sprautunni er lokað með stífri pólýprópýlen- og gúmmílíkisnálarhlíf og flúorfjölliðu-plasthúðuðum stimpiltappa úr brómóbútýlgúmmíi.

Mismunandi styrkleika lyfsins er hægt að greina á mismunandi litum á stimpilstönginni: 10 mg (blár), 20 mg (rauður) og 30 mg (grænn).

Pakkningastærð með einni áfylltri sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

CRYSVITA stungulyf, lausn í hettuglösum

Hvert hettuglas er einnota.

Hristið ekki hettuglasið fyrir notkun.

Skoða skal lyfið áður en það er gefið. Vökvinn á að vera tær eða lítillega ópallýsandi, litlaus eða fölgulbrúnn. Ef lausnin er skýjuð, með litabreytingum eða inniheldur agnir skal ekki nota hana.

Eftir að hettuglasið hefur verið tekið úr kæli skal láta það ná stofuhita í 30 mínútur áður en burosumab er gefið með inndælingu.

Burosumab á að gefa með smitgát og nota skal sæfðar einnota sprautur og nálar.

CRYSVITA stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Skoða skal lyfið áður en það er gefið. Vökvinn á að vera tær eða lítillega ópallýsandi, litlaus eða fölgulbrúnn. Ef lausnin er skýjuð, með litabreytingum eða inniheldur agnir skal ekki nota hana.

Eftir að áfyllta sprautan er tekin úr kæli skal láta hana ná stofuhita í 45 mínútur áður en burosumab er gefið með inndælingu.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf burosumabs í áfylltri sprautu, undir húð, eru gefnar aftast í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. febrúar 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

10 mg ASKJA

1. HEITI LYFS

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn
burosumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, D-sorbitól (E 420), pólýsorbit 80 (E 433), L-metiónín, saltsýra, 10% og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Einnota.
Hristið ekki fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1262/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CRYSVITA 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

10 mg HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CRYSVITA 10 mg stungulyf
burosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

20 mg ASKJA

1. HEITI LYFS

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn
burosumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, D-sorbitól (E 420), pólýsorbit 80 (E 433), L-metiónín, saltsýra, 10% og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Einnota.
Hristið ekki fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1262/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CRYSVITA 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

20 mg HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CRYSVITA 20 mg stungulyf
burosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

30 mg ASKJA

1. HEITI LYFS

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn
burosumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 30 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, D-sorbitól (E 420), pólýsorbit 80 (E 433), L-metiónín, saltsýra, 10% og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Einnota.
Hristið ekki fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1262/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CRYSVITA 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

30 mg HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CRYSVITA 30 mg stungulyf
burosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 10 mg ÁFYLLTA SPRAUTU****1. HEITI LYFS**

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
burosumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 10 mg af burosumabi í 0,33 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, D-sorbitól (E 420), pólýsorbit 80 (E 433), L-metiónín, saltsýra, 10% og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Einnota.
Hristið ekki fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1262/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CRYSVITA 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

10 mg ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CRYSVITA 10 mg stungulyf
burosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,33 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 20 mg ÁFYLLTA SPRAUTU****1. HEITI LYFS**

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
burosumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af burosumabi í 0,67 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, D-sorbitól (E 420), pólýsorbit 80 (E 433), L-metiónín, saltsýra, 10% og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Einnota.
Hristið ekki fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1262/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CRYSVITA 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

20 mg ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CRYSVITA 20 mg stungulyf
burosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,67 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 30 mg ÁFYLLTA SPRAUTU****1. HEITI LYFS**

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
burosumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, D-sorbitól (E 420), pólýsorbit 80 (E 433), L-metiónín, saltsýra, 10% og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Einnota.
Hristið ekki fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1262/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CRYSVITA 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

30 mg ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CRYSVITA 30 mg stungulyf
burosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn
CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn
CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn

burosumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CRYSVITA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CRYSVITA
3. Hvernig nota á CRYSVITA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CRYSVITA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CRYSVITA og við hverju það er notað

Upplýsingar um CRYSVITA

CRYSVITA inniheldur virka efnið burosumab. Það er tegund af lyfi sem kallast einstofna mannamótefni.

Við hverju CRYSVITA er notað

CRYSVITA er notað til meðferðar við X-tengdri blóðfosfatlækkun. Það er notað hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 mánaðar til 17 ára og hjá fullorðnum.

CRYSVITA er notað til meðferðar við æxlisvirkjaðri beinmeyru þegar ekki er hægt að fjarlægja æxlið sem veldur sjúkdómnum fullkomlega eða það finnst ekki, hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til 17 ára og hjá fullorðnum.

Hvað X-tengd blóðfosfatlækkun er

X-tengd blóðfosfatlækkun er arfgengur sjúkdómur.

- Fólk með X-tengda blóðfosfatlækkun hefur meira magn af hormóni sem nefnist fíbróblastavaxtarþáttur 23 (FGF23).
- FGF23 minnkar magn fosfats í blóðinu.
- Lítið magn fosfats getur:
 - leitt til þess að bein ná ekki að harðna á eðlilegan hátt og ná ekki að vaxa á eðlilegan hátt hjá börnum og unglingum
 - valdið verkjum og stirðleika í beinum og liðum

Hvað æxlisvirkjuð beinmeyra er

- Einstaklingar með æxlisvirkjaða beinmeyru hafa hærri gildi hormóns sem nefnist FGF23 og sem myndast í ákveðnum tegundum af æxlum.
- FGF23 lækkar magn fosfats í blóðinu.
- Lág gildi fosfats geta valdið mýkingu beina, vöðvamáttleysi, þreytu, beinverkjum og beinbrotum.

Hvernig CRYSVITA verkar

CRYSVITA tengist FGF23 í blóðinu og stöðvar með því verkun FGF23 og eykur magn fosfats í blóðinu þannig að hægt er að ná eðlilegu magni fosfats í blóði.

2. Áður en byrjað er að nota CRYSVITA

Ekki má nota CRYSVITA ef

- um er að ræða ofnæmi fyrir burosumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- þú ert að taka einhver fæðubótarefni sem innihalda fosfat eða ákveðin D-vítamín (sem innihalda svokallað virkt D-vítamín, t.d. kalsítríól)
- þú hefur nú þegar hátt gildi fosfats í blóðinu (blóðfosfatsóhóf)
- þú hefur alvarlegan nýrnasjúkdóm eða nýrnabilun.

Ofnæmisviðbrögð

Hættu að nota CRYSVITA og hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum, vegna þess að þær gætu verið einkenni um ofnæmisviðbrögð:

- útbrot og kláða um allan líkamann
- verulegan þrota í augnlokum, munni eða vörum (ofnæmisbjúgur)
- mæði
- hraðan hjartslátt
- svitamyndun.

Ekki má nota CRYSVITA ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá ráða hjá læknum áður en þú notar CRYSVITA.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Viðbrögð í húð

Viðbrögð í húðinni þar sem inndælingin er gefin gætu komið fyrir, sjá nánari upplýsingar í kafla 4. Hafðu samband við lækinn ef um veruleg viðbrögð er að ræða.

Rannsóknir og eftirlit

Læknirinn mun athuga magn fosfats og kalsíums í blóði og þvagi og mun ef til vill einnig láta gera ómskoðun af nýrum fyrir og meðan á meðferðinni stendur til þess að minnka hættuna á óhóflegri hækkun fosfats í blóði (of miklu fosfati í blóðinu), óeðlilegri blóðkalsíumhækkun (of mikið kalsíum í blóðinu) og staðvilltri steinefnaútfellingu (uppsöfnun kalsíums í vefjum eins og nýrum). Einnig verður kalkkirtlahormón í sermi mælt fyrir og meðan á meðferð stendur til að draga úr hættu á kalkvakaóhófi (of mikið magn kalkkirtilhormóns í blóði).

Börn með X-tengda blóðfosfatlækkun yngri en 1 mánaðar

CRYSVITA á ekki að gefa börnum með X-tengda blóðfosfatlækkun yngri en 1 mánaðar þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun lyfsins hjá þessum aldurshópi.

Börn yngri en 1 árs með æxlisvirkjaða beinmeyru

CRYSVITA á ekki að gefa börnum yngri en 1 árs með æxlisvirkjaða beinmeyru vegna þess að öryggi og verkun lyfsins hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Skráning

Ef þú sprautar þig sjálfa(n) eða barnið þitt, skaltu skrá dagsetningu lyfjagjafar, heiti lyfsins og lotunúmer (sem er á umbúðunum eftir Lot) og geyma þessar upplýsingar á öruggum stað. Talaðu við lækinn þinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

Notkun annarra lyfja samhliða CRYSVITA

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota CRYSVITA heldur skal hafa samband við lækinn ef:

- þú ert að taka einhver fæðubótarefni sem innihalda fosfat
- þú tekur ákveðin D-vítamín (sem innihalda svokallað virkt D-vítamín, t.d. kalsítríól). Þú getur haldið áfram eða byrjað að taka tiltekin D-vítamín og lækinn mun gefa þér upplýsingar um hver þau eru.

Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú notar CRYSVITA:

- ef þú tekur lyf sem verka á sama hátt og kalsíum í líkamanum (kalsíumhermandi lyf). Lækinn þinn gæti fylgst nánar með kalsíumgildum þínum.
- ef þú ert sjúklingur með æxlisvirkjaða beinmeyru og þú ert að fara að fá meðferð við undirliggjandi æxlinu (þ.e. geislameðferð eða fjarlægja á æxlið með skurðaðgerð). Ef svo er verður meðferð með CRYSVITA ekki hafin fyrr en eftir meðferðina á undirliggjandi æxlinu og ef um lág gildi fosfats í sermi er að ræða.
- ef þú ert með vandamál í kalkkirtlum.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort CRYSVITA muni hafa áhrif á barnið.

Ekki er mælt með notkun CRYSVITA á meðgöngu.

Ef þú gætir orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar CRYSVITA og í að minnsta kosti 14 vikur eftir síðasta skammt. Þú ættir að ræða þetta við lækinn.

Vitað er að einstofna mótefni eins og CRYSVITA berast í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu, en eftir þetta fyrsta tímabil má nota CRYSVITA. Ræddu við lækinn þinn um notkun CRYSVITA meðan þú ert með barn á brjósti til að fá aðstoð við að ákveða hvort þú ættir að hætta brjóstagjöf eða hætta notkun CRYSVITA.

Akstur, hjólreiðar og notkun véla

Þú eða barnið þitt gætuð fundið fyrir sundli þegar þú tekur CRYSVITA. Ef það gerist getur verið hættulegt að gera hluti eins og að aka, nota verkfæri eða vélar, hjóla, riða hesti eða klifra í tré.

CRYSVITA inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 45,91 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi sem jafngildir 45,91 mg/ml. Sorbitól inniheldur frúktósa. Ef lækinn þinn hefur sagt þér að þú (eða barnið þitt) hafið óþol fyrir sumum sykurtegundum eða ef þú (eða barnið þitt) hefur fengið greiningu um arfgengt frúktósaóþol, sem er sjaldgæfur erfðasjúkdómur þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú (eða barnið þitt) tekur eða færð þetta lyf.

CRYSVITA inniheldur pólýsorbát

Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,5 mg/ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú eða barnið þitt eruð með einhver þekkt ofnæmi.

3. Hvernig nota á CRYSVITA

CRYSVITA skal gefa með inndælingu undir húð á upphandlegg, kvið, rassinn eða læri. Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér eða barninu lyfið. Einnig gæti lækinn mælt með því að þú gefir þér eða barninu inndælinguna. Heilbrigðisstarfsmaður mun sýna þér hvernig á að gera þetta. Fyrstu inndælingu sem sjúklingur gefur sér sjálfur eftir að meðferð hefst eða eftir hvers kyns skammtabreytingu skal gefa í viðurvist þeirra. Ítarlegar „Notkunarleiðbeiningar“ er að finna í lok þessa fylgiseðils. Fylgdu þessum leiðbeiningum vandlega þegar þú gefur þér eða barninu CRYSVITA inndælinguna.

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið af CRYSVITA þú þarft

Skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni. Lækurinn finnur rétta skammtinn fyrir þig.

Skammtur fyrir X-tengda blóðfosfatlækkun

Þú þarft að fá CRYSVITA skammtinn með inndælingu:

- á tveggja vikna fresti hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 mánaðar til 17 ára
- á fjögurra vikna fresti hjá fullorðnum

Skammtur fyrir æxlisvirkjaða beinmeyru

Þú þarft að fá CRYSVITA skammtinn með inndælingu:

- á tveggja vikna fresti hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til 17 ára
- á fjögurra vikna fresti hjá fullorðnum

Lækurinn mun gera rannsóknir til að tryggja að þú sért að fá rétta skammtinn og gæti breytt skammtinum eða því hve oft þú færð skammtinn ef þörf er á.

Hámarksskammtur fyrir sjúklinga með X-tengda blóðfosfatlækkun

Hámarksskammtur sem þú færð til meðferðar við X-tengdri blóðfosfatlækkun er:

- handa ungbörnum á aldrinum 1 mánaðar til 6 mánaða er 0,8 mg á hvert kíló líkamsþyngdar
- handa ungbörnum á aldrinum 6 mánaða til 1 árs er 2 mg á hvert kíló líkamsþyngdar
- handa börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til 17 ára og fyrir fullorðna er 90 mg.

Hámarksskammtur fyrir sjúklinga með æxlisvirkjaða beinmeyru

Hámarksskammtur til meðferðar við æxlisvirkjaðri beinmeyru:

- handa börnum á aldrinum 1 árs til 12 ára er 90 mg
- handa unglingum á aldrinum 13 ára til 17 ára og fyrir fullorðna er 180 mg

Sjúklingar með æxlisvirkjaða beinmeyru

Ef þú ert sjúklingur með æxlisvirkjaða beinmeyru sem þarfnast meðferðar á undirliggjandi æxli (þ.e. geislameðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja æxlið), mun lækurinn stöðva CRYSVITA meðferðina. Eftir að meðferð æxlisins er lokið mun lækurinn mæla fosfatgildin hjá þér og hefja aftur meðferð með CRYSVITA ef fosfatgildi í sermi eru lág.

Ef notaður er stærri skammtur af CRYSVITA en mælt er fyrir um

Ef þú telur að þú hafir fengið of mikið af CRYSVITA skaltu láta lækinn vita án tafar.

Ef skammtur af CRYSVITA fellur niður

Ef skammtur fellur niður skaltu láta lækinn vita án tafar. Gefa skal skammtinn sem féll niður eins fljótt og mögulegt er og lækurinn mun færa til síðari skammta í samræmi við það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með X-tengda blóðfosfatlækkun

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 börnum og unglingum)

- Tannkýli (sýking)
- Hósti
- Höfuðverkur
- Uppköst

- Ógleði
- Niðurgangur
- Hægðatregða
- Tannskemmdir eða holur
- Útbrot
- Verkir í höndum og fótum
- Viðbrögð þar sem inndælingin var gefin, sem geta verið:
 - roði eða útbrot
 - verkur eða kláði
 - þroti
 - blæðing eða mar.
 Þessi viðbrögð á stungustað eru yfirleitt væg og koma fyrir innan sólarhrings frá inndælingu og lagast venjulega á 1 til 3 dögum.
- Hiti
- Lágt gildi D-vítamíns í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 börnum og unglingum)

- Sundl
- Verkir í vöðvum
- Ofsakláði
- Aukið magn kalkkirtilshormóns í blóði

Sjaldgæfar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 börnum og unglingum)

- Mikið kalsíummagn í blóði

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Mikið kalsíummagn í þvagi
- Aukið fosfat eða mikið magn kalkkirtilshormóns í blóði

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með æxlisvirkjaða beinmeyru

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru ekki þekktar vegna þess að engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar.

Aukaverkanir hjá fullorðnum með X-tengda blóðfosfatlækkun og æxlisvirkjaða beinmeyru

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 fullorðnum)

- Tannkýli (sýking)
- Höfuðverkur
- Sundl
- Fótaóeirð (óviðráðanleg þörf fyrir að hreyfa fæturna til að stöðva óþægilega, sársaukafulla eða einkennilega tilfinningu í fótleggjum, sér í lagi fyrir svefn eða á nóttunni)
- Hægðatregða
- Bakverkur
- Vöðvakrampar
- Viðbrögð á staðnum þar sem inndælingin var gefin, sem gæti m.a.:
 - roði eða útbrot
 - mar eða blæðing
 - þroti
 - verkur eða kláði
- Lítið magn D-vítamíns í blóðinu

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 fullorðnum)

- Aukið eða mikið magn kalkkirtilshormóns í blóðinu
- Mikið kalsíummagn í blóði eða þvagi
- Útbrot

- Ofsakláði
- Aukið magn fosfats í blóðinu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CRYSVITA

Geymið CRYSVITA þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2° C til 8° C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Notið CRYSVITA ekki ef það inniheldur sýnilegar agnir.

