

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg burosumab i 1 ml lösning.

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg burosumab i 1 ml lösning.

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 30 mg burosumab i 1 ml lösning.

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 10 mg burosumab i 0,33 ml lösning.

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 20 mg burosumab i 0,67 ml lösning.

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 30 mg burosumab i 1 ml lösning.

Burosumab är en rekombinant human monoklonal IgG1-antikropp för FGF23 och tillverkas med rekombinant DNA-teknik av mammal cellkultur från ovarieceller från kinesisk hamster (CHO, Chinese hamster ovary).

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 45,91 mg sorbitol.

Varje 10 mg förfylld spruta innehåller 15,30 mg sorbitol.

Varje 20 mg förfylld spruta innehåller 30,61 mg sorbitol.

Varje 30 mg förfylld spruta innehåller 45,91 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt brunaktig/gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CRYSVITA är avsett för behandling av x-kromosombunden hypofosfatemi (XLH) hos barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år med radiologiskt påvisad skelettsjukdom, samt hos vuxna.

CRYSVITA är avsett för behandling av FGF23-relaterad hypofosfatemi vid onkogen osteomalaci (OOM) till följd av fosfaturiska mesenkymala tumörer som inte kan resektas kurativt eller lokaliseras hos barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år samt hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska sättas in av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med metabola skelettsjukdomar.

Dosering

Orala fosfatpreparat och aktiva D-vitaminanaloger (t.ex. kalcitriol) måste sättas ut 1 vecka innan behandling med burosumab inleds. Eftersom burosumab emellertid ökar syntesen av aktivt D-vitamin (se avsnitt 5.1), ska patienternas behov av ersättning eller tillskott med inaktivt D-vitamin bedömas. Vitamin D-ersättning eller -tillskott med inaktiva former kan påbörjas eller fortsätta i enlighet med lokala riktlinjer och under övervakning av serumkalcium och serumfosfat. Vid insättningen ska den fastande serumfosfatnivån vara under referensintervallet för åldern (se avsnitt 4.3).

Kalciumkoncentrationen i serum ska övervakas innan behandlingen påbörjas och 1–2 veckor efter påbörjad behandling samt vid dosjusteringar utöver den regelbundna övervakningen under behandlingen (se avsnitt 4.4).

X-kromosombunden hypofosfatemi (XLH)

Dosering för barn och ungdomar med XLH i åldern 1 till 17 år

Den rekommenderade startdosen hos barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år är 0,8 mg/kg kroppsvikt som ges varannan vecka. Dosen ska avrundas till närmaste 10 mg. Den maximala dosen är 90 mg.

Fastande serumfosfat ska övervakas på lämpligt sätt under behandling med burosumab, inklusive efter eventuell dosjustering, för att säkerställa att det ligger inom referensintervallet för åldern. Blodprov för mätning av serumfosfat måste alltid tas cirka 2 veckor efter dos.

Efter insättning av burosumab ska fastande serumfosfat mätas varannan vecka under den första behandlingsmånaden, var 4:e vecka under de följande 2 månaderna och därefter vid behov. Samma dos ska behållas om fastande serumfosfat ligger inom referensintervallet för åldern.

Om fastande serumfosfat inte ligger inom referensintervallet kan dosjustering (dosökning/dosminskning) krävas (se nedan). Fastande serumfosfat ska mätas på nytt 4 veckor efter varje dosjustering. Om fastande serumfosfat ligger inom referensintervallet vid den nya mätningen ska den nya dosen bibehållas, annars ska ytterligare dosjustering övervägas.

Dosökning

Om fastande serumfosfat ligger under referensintervallet för åldern kan dosen ökas stegvis med 0,4 mg/kg upp till en maximumdos på 2,0 mg/kg (maximal dos på 90 mg). Fastande serumfosfat ska mätas 4 veckor efter dosjustering. Burosumab ska inte justeras oftare än var 4:e vecka.

Dossänkning

Om fastande serumfosfat ligger över referensintervallet för åldern ska nästa dos hoppas över och fastande serumfosfat kontrolleras på nytt inom 2 veckor. Patienten måste ha ett fastande serumfosfat under referensintervallet för åldern innan behandlingen med burosumab återupptas med halva den tidigare dosen, avrundad på det sätt som beskrivs ovan. Om nivån ligger kvar under referensintervallet efter den första återinsättningsdosen kan dosen ökas på det sätt som beskrivs under "Dosökning" (ovan).

Dosövergång vid 18 års ålder

Barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år ska behandlas enligt doseringsriktlinjerna ovan. Vid 18 års ålder ska patienten övergå till dosen för vuxna och doseringsregimen enligt beskrivningen nedan.

Dosering för vuxna med XLH

Den rekommenderade startdosen hos vuxna är 1,0 mg/kg kroppsvikt, som avrundas till närmaste 10 mg upp till en maximal dos på 90 mg som ges var 4:e vecka.

Efter insättning av burosumab ska fastande serumfosfat mätas varannan vecka under den första behandlingsmånaden, var 4:e vecka under de följande 2 månaderna och därefter vid behov. Fastande serumfosfat ska mätas 2 veckor efter den tidigare dosen av burosumab. Samma dos ska behållas om fastande serumfosfat ligger inom referensintervallet.

Dossänkning

Om serumfosfat ligger över den övre normalgränsen ska nästa dos hoppas över och serumfosfat kontrolleras på nytt inom 2 veckor. Patienten måste ha ett serumfosfat under normalintervallet innan behandlingen med burosumab återupptas. När serumfosfat ligger under normalintervallet kan behandlingen återupptas med halva startdosen upp till en maximal dos på 40 mg var 4:e vecka. Serumfosfat ska kontrolleras på nytt 2 veckor efter varje dosjustering.

Om nivån ligger kvar under referensintervallet efter den första återinsättningsdosen kan dosen ökas enligt läkarens bedömning i steg om upp till 1,0 mg/kg, avrundat till närmaste 10 mg (till en maximal (total) administreringsdos på 90 mg), administrerat var 4:e vecka. Serumfosfatnivåerna ska utvärderas på nytt 2 veckor efter dosjustering.

Onkogen osteomalaci (OOM)

Doseringen för barn och ungdomar med OOM i åldern 1 till 17 år har fastställts genom farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt 5.2).

Dosering för barn med OOM i åldern 1 till 12 år

Den rekommenderade startdosen för barn i åldern 1 till 12 år är 0,4 mg/kg kroppsvikt som ges varannan vecka. Dosen ska avrundas till närmaste 10 mg. Den maximala dosen är 90 mg.

Dosökning

Om serumfosfat ligger under referensintervallet för åldern kan dosen ökas stegvis. Doserna ska ökas med ett initialt steg på 0,6 mg/kg. Beroende på patientens behandlingssvar ökas därefter dosen i steg om 0,5 mg/kg (upp till en maximal dos på 2,0 mg/kg), avrundad på det sätt som beskrivs ovan, upp till en maximal dos på 90 mg, som ges varannan vecka. Fastande serumfosfat ska mätas 4 veckor efter dosjustering. Burosumab ska inte justeras oftare än var 4:e vecka.

Dosering för ungdomar med OOM i åldern 13 till 17 år

Den rekommenderade startdosen för ungdomar i åldern 13 till 17 år är 0,3 mg/kg kroppsvikt som ges varannan vecka. Dosen ska avrundas till närmaste 10 mg. Den maximala dosen är 180 mg.

Dosökning

Om serumfosfat ligger under referensintervallet för åldern kan dosen ökas stegvis. Doserna ska ökas med ett initialt steg på 0,3 mg/kg och därefter i steg om 0,2–0,5 mg/kg (dossteget beror på hur patientens serumfosfatvärde svarar på behandlingen), avrundade på det sätt som beskrivs ovan, upp till en maximal dos på 2,0 mg/kg (maximal dos 180 mg), som ges varannan vecka. Fastande serumfosfat ska mätas 4 veckor efter dosjustering. Burosumab ska inte justeras oftare än var 4:e vecka.

Dosering för barn och ungdomar med OOM i åldern 1 till 17 år

Fastande serumfosfat ska övervakas på lämpligt sätt under behandling med burosumab, inklusive efter eventuell dosjustering, för att säkerställa att det ligger inom referensintervallet för åldern. Blodprov för mätning av serumfosfat måste alltid tas cirka 2 veckor efter dos.

Efter insättning av burosumab ska fastande serumfosfat mätas varannan vecka under den första behandlingsmånaden, var 4:e vecka under de följande 2 månaderna och därefter vid behov. Om fastande serumfosfat ligger inom referensintervallet för åldern ska samma dos bibehållas. Om fastande serumfosfat inte ligger inom referensintervallet kan dosjustering (dosökning/dosminskning) krävas (se nedan). Fastande serumfosfat ska mätas på nytt 4 veckor efter varje dosjustering. Om fastande serumfosfat ligger inom referensintervallet vid den nya mätningen ska den nya dosen bibehållas, annars ska ytterligare dosjustering övervägas.

Dossänkning

Om serumfosfat ligger över referensintervallet för åldern ska nästa dos hoppas över och fastande serumfosfatnivån kontrolleras på nytt efter 2 veckor. När serumfosfat ligger under referensintervallet för åldern kan behandlingen med burosumab återupptas med halva den tidigare dosen, avrundad på det sätt som beskrivs ovan. Fastande serumfosfatnivån ska bedömas 4 veckor efter dosjusteringen. Om nivån ligger kvar under referensintervallet för åldern efter den återupptagna dosen, kan dosen justeras ytterligare.