Ekki má henda afgangslýfjum með frárennslisvatni eða heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Ef þú gefur þér lyfið sjálf(ur) skaltu kynna þér skref 5 í „Notkunarleiðbeiningum“ í lok fylgiseðilsins um förgun ónotaðra lyfja og búnaðar. Ef spurningar vakna um hvernig farga skal lyfjum sem hætt er að nota, skal leita ráða hjá heilbrigðisstarfsmanni eða lyfjafræðingi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CRYSVITA inniheldur

Virka efnið er burosumab. Hvert hettuglas inniheldur 10, 20 eða 30 mg af burosumabi.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, D-sorbitól (E 420), pólýsorbitat 80 (E 433), L-metiónín, saltsýra 10% og vatn fyrir stungulyf. (Sjá nánari upplýsingar í „CRYSVITA inniheldur sorbitól“ í kafla 2).

Lýsing á útliti CRYSVITA og pakkningastærðir

CRYSVITA er tært eða örlítið ópallýsandi, litlaust eða fölgulbrúnt stungulyf, lausn í litlu glerhettuglasi. Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Holland

medinfo@kyowakirin.com

Framleiðandi

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Þýskaland

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Holland

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Lestu þessar notkunarleiðbeiningar vandlega áður en þú notar CRYSVITA:

- Þú mátt aðeins gefa þér eða barninu inndælingu ef lækurinn hefur sagt þér að gera það.
- Þú mátt aðeins gefa inndælingu eftir að þú hefur fengið þjálfun við inndælingu. Fyrstu inndælingu sem sjúklingur gefur sér sjálfur eftir að meðferð hefst eða eftir hvers kyns skammtabreytingu skal gefa í viðurvist heilbrigðisstarfsmanns.
- Notaðu lyfið alltaf eins og lækurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn (heilbrigðisstarfsmaður) hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá heilbrigðisstarfsmanninum.
- Lækurinn mun ávísar rétta skammtinum fyrir þig. Skammturinn er mældur í milligrömmum (mg). CRYSVITA er fáanlegt í hettuglögum með þremur mismunandi styrkleikum: 10 mg, 20 mg og 30 mg. Hvert hettuglas er aðeins til notkunar í eitt skipti. Notaðu alltaf nýtt CRYSVITA hettuglas fyrir hverja inndælingu, sjá skref 5 hvað varðar förgun á notuðum hettuglögum og öðrum búnaði.
- Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun segja þér hversu mikið CRYSVITA þú átt að gefa þér eða barninu. Þú eða barnið gætuð þurft fleiri en eitt hettuglas til að ná réttum skammti.
- Ef heilbrigðisstarfsmaðurinn segir þér að þú þurfir fleiri en eina inndælingu til að ná nauðsynlegum skammti, þarft þú að endurtaka skref 2-5 hér á eftir fyrir hverja inndælingu. Notaðu nýjan búnað og mismunandi stað á líkamanum fyrir hverja inndælingu.
- Notaðu eingöngu sprautuna og nálarnar sem lækurinn hefur afhent þér eða ávísað til að gefa inndælinguna.
 - Notaðu alltaf stóru nálina til að draga vökvann út og mundu að skipta yfir í litlu nálina til að dæla vökvanum inn.
 - Notkun á rangri sprautu eða nál getur leitt til mistaka við skömmtun eða gert inndælinguna sársaukafyllri.
- Þegar CRYSVITA er gefið ungu barni, getur verið gagnlegt að hafa annan aðila til staðar til að veita stuðning.
- Ekki má nota CRYSVITA ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverjum innihaldsefnum lyfsins. Hættu notkun CRYSVITA ef þú færð ofnæmisviðbrögð meðan á inndælingunni stendur eða að henni lokinni og hafðu tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsmanninn. Sjá kafla 2 í fylgiseðlinum til að fá frekari upplýsingar.

Skref 1. Safnaðu saman og skoðuðu búnaðinn

Taktu nauðsynlegan fjölda af CRYSVITA hettuglögum úr ísskápnum.

Athugaðu styrkleikann á merkimiða hvers hettuglass.

Gakktu úr skugga um að þú hafir réttan fjölda hettuglasa miðað við skammtinn í mg samkvæmt ráðleggingum heilbrigðisstarfsmannsins.

Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá heilbrigðisstarfsmanninum.

Láttu hettuglösin hitna að stofuhita í 30 mínútur. Ekki má hita hettuglösin á annan hátt, svo sem með heitu vatni eða í örbylgjuofni. Ekki má láta hettuglösin standa í beinu sólarljósi.

Skráið niður dagsetningu lyfjagjafar, heiti lyfsins og lotunúmer (sem er á umbúðunum á eftir Lot) og geymið þessar upplýsingar á öruggum stað.

Athugaðu fyrningardagsetninguna (sýnd á eftir EXP) á miðanum á hettuglasinu.

Skoðuðu vökvann í hettuglasinu. Ekki má hrista hettuglasið.

Ekki má nota hettuglasið ef það er:

- komið fram yfir fyrningardagsetningu
- upplitað, skýjað eða inniheldur agnir. CRYSVITA vökvinn á vera tær eða svolítið ópallýsandi, litlaus eða fölbrúngulur.



Settu alla hlutina sem þú þarft á hreinan, sléttan flöt.
Fyrir hverja inndælingu þarft þú:

- A. CRYSVITA hettuglas(glös) til inndælingar
- B. Eina sprautu með stimpli
- C. Eina stóra sprautunál til að draga upp CRYSVITA
- D. Eina litla sprautunál til inndælingar á CRYSVITA
- E. Sprittþurrkur
- F. Nálabox
- G. Plástur (ef þörf krefur)
- H. Grisjupúða eða bómull

Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmanninn ef þú átt ekki þennan búnað.

Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun útskýra notkun mismunandi nála.

Stóra nálin er notuð til að draga CRYSVITA upp úr hettuglasinu.

Litla nálin er notuð til inndælingar á CRYSVITA.

Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá heilbrigðisstarfsmanninum fyrir notkun.

Ekki má nota hluti sem vantar á stykki eða eru skemmdir á einhvern hátt.

Ekki má fjarlægja hettuna af nálunum fyrr en þú ert tilbúin(n) til að nota þær.

Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og vatni áður en þú heldur áfram í skref 2.

Skref 2. Dragðu upp CRYSVITA og undirbúðu inndælingu

Fjarlægðu lokið af hettuglasinu þannig að gúmmítappinn komi í ljós.

Hreinsaðu gúmmítappann með sprittþurrku og láttu þorna. Ekki snerta gúmmítappann eftir að þú hefur hreinsað hann.



Taktu **stóru** nálina úr sæfðu umbúðunum en ekki fjarlægja hettuna sem hylur nálina.

Til að festa nálina við sprautuna skaltu halda í hlífðarhettu **stóru** nálarinnar með annarri hendi og belg sprautunnar með hinni hendinni.

Það fer eftir búnaðinum sem þú hefur fengið afhentan, hvort þú þurfir að:

- þrýsta nálinni niður og snúa henni réttisælis til þess að festa hana á sprautuna þar til hún situr þétt

• **eða** þrýsta nálinni niður þar til hún er vel fest. Ekki snerta nálina sjálfa eða enda sprautunnar þar sem nálin er fest.

Þegar nálin hefur verið vel fest, skaltu halda í belg sprautunnar þannig að nálin vísi upp á við. Fjarlægðu nálarhettuna með því að draga hana beint af.

Ekki henda nálarhettunni.

Ekki snerta nálina eða láta nálina snerta neina fleti þegar hettan hefur verið tekin af.

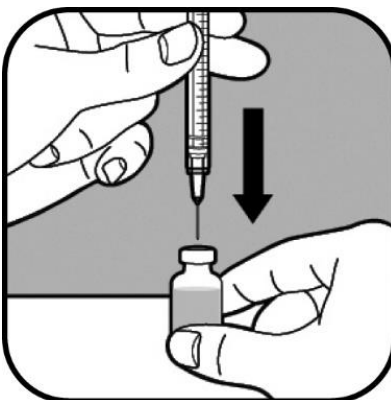
Ekki nota sprautuna ef þú missir hana eftir að hettan hefur verið fjarlægð eða ef nálin virðist skemmd.



Heilbrigðisstarfsmaðurinn segir þér hversu miklum vökva þú þarft að dæla inn. Venjulega er það 1 ml í hverri inndælingu. Heilbrigðisstarfsmaðurinn sýnir þér hvaða merkingu þú átt að nota ef þú þarft að dæla inn minna en 1 ml.

Notaðu alltaf merkinguna sem samsvarar skammtinum þínum. Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá heilbrigðisstarfsmanninum fyrir notkun.

Dragðu stimpil sprautunnar aftur á bak þar til endinn á stimplinum er samsíða merkingunni sem samsvarar skammtinum þínum. Þetta fyllir sprautuna af lofti.



Komdu hettuglasinu fyrir á sléttum fleti.

Stingdu stóru nálinni hægt í gegnum gúmmítappann og í hettuglasið.