Dosövergång vid 18 års ålder

Vid 18 års ålder ska patienten övergå till dosen för vuxna och doseringsregimen enligt beskrivningen nedan.

Dosering för vuxna med OOM

Den rekommenderade startdosen för vuxna är 0,3 mg/kg kroppsvikt, avrundat till närmaste 10 mg, som ges var 4:e vecka.

Efter insättning av burosumab ska fastande serumfosfat mätas var 4:e vecka, 2 veckor efter varje dos under de tre första behandlingsmånaderna och därefter vid behov. Samma dos ska bibehållas om fastande serumfosfat ligger inom referensintervallet.

Dosökning

Om serumfosfat ligger under referensintervallet kan dosen ökas stegvis. Doserna ska ökas med ett initialt steg på 0,3 mg/kg och därefter i steg om 0,2–0,5 mg/kg (dosen beror på patientens behandlingssvar), upp till en maximal dos på 2,0 mg/kg (maximal dos 180 mg), som ges var 4:e vecka. Fastande serumfosfat ska mätas 2 veckor efter dosjustering.

För patienter vars serumfosfatvärde ligger kvar under referensintervallet, trots att maximal dos ges var 4:e vecka, kan den tidigare dosen delas upp och ges varannan vecka, vid behov med stegvisa ökningar enligt ovan, upp till en maximal dos på 2,0 mg/kg varannan vecka (maximal dos 180 mg).

Dossänkning

Om serumfosfat ligger över referensintervallet ska nästa dos hoppas över och serumfosfatnivån kontrolleras på nytt efter 2 veckor. Patienten måste ha serumfosfat under referensintervallet innan behandlingen med burosumab återupptas. När serumfosfat ligger under referensintervallet kan behandlingen med burosumab återupptas med cirka halva den tidigare dosen, administrerat

- var 4:e vecka (för patienter som doseras var 4:e vecka före dosavbrott)
- varannan vecka (för patienter som doseras varannan vecka före dosavbrott)

Serumfosfat ska kontrolleras på nytt 2 veckor efter varje dosjustering.

Om nivån ligger kvar under referensintervallet efter den återupptagna dosen kan dosen justeras ytterligare.

Dosavbrott hos pediatrika och vuxna patienter med OOM

Om patienten genomgår behandling av den underliggande tumören (dvs. kirurgisk excision eller strålbehandling) ska behandlingen med burosumab avbrytas.

Efter avslutad behandling av den underliggande tumören ska serumfosfat kontrolleras på nytt innan behandlingen med burosumab återupptas. Behandlingen med burosumab ska återupptas med patientens ursprungliga startdos om serumfosfatnivån ligger kvar under den nedre gränsen för det normala referensintervallet. Följ den rekommenderade dosjusteringen som beskrivs ovan för att bibehålla serumfosfatnivån inom det normala referensintervallet.

För alla patienter med OOM ska behandlingen sättas ut om behandlande läkare anser att ingen väsentlig förbättring av biokemiska svar eller svar avseende kliniska markörer ses, trots att maximal dos ges.

Alla patienter

För att minska risken för ektopisk mineralisering rekommenderas att fastande serumfosfat i den lägre änden av det normala referensintervallet eftersträvas (se avsnitt 4.4).

Missad dos

Behandlingen kan administreras 3 dagar före eller efter den schemalagda behandlingsdagen om det behövs av praktiska skäl. Om patienten missar en dos ska burosumab återupptas så snart som möjligt med den ordinerade dosen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga eller begränsad mängd data för patienter med nedsatt njurfunktion. Burosumab får inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadium (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

X-kromosombunden hypofosfatem (XLH)

Säkerhet och effekt för burosumab för pediatrika patienter med XLH under ett års ålder har inte fastställts i kliniska studier.

Onkogen osteomalaci (OOM)

Säkerhet och effekt för burosumab för pediatrika patienter med OOM har inte fastställts i kliniska studier.

Äldre

Det finns begränsad mängd data för patienter över 65 års ålder.

Administreringssätt

För subkutan användning.

Burosumab ska injiceras i buken, överarmen, skinkan eller låret.

Den maximala volymen läkemedel per injektionsställe är 1,5 ml. Om mer än 1,5 ml krävs vid samma doseringstillfälle måste den totala läkemedelsmängden delas upp och administreras på två eller fler olika injektionsställena. Injektionsställena ska varieras och övervakas noga med avseende på eventuella reaktioner (se avsnitt 4.4).

För hantering av burosumab före administrering, se avsnitt 6.6.

En del patienter kan själva administrera läkemedlet med antingen injektionsflaskan och/eller den förfyllda sprutan eller låta en annan person, t.ex. en förälder eller vårdare, göra det. När inga omedelbara dosförändringar förväntas kan en person som fått lämplig träning i injektionstekniken administrera läkemedlet. Den första självadministrerade dosen efter insättning av läkemedel eller dosändring ska göras under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal. Den kliniska övervakningen av patienten, inklusive kontroll av fosfatvärden, måste fortsätta som rekommenderat enligt beskrivningen nedan. En detaljerad bruksanvisning avsedd för patienten finns i slutet av bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med orala fosfat- och aktiva D-vitaminanaloger (se avsnitt 4.5).

Fastande serumfosfat över det normala intervallet för åldern på grund av risken för hyperfosfatemi (se avsnitt 4.4).

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadium.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer registreras tydligt i patientens journal.

Ektopisk mineralisering

Ektopisk mineralisering, som manifesteras genom nefrokalcinos, har observerats hos patienter med XLH (x-kromosombunden hypofosfatemi) som behandlas med orala fosfat- och aktiva D-vitaminanaloger. Dessa läkemedel ska sättas ut minst 1 vecka innan behandlingen med burosumab påbörjas (se avsnitt 4.2).

Övervakning för tecken och symtom på nefrokalcinos, t.ex. med ultraljudsundersökning av njurarna, rekommenderas vid behandlingsstart och var 6:e månad under behandlingens första 12 månader och därefter årligen. Övervakning av alkaliskt fosfatas, kalcium, bisköldkörtelhormon (PTH) och kreatinin i plasma rekommenderas var 6:e månad (var 3:e månad för barn i åldern 1–2 år) eller vid behov.

Övervakning av kalcium och fosfat i urin föreslås var 3:e månad.

Hyperfosfatemi

Fastande serumfosfatnivå ska övervakas till följd av risken för hyperfosfatemi. För att minska risken för ektopisk mineralisering rekommenderas att fastande serumfosfat i den lägre änden av det normala referensintervallet för åldern eftersträvas. Dosavbrott och/eller dosreduktion kan krävas (se avsnitt 4.2). Regelbunden mätning av serumfosfat efter måltid föreslås.

För att förebygga hyperfosfatemi ska behandlingen med burosumab avbrytas hos patienter med onkogen osteomalaci som genomgår behandling av den underliggande tumören. Behandlingen med burosumab ska endast återinsättas om patientens serumfosfatnivå ligger kvar under den nedre gränsen för det normala referensintervallet (se avsnitt 4.2).

Hyperkalcemi och hyperparatyreoidism

Förhöjt kalcium eller bisköldkörtelhormon i serum har rapporterats hos vissa patienter under behandling med burosumab. Faktorer som hyperparatyreoidism, långvarig immobilisering, dehydrering, hypervitaminos D eller nedsatt njurfunktion kan öka risken för hyperkalcemi. I synnerhet har allvarlig hyperkalcemi rapporterats hos personer med tertiär hyperparatyreoidism. Nivåerna av serumkalcium och bisköldkörtelhormon ska övervakas före och under behandling med burosumab (se avsnitt 4.2). Hos patienter med måttlig till svår hyperkalcemi ($> 3 \text{ mmol/l}$) ska burosumab inte administreras förrän hyperkalcemin behandlats på ett adekvat sätt.

Reaktioner på injektionsstället

Administrering av burosumab kan resultera i lokala reaktioner på injektionsstället. Administreringen ska avbrytas hos alla patienter som får svåra reaktioner på injektionsstället (se avsnitt 4.8) och lämplig läkemedelsbehandling ska ges.

Överkänslighet

Terapeutiska proteiner, såsom burosumab, kan förknippas med överkänslighetsreaktioner. I kliniska studier observerades milda eller måttliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. utslag eller utslag på injektionsstället) (se avsnitt 4.8). Burosumabbehandlingens måste avbrytas om svåra överkänslighetsreaktioner uppstår och lämplig läkemedelsbehandling sätts in.

Hjälpämne med känd effekt

CRYSVITA injektionsvätska, lösning i injektionsflaskor

Detta läkemedel innehåller 45,91 mg sorbitol i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 45,91 mg/ml. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 0,5 mg polysorbat 80 i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 0,5 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Detta läkemedel innehåller 15,30 mg sorbitol i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 45,91 mg/ml. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 0,165 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 0,5 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Detta läkemedel innehåller 30,61 mg sorbitol i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 45,91 mg/ml. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 0,335 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 0,5 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Detta läkemedel innehåller 45,91 mg sorbitol i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 45,91 mg/ml. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 0,5 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 0,5 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av burosumab och orala fosfat- och aktiva D-vitaminanaloger är kontraindicerad eftersom det kan medföra ökad risk för hyperfosfatemi och hyperkalcemi (se avsnitt 4.3).