Ekki láta nálaroddinn snerta vökvann í hettuglasinu. Ef nálaroddurinn snertir vökvann, skaltu toga hægt í nálina þar til hún snertir ekki lengur vökvann.

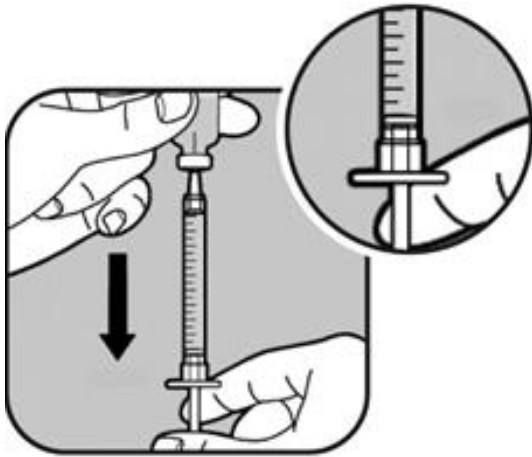
Þrýstu stimplinum hægt inn í sprautuna.

Þetta þrýstir lofti úr sprautunni í hettuglasið.



Haltu nálinni í hettuglasinu og snúðu hettuglasinu á hvolf.

Gakktu úr skugga um að oddur nálarinnar sé neðst í vökvannum.



Dragðu stimpilinn hægt til baka til að fylla sprautuna þar til endinn á stimplinum er samsíða merkingunni sem samsvarar skammtinum þínum. Haltu nálaroddinum alltaf í vökvanum.



Athugaðu hvort loftbólur séu í vökvanum í sprautunni.

Ef þú sérð loftbólur,

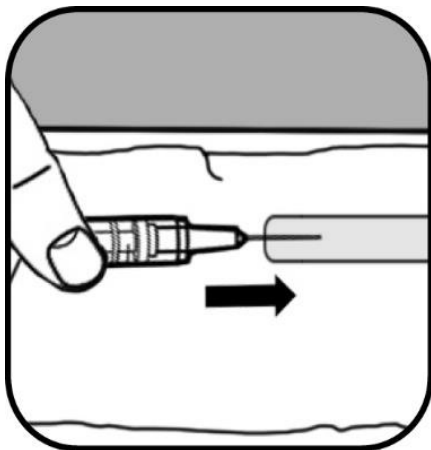
- haltu sprautunni uppréttri með nálina í hettuglasinu,
- smelltu fingri varlega á sprautubolinn til að hreyfa loftbólurnar,
- þegar loftbólurnar eru komnar efst í sprautuna, skaltu þrýsta hægt á stimpilinn til að þrýsta loftbólunum út.

Athugaðu aftur hvort skammturinn þinn samsvari merkingunni á sprautunni.

Ef þörf krefur, skaltu draga upp meira af vökva þannig að hann sé samsíða merkingunni sem samsvarar skammtinum þínum.

Athugaðu aftur hvort þú sérð loftbólur og endurtaktu ferlið ef þörf krefur.

Þegar engar loftbólur eru í sprautunni, skaltu draga sprautuna og nálina beint niður úr hettuglasinu.



Taktu stóru nálina af sprautunni.

- Til að gera það, skaltu taka hettuna af stóru nálinni og leggja hana á sléttan flöt.
- Renndu stóru nálinni inn í hettuna með annarri hendi og sópaðu henni upp þannig að hún hylji nálina, án þess að nota hina hendina til að koma í veg fyrir meiðsli. Notaðu síðan hina hendina til að festa hettuna og smella henni á sinn stað.
- Það fer eftir búnaðinum sem þú notar hvort þú þurfir að:
 - snúa stóru nálinni með hettunni rangsælis til að ná henni af sprautunni
 - eða toga stóru nálina með hettunni beint af sprautunni og setja hana í nálabox.

Taktu **litlu** nálina úr sæfðu umbúðunum en ekki fjarlægja hettuna sem hylur nálina.

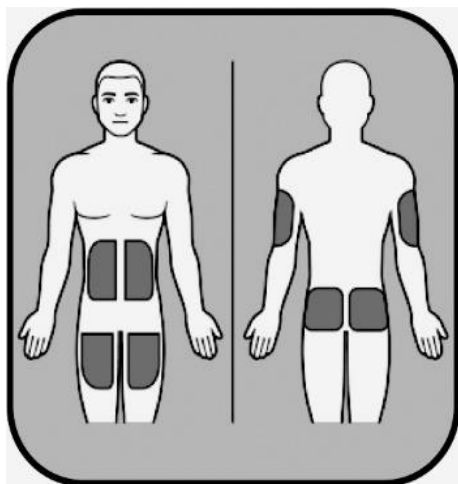
Til að festa nálina við sprautuna skaltu halda í hlífðarhettu **litlu** nálarinnar með annarri hendi og belg sprautunnar með hinnari hendinni.

Það fer eftir búnaðinum sem þú hefur fengið afhentan, hvort þú þurfir að:

- þrýsta nálinni niður og snúa henni réttssælis til að festa hana á sprautuna þar til hún situr þétt
- **eða** þrýsta nálinni niður þar til hún er vel fest.

Ekki snerta nálina sjálfa eða enda sprautunnar þar sem nálin er fest.

Skref 3. Undirbúðu stungustaðinn



Inndælinguna þarf að gefa í fitulagið rétt undir húðinni. Þú verður að velja stungustað. Ef þú gefur þér inndælinguna sjálf(ur), eru hentug svæði:

- magasvæðið, efri hluti læranna

Ef þú gefur einhverjum öðrum inndælinguna, eru hentug svæði:

- magasvæðið, efri hluti læranna, svæðin á utanverðum upphandlegg, rasskinnar

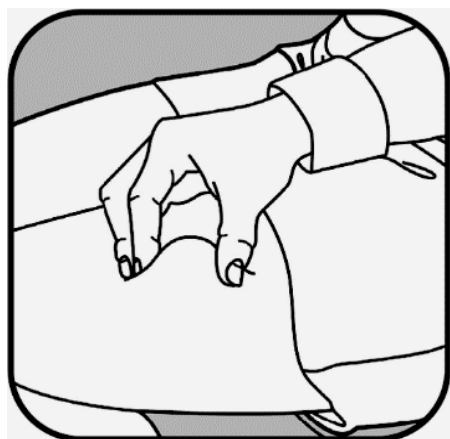
Ekki gefa inndælingu í:

- svæði sem er aumt, rautt, marið eða þar sem húðin er rofin
- svæði sem er með slitum eða örum (þ.m.t. brunasárum)
- beint í fæðingablett eða í svæði umhverfis fæðingarblett

Ef þú ætlar að gefa fleiri en eina inndælingu, skaltu nota nýjan stað fyrir hverja inndælingu. Hreinsaðu hvern stungustað með nýrri sprittþurrku og láttu húðina þorna.

CRYSVITA á að dæla inn í hreina þurra húð.

Skref 4. Gefðu CRYSVITA inndælingu

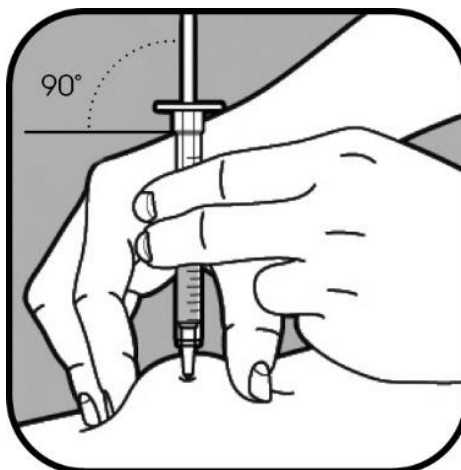


Fjarlægðu litlu nálarhettuna með því að draga hana beint af.

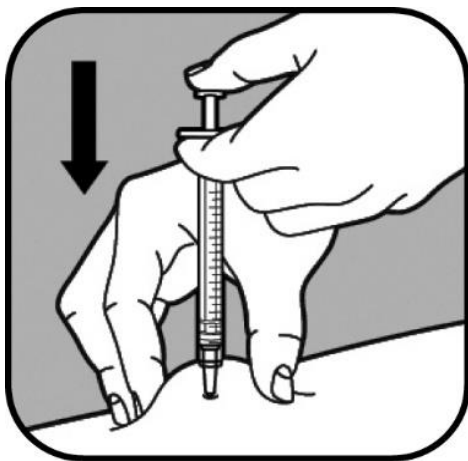
Klemmdu húðina þétt á milli þumalsins og fingranna til að mynda u.þ.b. 5 cm breitt svæði.

Haltu sprautunni á milli þumalsins og vísifingurs ríkjandi handar.