Försiktighet ska iakttas vid kombination av burosumab med kalcimimetika (dvs. medel som imiterar effekten av kalcium på vävnader genom att aktivera kalciumreceptorn). Samtidig administrering av dessa läkemedel har inte studerats i kliniska prövningar och därför rekommenderas noggrann övervakning av kalciumnivåerna i serum (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med burosumab och under minst 14 veckor efter att behandlingen har stoppats.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av burosumab hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Burosumab rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om burosumab utsöndras i bröstmjölks. Det är känt att humana IgG utsöndras i bröstmjölks under de första dagarna efter födseln, vilket minskar till låga koncentrationer strax därefter. Därför kan en risk för det ammade nyfödda barnet inte uteslutas under denna korta period. Därefter kan användning av burosumab under amning övervägas endast om det är kliniskt nödvändigt.

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på manliga könsorgan (se avsnitt 5.3). Det finns inga tillgängliga kliniska data om effekten av burosumab på fertilitet hos människa. Inga särskilda fertilitetsstudier har utförts med burosumab på djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Burosumab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av burosumab.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (> 10 %) som rapporterades hos pediatrika patienter med XLH i kliniska prövningar, baserat på fullföljda långtidsstudier med en maximal exponeringsperiod för burosumab på 214 veckor (med varierande perioder av exponering i säkerhetspopulationen), var: hosta (55 %), reaktioner på injektionsstället (54 %), feber (50 %), huvudvärk (48 %), kräkningar (46 %),

smärta i extremitet (42 %), tandabscess (40 %), sänkt halt av D-vitamin (28 %), diarré (27 %), illamående (21 %), hudutslag (20 %), förstoppning (12 %) och karies (11 %).

De vanligaste biverkningarna (> 10 %) som rapporterades i kliniska prövningar hos vuxna patienter med XLH eller vuxna patienter med OOM, baserat på fullföljda långtidsstudier upp till en maximal exponering för burosumab på 300 veckor (med varierande exponeringsperiod för säkerhetspopulationen) var: ryggsmärta (30 %), reaktion på injektionsstället (29 %), huvudvärk (28 %), tandinfektion (28 %), sänkt halt av D-vitamin (28 %), muskelspasmer (18 %), restless legs-syndrom (16 %), yrsel (16 %) och förstoppning (13 %) (se avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan).

Listor över biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna anges i tabell 1 (pediatriska patienter med XLH) och tabell 2 (vuxna med XLH och OOM).

Biverkningarna presenteras enligt klassificering av organsystem och frekvenskategorier. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras oönskade effekter efter minskad svårighetsgrad.

Tabell 1: Rapporterade biverkningar hos pediatriska patienter i åldern 1 till 17 år med XLH, som setts vid kliniska prövningar (N=120) och efter godkännandet för försäljning

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Tandabscess ¹
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Hyperparatyreoidism ² (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hyperkalcemi ^{3, 4} (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Hyperkalciuri ⁵
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta ⁶
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mycket vanliga	Yrsel ⁷
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar Illamående Diarré Förstoppning Karies
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ⁸
	Vanliga	Urtikaria ⁴
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
		Smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktion på injektionsstället ⁹ Feber
Undersökningar	Mycket vanliga	Sänkt halt av D-vitamin ¹⁰
	Vanliga	Förhöjd halt av bisköldkörtelhormon i blodet (se avsnitt 4.4) ⁴
	Ingen känd frekvens	Förhöjd fosfathalt i blodet ¹¹

¹Tandabscess omfattar: tandabscess, tandinfektion och tandvärk

²Hyperparatyreoidism omfattar: hyperparatyreoidism, sekundär hyperparatyreoidism och tertiär hyperparatyreoidism

³Hyperkalcemi omfattar: hyperkalcemi och förhöjd halt av kalcium i blodet

⁴Sett i kliniska prövningar, bekräftat av erfarenhet efter godkännandet för försäljning

⁵Hyperkalciuri omfattar: hyperkalciuri och förhöjd halt av kalcium i urinen

⁶Hosta omfattar: hosta och produktiv hosta

⁷Yrsel omfattar: yrsel och ansträngningsutlöst yrsel

⁸Hudutslag omfattar: utslag, erytematöst utslag, generaliserat utslag, kliande utslag, makulopapulöst utslag och pustulärt utslag

⁹Reaktion på injektionsstället omfattar: reaktion på injektionsstället, erytem på injektionsstället, klåda på injektionsstället, svullnad på injektionsstället, smärta på injektionsstället, utslag på injektionsstället, blåmärke på injektionsstället, missfärgning på injektionsstället, obehag på injektionsstället, hematoma på injektionsstället, blödning på injektionsstället, induration på injektionsstället, makula på injektionsstället och urtikaria på injektionsstället

¹⁰Sänkt halt av D-vitamin omfattar: vitamin D-brist, sänkt halt av 25-hydroxikolekalciferol i blodet och sänkt halt av D-vitamin

¹¹Förhöjd fosfathalt i blodet omfattar: förhöjd fosfathalt i blodet och hyperfosfatemi

Tabell 2: Biverkningar som setts vid kliniska prövningar hos vuxna (N = 203) med XLH (N = 176) och OOM (N = 27) och efter godkännandet för försäljning

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Tandinfektion ¹
Endokrina systemet	Vanliga	Hyperparatyreoidism ^{2,3} (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkalcemi ^{3, 4} (se avsnitt 4.4) Hyperkalciuri ^{5,6}
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ⁷
	Mycket vanliga	Yrsel
	Mycket vanliga	Restless legs-syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag ⁸ Urtikaria ⁵
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ryggsmärta
	Mycket vanliga	Muskelspasmer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner på injektionsstället ⁹
Undersökningar	Mycket vanliga	Sänkt halt av D-vitamin ¹⁰
	Vanliga	Förhöjd halt av fosfor i blodet ¹¹ Förhöjd halt av bisköldkörtelhormon i blodet (se avsnitt 4.4) ¹²

¹Tandinfektion omfattar: tandabscess, tandinfektion och tandvärk

²Hyperparatyreoidism omfattar: hyperparatyreoidism, sekundär hyperparatyreoidism och tertiär hyperparatyreoidism

³Hyperkalcemi omfattar: hyperkalcemi och förhöjd halt av kalcium i blodet

⁴Sett i kliniska prövningar med OOM, bekräftat av erfarenhet efter godkännandet för försäljning

⁵Sett i kliniska prövningar med XLH, bekräftat av erfarenhet efter godkännandet för försäljning

⁶Hyperkalciuri omfattar: hyperkalciuri och förhöjd halt av kalcium i urinen

⁷Huvudvärk omfattar: huvudvärk och obehag i huvudet

⁸Hudutslag omfattar: hudutslag, papulösa utslag och erytematösa utslag

⁹Reaktion på injektionsstället omfattar: reaktion på injektionsstället, erytem på injektionsstället, klåda på injektionsstället, svullnad på injektionsstället, smärta på injektionsstället, utslag på injektionsstället, blåmärke på injektionsstället, missfärgning på injektionsstället, obehag på injektionsstället, hematoma på injektionsstället, blödning på injektionsstället, induration på injektionsstället, makula på injektionsstället, urtikaria på injektionsstället, överkänslighet på injektionsstället och inflammation på injektionsstället

¹⁰Sänkt halt av D-vitamin omfattar: vitamin D-brist, sänkt halt av 25-hydroxikolekalciferol i blodet och sänkt halt av D-vitamin

¹¹Förhöjd halt av fosfor i blodet omfattar: förhöjd halt av fosfor i blodet och hyperfosfatemi

¹²Sett i kliniska prövningar med XLH och OOM, bekräftat av erfarenhet efter godkännandet för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

Pediatrika patienter med XLH:

Lokala reaktioner (t.ex. urtikaria på injektionsstället, erytem, hudutslag, svullnad, blåmärke, smärta, klåda och hematom) har förekommit på injektionsstället. Hos pediatrika patienter hade cirka 54 % av patienterna en reaktion på injektionsstället, baserat på data från kliniska studier. Reaktionerna på injektionsstället var i allmänhet lindriga och uppkom inom 1 dag efter administrering av läkemedlet, varade oftast 1–3 dagar, krävde ingen behandling och försvann i nästan alla fall.

Vuxna patienter med XLH eller OOM:

Reaktioner på injektionsstället var i allmänhet lindriga, krävde ingen behandling och försvann i nästan alla fall.

Hos patienter med XLH under den placebokontrollerade behandlingsperioden i studie UX023-CL303 var frekvensen av reaktioner på injektionsstället 12 % i både burosumab- och placebogrupperna (reaktion på injektionsstället, erytem, hudutslag, blåmärke, smärta, klåda och hematom).

Hos patienter med OOM var frekvensen av reaktioner på injektionsstället baserade på data från fullföljda kliniska långtidsstudier 22 % (reaktion på injektionsstället, smärta på injektionsstället och svullnad på injektionsstället).

Överkänslighet

Pediatrika patienter med XLH:

Överkänslighetsreaktioner (t ex: reaktioner på injektionsstället, hudutslag, urtikaria, ansiktssvullnad, dermatit etc.) rapporterades hos 39 % av de pediatrika patienterna, baserat på data från kliniska studier. Samtliga reaktioner var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

Vuxna patienter med XLH eller OOM:

Överkänslighetsreaktionerna var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

Hos patienter med XLH under den placebokontrollerade behandlingsperioden i studie UX023-CL303 var incidensen av potentiella överkänslighetsreaktioner likartad (6 %) hos burosumab- och placebobehandlade vuxna.