Stingdu nálinni í húðina með 45° eða 90° horni. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun sýna þér hvort hornið þú eigir að nota.

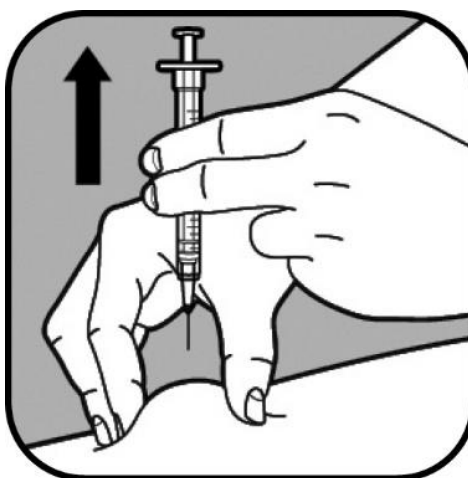


Notaðu snögga hreyfingu eins og þú sért að kasta pílu til að stinga nálinni í samanklemmdu húðina. Ekki þrýsta á stimpilinn á meðan þú stingur nálinni í húðina.



Ekki hreyfa nálina þegar henni hefur verið stungið í húðina.

Haltu áfram að klípa í húðina. Þrýstu stimplinum hægt inn í sprautuna í allt að 30 sekúndur, þar til sprautan er tóm.



Eftir að fullur skammtur hefur verið gefinn, skaltu ljúka inndælingunni með því að draga sprautuna varlega beint út.

Losaðu samanklemmdu húðina. Þrýstu á stungustaðinn með bómullarhnoða eða grisjupúða í nokkrar sekúndur til að stöðva blæðingu. Notaðu plástur ef þörf krefur.

Ekki nudda stungustaðinn.

Ekki setja hettuna aftur á litlu nálina til að koma í veg fyrir meiðsli. Settu óvörðu nálina í nálaboxið.

Skref 5. Eftir hverja inndælingu

Settu notuðu nálarnar, hetturnar og sprauturnar í nálaboxið, farga skal hettuglösum í samræmi við gildandi reglur.

Ekki fleygja nálum eða sprautum með heimilissorpi.

Ekki geyma hettuglös með afgangslýfjum til notkunar í framtíðinni eða afhenda þau öðrum.

Þegar nálaboxið er næstum því orðið fullt, þarftu að fylgja staðbundnum leiðbeiningum til að fá annað nálabox og farga því á réttan hátt.

Áminning: Ef þú gefur fleiri en eina inndælingu, skaltu endurtaka skref 2-5 fyrir hverja inndælingu. Notaðu nýjan búnað fyrir hverja inndælingu.

Skráðu dagsetningu inndælingarinnar og þau svæði sem þú hefur notað til inndælingar, svo að þú notir mismunandi staði fyrir næstu inndælingu.

Myndband sem sýnir þér hvernig þú átt að undirbúa og gefa inndælinguna er að finna á eftirfarandi hlekk: www.myinject.eu

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

burosumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CRYSVITA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CRYSVITA
3. Hvernig nota á CRYSVITA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CRYSVITA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CRYSVITA og við hverju það er notað

Upplýsingar um CRYSVITA

CRYSVITA inniheldur virka efnið burosumab. Það er tegund af lyfi sem kallast einstofna mannámótefni.

Við hverju CRYSVITA er notað

CRYSVITA er notað til meðferðar við X-tengdri blóðfosfatlækkun. Það er notað hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 mánaðar til 17 ára og hjá fullorðnum.

CRYSVITA er notað til meðferðar við æxlisvirkjaðri beinmeyru þegar ekki er hægt að fjarlægja æxlið sem veldur sjúkdómnum fullkomlega eða það finnst ekki, hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til 17 ára og hjá fullorðnum.

Hvað X-tengd blóðfosfatlækkun er

X-tengd blóðfosfatlækkun er arfgengur sjúkdómur.

- Fólk með X-tengda blóðfosfatlækkun hefur meira magn af hormóni sem nefnist fíbróblastavaxtarþáttur 23 (FGF23).
- FGF23 minnkar magn fosfats í blóðinu.
- Lítið magn fosfats getur:
 - leitt til þess að bein ná ekki að harðna á eðlilegan hátt og ná ekki að vaxa á eðlilegan hátt hjá börnum og unglingum
 - valdið verkjum og stirðleika í beinum og liðum

Hvað æxlisvirkjuð beinmeyra er

- Einstaklingar með æxlisvirkjaða beinmeyru hafa hærri gildi hormóns sem nefnist FGF23 og sem myndast í ákveðnum tegundum af æxlum.
- FGF23 lækkar magn fosfats í blóðinu.
- Lág gildi fosfats geta valdið mýkingu beina, vöðvamáttleysi, þreytu, beinverkjum og beinbrotum.

Hvernig CRYSVITA verkar

CRYSVITA tengist FGF23 í blóðinu og stöðvar með því verkun FGF23 og eykur magn fosfats í blóðinu þannig að hægt er að ná eðlilegu magni fosfats í blóði.

2. Áður en byrjað er að nota CRYSVITA

Ekki má nota CRYSVITA ef

- um er að ræða ofnæmi fyrir burosumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- þú ert að taka einhver fæðubótarefni sem innihalda fosfat eða ákveðin D-vítamín (sem innihalda svokallað virkt D-vítamín, t.d. kalsítríól)
- þú hefur nú þegar hátt gildi fosfats í blóðinu (blóðfosfatsóhóf)
- þú hefur alvarlegan nýrnasjúkdóm eða nýrnabilun.

Ofnæmisviðbrögð

Hættu að nota CRYSVITA og hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum, vegna þess að þær gætu verið einkenni um ofnæmisviðbrögð:

- útbrot og kláða um allan líkamann
- verulegan þrota í augnlokum, munni eða vörum (ofnæmisbjúgur)
- mæði
- hraðan hjartslátt
- svitamyndun.

Ekki má nota CRYSVITA ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá ráða hjá læknum áður en þú notar CRYSVITA.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Viðbrögð í húð

Viðbrögð í húðinni þar sem inndælingin er gefin gætu komið fyrir, sjá nánari upplýsingar í kafla 4. Hafðu samband við lækinn ef um veruleg viðbrögð er að ræða.

Rannsóknir og eftirlit

Læknirinn mun athuga magn fosfats og kalsíums í blóði og þvagi og mun ef til vill einnig láta gera ómskoðun af nýrum fyrir og meðan á meðferðinni stendur til þess að minnka hættuna á óhóflegri hækkun fosfats í blóði (of miklu fosfati í blóðinu), blóðkalsíumhækkun (of mikið kalsíum í blóði) og staðvilltri steinefnaútfellingu (uppsöfnun kalsíums í vefjum eins og nýrum). Einnig verður kalkkirtlahormón í sermi mælt fyrir og meðan á meðferð stendur til að draga úr hættu á kalkvakaóhófi (of mikið magn kalkkirtilhormóns í blóði).

Börn með X-tengda blóðfosfatlækkun yngri en 1 mánaðar

CRYSVITA á ekki að gefa börnum með X-tengda blóðfosfatlækkun yngri en 1 mánaðar þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun lyfsins hjá þessum aldurshópi.

Börn yngri en 1 árs með æxlisvirkjaða beinmeyru

CRYSVITA á ekki að gefa börnum yngri en 1 árs með æxlisvirkjaða beinmeyru vegna þess að öryggi og verkun lyfsins hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Skráning

Ef þú sprautar þig sjálfa(n) eða barnið þitt, skaltu skrá dagsetningu lyfjagjafar, heiti lyfsins og lotunúmer (sem er á umbúðunum á eftir Lot) og geyma þessar upplýsingar á öruggum stað. Talaðu við lækinn þinn, hjúkunarfræðing eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

Notkun annarra lyfja samhliða CRYSVITA

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota CRYSVITA heldur skal hafa samband við lækinn ef:

- þú ert að taka einhver fæðubótarefni sem innihalda fosfat
- þú tekur ákveðin D-vítamín (sem innihalda svokallað virkt D-vítamín, t.d. kalsítríól). Þú getur haldið áfram eða byrjað að taka tiltekin D-vítamín og lækinn mun gefa þér upplýsingar um hver þau eru.

Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú notar CRYSVITA:

- ef þú tekur lyf sem verka á sama hátt og kalsíum í líkamanum (kalsíumhermandi lyf). Lækinn þinn gæti fylgst nánar með kalsíumgildum þínum.
- ef þú ert sjúklingur með æxlisvirkjaða beinmeyru og þú ert að fara að fá meðferð við undirliggjandi æxlinu (þ.e. geislameðferð eða fjarlægja á æxlið með skurðaðgerð). Ef svo er verður meðferð með CRYSVITA ekki hafin fyrr en eftir meðferðina á undirliggjandi æxlinu og ef um lág gildi fosfats í sermi er að ræða.
- ef þú ert með vandamál í kalkkirtlum.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort CRYSVITA muni hafa áhrif á barnið.