Hos patienter med OOM var frekvensen överkänslighetsreaktioner (hudutslag, läkemedelsutslag och överkänslighet) 30 % baserat på data från fullföljda kliniska långtidsstudier.

Sänkt halt av D-vitamin

Pediatrika patienter med XLH:

Sänkt halt av 25-hydroxivitamin D i serum har observerats hos cirka 8 % av de pediatrika patienterna efter insättning av burosumab, möjligen beroende på omvandling till aktiverat 1,25-dihydroxivitamin D. Tillskott av inaktivt vitamin D återställde plasmanivåerna till normala värden.

Hyperfosfatemi

Vuxna patienter med XLH eller OOM:

Hos patienter med XLH under den placebokontrollerade behandlingsperioden i studie UX023-CL303 fick 9 patienter (13,2 %) i burosumabgruppen högt serumfosfat minst en gång. 5 av dessa 9 patienter krävde protokollspecificerad(e) dosminskning(ar). Efter insättning av burosumab under den öppna perioden med fortsatt behandling fick 8 patienter (12,1 %) i placebo→burosumabgruppen höga nivåer av serumfosfat. 4 av dessa 8 patienter krävde protokollspecificerad(e) dosminskning(ar).

Dosen för alla patienter som uppfyllde de protokollspecificerade kriterierna minskades med 50 %.

En enda patient (1 %) krävde en andra dosminskning på grund av fortsatt hyperfosfatemi.

Hos patienter med OOM fick 11 % biverkningar med hyperfosfatemi baserat på data från fullföljda kliniska långtidsstudier. Dessa episoder behandlades med dosreduktion.

Restless legs-syndrom

Vuxna patienter med XLH eller OOM:

Hos patienter med XLH under den placebokontrollerade behandlingsperioden i studie UX023-CL303 hade cirka 12 % i burosumabgruppen och 8 % i placebogrupperna en försämring från baslinjen av restless legs-syndrom, eller hade debut av lindrigt till måttligt restless legs-syndrom.

Hos patienter med OOM fick 11 % biverkningar med restless legs-syndrom av mild till måttlig svårighetsgrad, baserat på data från fullföljda kliniska långtidsstudier.

Immunogenicitet

Pediatrika patienter med XLH:

Totalt sett var incidensen av antikroppar mot läkemedlet vid behandling med burosumab 10 % hos pediatrika patienter som fick burosumab, baserat på data från kliniska studier. Incidensen av neutraliserande anti-läkemedelsantikroppar hos pediatrika patienter var 3 %. Inga biverkningar, ingen effektförlust och inga förändringar i den farmakokinetiska profilen för burosumab förknippades med dessa fynd.

Vuxna patienter med XLH och OOM:

Incidensen av patienter som testade positivt för anti-läkemedelsantikroppar mot burosumab i kliniska studier på vuxna med XLH eller OOM var 15 %, baserat på data från fullföljda kliniska långtidsstudier. Ingen av dessa utvecklade neutraliserande anti-läkemedelsantikroppar. Inga biverkningar, ingen effektförlust och inga förändringar i den farmakokinetiska profilen för burosumab förknippades med dessa fynd.

Biverkningar hos pediatrika patienter med OOM

Det finns inga data på pediatrika patienter med OOM (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdos med burosumab. Burosumab har administrerats i pediatrika kliniska prövningar på XLH utan dosbegränsande toxicitet med användning av doser upp till 2,0 mg/kg kroppsvikt med en maximal dos på 90 mg varannan vecka. I kliniska prövningar på vuxna med XLH har ingen dosbegränsande toxicitet observerats vid doser på upp till 1,0 mg/kg eller en maximal dos på 128 mg var 4:e vecka. I kliniska prövningar på vuxna med OOM har ingen dosbegränsande toxicitet observerats vid doser på upp till 2,0 mg/kg eller en maximal dos på 184 mg var 4:e vecka.

Behandling

Vid en överdos rekommenderas behandlingsstopp med burosumab och övervakning av biokemiskt svar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av skelettsjukdomar, andra läkemedel som påverkar skelettstrukturen och mineralisering, ATC-kod: M05BX05.

Verkningsmekanism

Burosumab är en rekombinant human monoklonal antikropp (IgG1) som binder till och hämmar aktiviteten av fibroblasttillväxtfaktor 23 (FGF23). Genom att hämma FGF23 ökar burosumab den tubulära reabsorptionen av fosfat i njuren och höjer serumkoncentrationen av 1,25 dihydroxi-D-vitamin.