Ekki er mælt með notkun CRYSVITA á meðgöngu.

Ef þú gætir orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar CRYSVITA og í að minnsta kosti 14 vikur eftir síðasta skammt. Þú ættir að ræða þetta við lækinn.

Vitað er að einstofna mótefni eins og CRYSVITA berast í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu, en eftir þetta fyrsta tímabil má nota CRYSVITA. Ræddu við lækinn þinn um notkun CRYSVITA meðan þú ert með barn á brjósti til að fá aðstoð við að ákveða hvort þú ættir að hætta brjóstagjöf eða hætta notkun CRYSVITA.

Akstur, hjólreiðar og notkun véla

Þú eða barnið þitt gætuð fundið fyrir sundli þegar þú tekur CRYSVITA. Ef það gerist getur verið hættulegt að gera hluti eins og að aka, nota verkfæri eða vélar, hjóla, riða hesti eða klifra í tré.

CRYSVITA inniheldur sorbitól

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu. Lyfið inniheldur 15,30 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu.

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu. Lyfið inniheldur 30,61 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu.

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu. Lyfið inniheldur 45,91 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu.

Sorbitól inniheldur frúktósa. Ef lækinn þinn hefur sagt þér að þú (eða barnið þitt) hafði óþol fyrir sumum sykurtegundum eða ef þú (eða barnið þitt) hefur fengið greiningu um arfgengt frúktósaóþol, sem er sjaldgæfur erfðasjúkdómur þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú (eða barnið þitt) tekur eða færð þetta lyf.

CRYSVITA inniheldur pólýsorbát

CRYSVITA 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu: Lyfið inniheldur 0,165 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu: Lyfið inniheldur 0,335 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu: Lyfið inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,5 mg/ml.

Pólýsorbót geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú eða barn þitt eruð með einhver þekkt ofnæmi.

3. Hvernig nota á CRYSVITA

CRYSVITA skal gefa með inndælingu undir húð á upphandlegg, kvið, rasskinn eða læri. Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður getur gefið þér lyfið, en einnig gæti læknirinn mælt með því að þú eða umönnunaraðili þinn gefi þér CRYSVITA. Ef lagt er til að þú gefir þér inndælinguna mun heilbrigðisstarfsmaður veita þér eða umönnunaraðila þínum þjálfun til þess að nota CRYSVITA áður en þú eða umönnunaraðilinn gefur fyrstu inndælinguna.

Fyrstu inndælinguna sem þú eða umönnunaraðilinn gefur á að gefa í viðurvist heilbrigðisstarfsmanns. Ítarlegar „Notkunarleiðbeiningar“ um notkun áfylltu sprautunnar er að finna í lok þessa fylgiseðils. Fylgdu þessum leiðbeiningum vandlega þegar þú gefur þér eða barninu CRYSVITA inndælinguna.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið af CRYSVITA þú þarft

Skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni. Læknirinn finnur rétta skammtinn fyrir þig.

Skammtur fyrir X-tengda blóðfosfatlækkun

Þú þarft að fá CRYSVITA skammtinn með inndælingu:

- á tveggja vikna fresti hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 mánaðar til 17 ára
- á fjögurra vikna fresti hjá fullorðnum

Skammtur fyrir æxlisvirkjaða beinmeyru

Þú þarft að fá CRYSVITA skammtinn með inndælingu:

- á tveggja vikna fresti hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til 17 ára
- á fjögurra vikna fresti hjá fullorðnum

Læknirinn mun gera rannsóknir til að tryggja að þú sért að fá rétta skammtinn og gæti breytt skammtinum eða því hve oft þú færð skammtinn ef þörf er á.

Hámarksskammtur fyrir sjúklinga með X-tengda blóðfosfatlækkun

Hámarksskammtur sem þú færð til meðferðar við X-tengdri blóðfosfatlækkun er:

- handa ungbörnum á aldrinum 1 mánaðar til 6 mánaða er 0,8 mg á hvert kíló líkamsþyngdar
- handa ungbörnum á aldrinum 6 mánaða til 1 árs er 2 mg á hvert kíló líkamsþyngdar
- handa börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til 17 ára og fyrir fullorðna er 90 mg.

Hámarksskammtur fyrir sjúklinga með æxlisvirkjaða beinmeyru

Hámarksskammtur til meðferðar við æxlisvirkjaðri beinmeyru:

- handa börnum á aldrinum 1 árs til 12 ára er 90 mg
- handa unglingum á aldrinum 13 ára til 17 ára og fyrir fullorðna er 180 mg

Sjúklingar með æxlisvirkjaða beinmeyru

Ef þú ert sjúklingur með æxlisvirkjaða beinmeyru sem þarfnast meðferðar á undirliggjandi æxli (þ.e. geislameðferð eða skurðaðgerð til að fjarlægja æxlið), mun læknirinn stöðva CRYSVITA meðferðina. Eftir að meðferð æxlisins er lokið mun læknirinn mæla fosfatgildin hjá þér og hefja aftur meðferð með CRYSVITA ef fosfatgildi í sermi eru lág.

Ef notaður er stærri skammtur af CRYSVITA en mælt er fyrir um

Ef þú telur að þú hafir fengið of mikið af CRYSVITA skaltu láta lækinn vita án tafar.

Ef skammtur af CRYSVITA fellur niður

Ef skammtur fellur niður skaltu láta lækinn vita án tafar. Gefa skal skammtinn sem féll niður eins fljótt og mögulegt er og læknirinn mun færa til síðari skammta í samræmi við það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með X-tengda blóðfosfatlækkun

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 börnum og unglingum)

- Tannkýli (sýking)
- Hósti
- Höfuðverkur
- Uppköst
- Ógleði
- Niðurgangur
- Hægðatregða
- Tannskemmdir eða holur
- Útbrot
- Verkir í höndum og fótum
- Viðbrögð þar sem inndælingin var gefin, sem geta verið:
 - roði eða útbrot
 - verkur eða kláði
 - þroti
 - blæðing eða mar.Þessi viðbrögð á stungustað eru yfirleitt væg og koma fyrir innan sólarhrings frá inndælingu og lagast venjulega á 1 til 3 dögum.
- Hiti
- Lág gildi D-vítamíns í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 börnum og unglingum)

- Sundl
- Verkir í vöðvum
- Ofsakláði
- Aukið magn kalkkirtilhormóns í blóði

Sjaldgæfar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 börnum og unglingum)

- Mikið kalsíummagn í blóði

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Mikið kalsíummagn í þvagi
- Aukið magn fosfats eða mikið magn kalkkirtilhormóns í blóðinu

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með æxlisvirkjaða beinmeyru

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru ekki þekktar vegna þess að engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar.

Aukaverkanir hjá fullorðnum með X-tengda blóðfosfatlækkun og æxlisvirkjaða beinmeyru

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 fullorðnum)

- Tannkýli (sýking)
- Höfuðverkur
- Sundl
- Fótaóeirð (óviðráðanleg þörf fyrir að hreyfa fæturna til að stöðva óþægilega, sársaukafulla eða einkennilega tilfinningu í fótleggjum, sér í lagi fyrir svefn eða á nóttunni)
- Hægðatregða
- Bakverkur

- Vöðvakrampar
- Viðbrögð á staðnum þar sem inndælingin var gefin, sem gæti m.a.:
 - roði eða útbrot
 - mar eða blæðing
 - þroti
 - verkur eða kláði
- Lítið magn D-vítamíns í blóðinu

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 fullorðnum)

- Aukið eða mikið magn kalkkirtilhormóns í blóðinu
- Mikið kalsíummagn í blóði eða þvagi
- Útbrot
- Ofsakláði
- Aukið magn fosfats í blóðinu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CRYSVITA

Geymið CRYSVITA þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2° C til 8° C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Notið CRYSVITA ekki ef það inniheldur sýnilegar agnir.

Ekki má henda afgangslýfjum með frárennslisvatni eða heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Ef þú gefur þér lyfið sjálf(ur) skaltu kynna þér skref 4 í „Notkunarleiðbeiningum“ í lok fylgiseðilsins um förgun ónotaðra lyfja og búnaðar.

Ef spurningar vakna um hvernig farga skal lyfjum sem hætt er að nota, skal leita ráða hjá heilbrigðisstarfsmanni eða lyfjafræðingi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CRYSVITA inniheldur

Virka efnið er burosumab.

10 mg áfyllt sprauta:

Hver áfyllt sprauta inniheldur 10 mg af burosumabi í 0,33 ml af lausn.

20 mg áfyllt sprauta:

Hver áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af burosumabi í 0,67 ml af lausn.

30 mg áfyllt sprauta:

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 mg af burosumabi í 1 ml af lausn.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, D-sorbitól (E 420), pólýsorbitat 80 (E 433), L-metiónín, saltsýra 10% og vatn fyrir stungulyf. (Sjá nánari upplýsingar í „CRYSVITA inniheldur sorbitól“ í kafla 2).

Lýsing á útliti CRYSVITA og pakkningastærðir

CRYSVITA er tært eða örlítið ópallýsandi, litlaust eða fölgulbrúnt stungulyf, lausn í áfylltri sprautu. Hver pakkning inniheldur 1 áfyllta sprautu.

Mismunandi styrkleika lyfsins er hægt að greina á mismunandi litum á stimpilstönginni: 10 mg (blár), 20 mg (rauður) og 30 mg (grænn).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

allpharmed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Þýskaland

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Eftirfarandi notkunarleiðbeiningar eru ætlaðar fyrir:

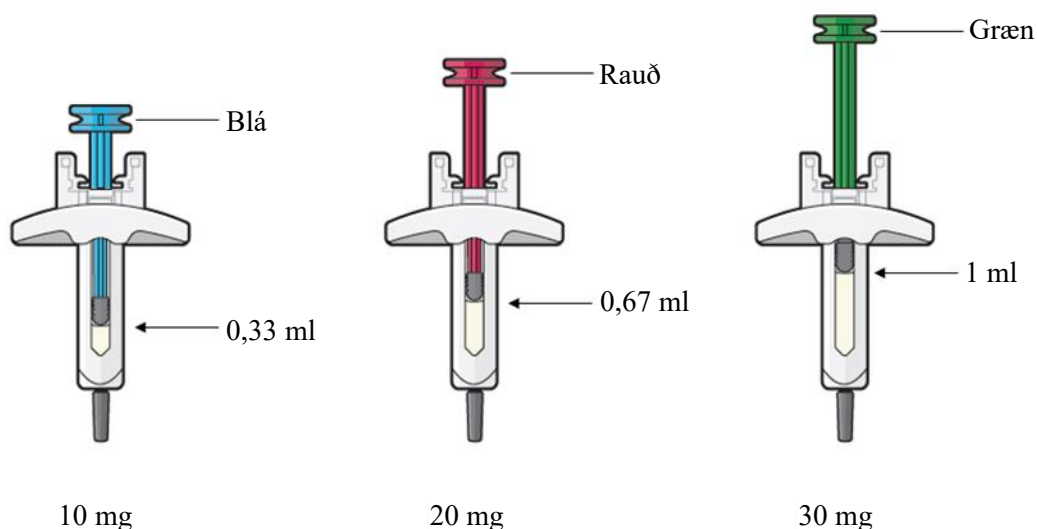
- Sjúklinga sem gefa sér lyfið sjálfir
- Umönnunaraðila og heilbrigðisstarfsmenn sem gefa lyfið

Lestu þessar notkunarleiðbeiningar vandlega áður en þú notar CRYSVITA:

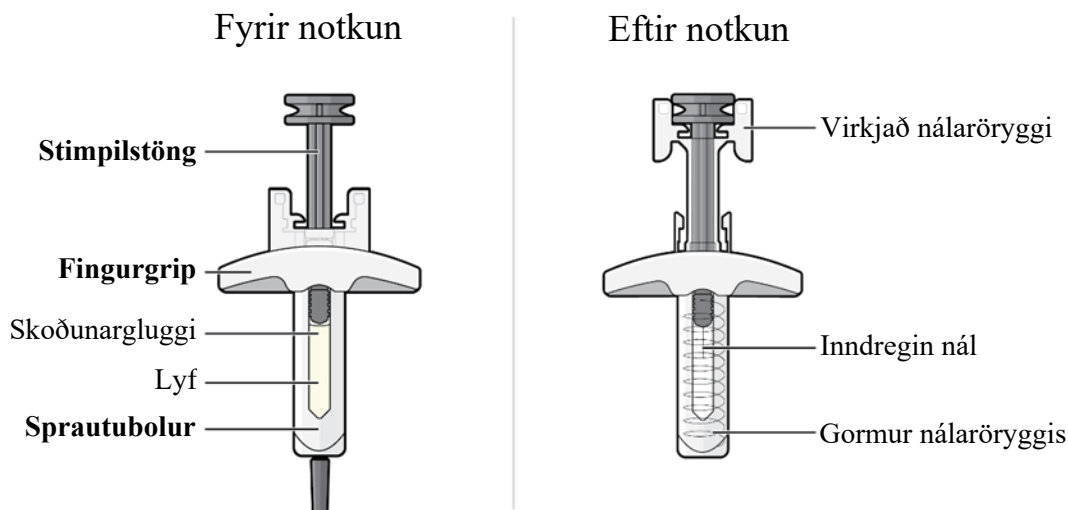
- Þú mátt aðeins gefa þér sjálfum/sjálfri eða öðrum lyfið ef læknirinn hefur sagt þér að gera það.
- Þú mátt aðeins gefa þér sjálfum/sjálfri eða öðrum lyfið eftir að þú hefur fengið þjálfun við inndælingu. Fyrstu inndælingu sem sjúklingur gefur sér sjálfur eftir að meðferð hefst eða eftir hvers kyns skammtabreytingu skal gefa í viðurvist læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings (heilbrigðisstarfsmanns).
- Notaðu lyfið alltaf eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá heilbrigðisstarfsmanninum.
- Læknirinn mun ávísar rétta skammtinum fyrir þig. Skammturinn er mældur í milligrömmum (mg).
- Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun segja þér hversu mikið CRYSVITA þú átt að gefa þér eða öðrum. Þú gætir þurft fleiri en eina áfyllta sprautu til að ná réttum skammti.
- Ef heilbrigðisstarfsmaðurinn segir þér að þú þurfir fleiri en eina inndælingu til að ná nauðsynlegum skammti, þarft þú að endurtaka skref 2-4 hér á eftir fyrir hverja inndælingu.
- Notaðu nýjan búnað fyrir hverja inndælingu.
- Notaðu alltaf nýja CRYSVITA áfyllta sprautu fyrir hverja inndælingu, sjá skref 4 um hvernig á að farga notuðum nálum og öðrum búnaði.
- Ef mögulegt er notaðu þá nýjan stað á líkamanum fyrir hverja inndælingu.
- Þegar CRYSVITA er gefið ungu barni, getur verið gagnlegt að hafa annan aðila til staðar til að veita stuðning.
- Ekki má nota CRYSVITA ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverjum innihaldsefnum lyfsins. Hættu notkun CRYSVITA ef þú færð ofnæmisviðbrögð meðan á inndælingunni stendur eða að henni lokinni og hafðu tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsmanninn. Sjá kafla 2 í fylgiseðlinum til að fá frekari upplýsingar.

CRYSVITA er fáanlegt í þremur mismunandi styrkleikum í áfylltum sprautum: 10 mg (blátt), 20 mg (rautt) og 30 mg (grænt). Magn vökvans í áfylltu sprautunum er mismunandi eftir styrkleika. Sprauturnar sem þú færð eru samkvæmt ávísuðum skammti fyrir þig.

Þessar leiðbeiningar eru fyrir alla þrjá styrkleikana.



Hlutar CRYSVITA áfylltu sprautunnar eru sýndir hér fyrir neðan:



Skref 1. Safnaðu saman og skoðaðu búnaðinn

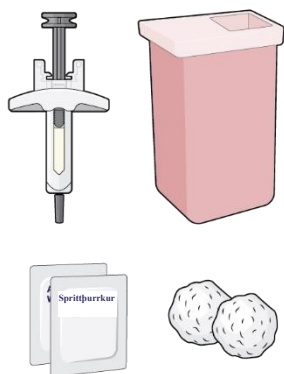
CRYSVITA á að geyma í kæli fyrir notkun. Þegar þú þarft að gefa þér eða öðrum CRYSVITA tekurðu CRYSVITA úr kæli en hefur það áfram í öskjunni. Settu öskjuna á hreinan, sléttan flöt. Skoðaðu CRYSVITA öskjurnar til að athuga styrkleika allra áfylltu sprautnanna sem þú hefur fengið. Gakktu úr skugga um að þú hafir réttan fjölda af sprautum og rétta styrkleika af öllum áfylltu sprautunum miðað við skammtinn í mg samkvæmt ráðleggingum heilbrigðisstarfsmannsins. Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá heilbrigðisstarfsmanninum.

Láttu öskjuna með áfylltu sprautunni ná stofuhita í **45 mínútur**. **Ekki má** hita áfylltu sprautuna á annan hátt, svo sem með heitu vatni eða í örbylgjuofni. **Ekki má** láta áfylltu sprautuna standa í beinu sólarljósi.

Opnaðu öskjuna eftir 45 mínútur og taktu plastbakkann út. Taktu varlega um bolinn á áfylltu sprautunni og taktu hana úr bakkanum.

Ekki má lyfta sprautunni á stimpilstönginni eða nálarhlífinni.

Ekki má snerta stimpilstöngina eða fjarlægja nálarhlífina fyrr en þú ert tilbúin/-n til að nota áfylltu sprautuna.



Settu allt sem þú þarft að nota á hreinan, sléttan flöt. Fyrir hverja inndælingu þarft þú:

- CRYSVITA áfyllta sprautu
- Sprittþurrkur
- Nálabox
- Grisjupúða eða bómullarhnoðra

Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmanninn ef þú hefur ekki þennan búnað.

Ekki má nota áfylltu sprautuna ef nálarhlífina vantar eða hún er ekki örugglega fest á.
Ekki má nota áfylltu sprautuna ef í henni eru sprungur eða hún hefur skemmst á einhvern hátt.

Skráið niður dagsetningu lyfjagjafar, heiti lyfsins og lotunúmer (sem er á umbúðunum á eftir Lot) og geymið þessar upplýsingar á öruggum stað.

Athugaðu styrkleikann á merkimiða hvernar áfylltrar sprautu.

Athugaðu fyrningardagsetninguna (sýnd á eftir EXP) á merkimiðanum á hverri áfylltri sprautu.

Ekki má nota áfylltu sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.

Skoðaðu vökvann í áfylltu sprautunni. Má ekki hrista.

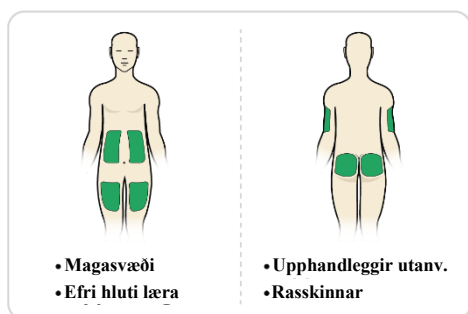
CRYSVITA vökvinn á vera tær eða svolítið ópallýsandi, litlaus eða fölgulbrúnn.

Athugið: Það er eðlilegt að loftbólur séu í lyfinu. Loftbólur munu ekki skaða þig eða hafa áhrif á skammtastærðina.

Ekki má nota áfylltu sprautuna ef litabreytingar eru í vökvannum, hann skýjaður eða ef hann inniheldur einhverjar agnir.

Þvoðu hendurnar vandlega með vatni og sápu áður en þú heldur áfram í skref 2.

Skref 2. Undirbúðu stungustaðinn



Inndælinguna þarf að gefa í fitulagið rétt undir húðinni. Þú verður að velja stungustað. Ef þú gefur þér inndælinguna sjálf(ur), eru hentug svæði:

- magasvæðið, efri hluti læranna

Ef þú gefur einhverjum öðrum inndælinguna, eru hentug svæði:

- magasvæðið, efri hluti læranna, svæðin á utanverðum upphandlegg, rasskinnar

Ekki má gefa inndælingu í:

- svæði sem er aumt, rautt, marið eða þar sem húðin er rofin
- svæði sem er með húðslit eða ör (þ.m.t. brunasár)
- beint í fæðingarblett eða í svæði umhverfis fæðingarblett



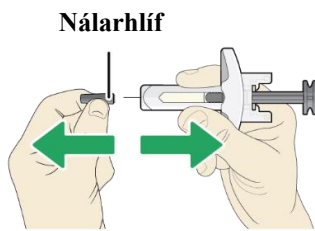
Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku og láttu húðina þorna.

Ekki má snerta eða blása á hreina stungustaðinn.

Ef þú ætlar að gefa fleiri en eina inndælingu, skaltu nota **nýjan stað** fyrir hverja inndælingu. Hreinsaðu hvern stungustað með nýrri sprittþurrku og láttu húðina þorna.

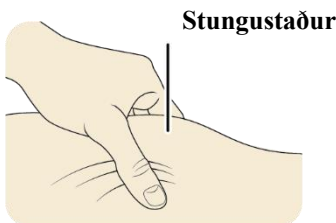
CRYSVITA á að dæla inn í hreina þurra húð.

Skref 3. Gefðu CRYSVITA með inndælingu

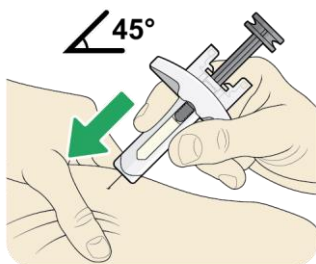


Haltu um **bol sprautunnar** með annarri hendi þannig að **nálarhlífin vísi frá þér**.
Dragðu **nálarhlífina beint af** með hinni hendinni.
Ekki má snúa upp á nálarhlífina.
Fleygðu nálarhlífinni í viðurkennt nálabox.

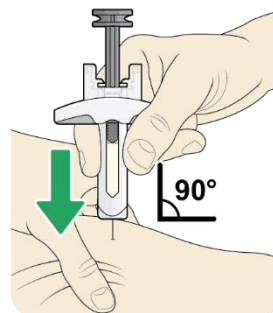
- **Ekki má** snerta nálina eða stimpilstöngina.
- **Ekki má** láta nálina snerta neitt eftir að hlífín hefur verið fjarlægð.
- **Ekki má** nota sprautuna ef þú missir hana eftir að þú tókst nálarhlífina af eða ef nálín virðist vera skemmd



Án þess að snerta hreina stungustaðinn, áttu að klemma húðina umhverfis stungustaðinn þétt á milli þumalsins og hinna fingranna og mynda þannig svæði sem er um það bil 5 cm í þvermál.

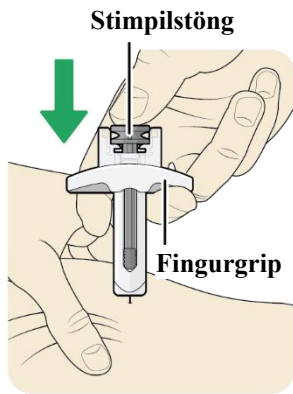


EDA



Haltu sprautunni á milli þumalsins og vísifingurs ríkjandi handar.
Stingdu nálinni í húðina með **45° eða 90° horni**.
Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun sýna þér hvort hornið þú eigir að nota.

Notaðu snögga hreyfingu eins og þú sért að kasta pílu til að stinga nálinni í samanklemmdu húðina.
Ekki má þrýsta á stimpilinn á meðan þú stingur nálinni í húðina.



Ekki hreyfa nálina þegar henni hefur verið stungið í húðina.

Haltu áfram að klípa húðina saman.
Taktu um **fingragripið** með annarri hendi og þrýstu **stimpilstönginni hægt og rólega** alla leið inn þar til sprautan er tóm.

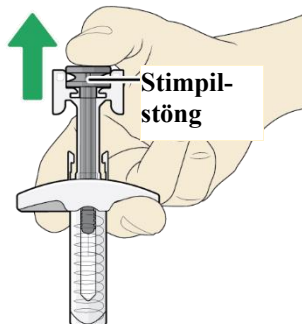
Ekki má fjarlægja nálina strax.

Eftir að þú hefur gefið fullan skammt, áttu að **halda sprautunni með sama inndælingarhorni** og draga hana varlega beint út.

Ekki má halla sprautunni þegar hún er fjarlægð.

Ekki má nudda stungustaðinn.

Losaðu samanklemmdu húðina.



Losaðu stimpilstöngina. Nálaröryggið mun virkjast og hylja nálina.

Til að forðast áverka, **skal ekki** setja hlífina aftur á nálina.

Ekki má snerta óvarða nál.

Ef einhver blæðing er til staðar skal þrýsta á stungustaðinn með bómullarhnoðra eða grisjupúða í nokkrar sekúndur.

Skref 4. Eftir hverja inndælingu

Settu notuðu hlífarnar og sprauturnar í nálaboxið.

Ekki má fleygja sprautum með heimilissorpi.

Þegar nálaboxið er næstum því orðið fullt, þarftu að fylgja staðbundnum leiðbeiningum til að fá annað nálabox og farga því á réttan hátt.

Áminning: Ef þú gefur fleiri en eina inndælingu, skaltu endurtaka skref 2-4 fyrir hverja inndælingu. Notaðu nýjan búnað fyrir hverja inndælingu.

Skráðu dagsetningu inndælingarinnar og skráðu þau svæði sem þú hefur notað til inndælingar, svo að þú getir notað mismunandi staði fyrir næstu inndælingu þegar það er mögulegt.