Klinisk effekt hos pediatrika patienter med XLH

Studie UX023-CL301

I den pediatrika studien UX023-CL301 randomiserades 61 patienter i åldern 1 till 12 år (56 % flickor, 44 % pojkar, ålder vid första dosen: medel (SD): 6,3 (3,31) år) till burosumab (n=29) eller aktiv kontroll (n=32; oralt fosfat och aktivt vitamin D). Samtliga patienter måste vid studiestarten ha behandlats med oralt fosfat och aktivt vitamin D i minst 6 månader. Samtliga patienter hade radiologiskt påvisad skelettsjukdom orsakad av XLH (≥ 2 poäng på rakit-skalan). Burosumab inleddes med dosen 0,8 mg/kg varannan vecka och höjdes till 1,2 mg/kg vid otillräcklig respons, mätt som serumfosfat i fastande. De patienter som randomiserades till en aktiv kontrollgrupp fick oralt fosfat och aktivt vitamin D i flera doser dagligen.

Primärt effektmått var förändring av rakitens svårighetsgrad vid vecka 40, bedömt med hjälp av jämförelse av poäng på RGI-C-skalan (Radiographic Global Impression of Change) för burosumabgruppen och gruppen som fick aktiv kontroll.

RGI-C är en relativ bedömningsskala som jämför en patients rakit före och efter behandling med användning av en ordinalskala med 7 punkter där man bedömer förändringen av samma abnormiteter som i RSS (som beskrivs nedan). Poängen sträcker sig från -3 (kraftig försämring av rakit) till +3 (fullständig utläkning av rakit).

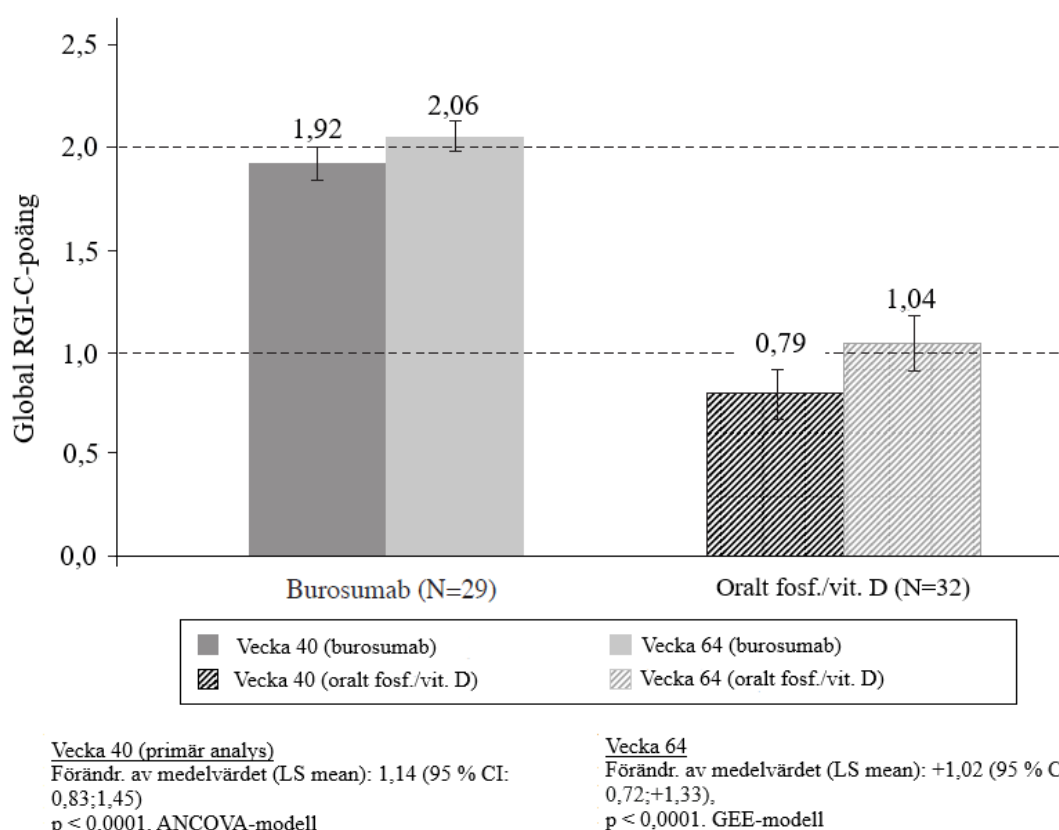
Svårighetsgraden av pediatrik rakit mättes med hjälp av RSS, en radiologisk poängsättningsmetod baserad på graden av metafyseal nötning ("fraying") och konkavitet och på hur stor del av tillväxtplattan som är involverad. I studie UX023-CL301 poängsattes RSS med hjälp av en fördefinierad skala för specifika abnormiteter i handleder och knän.

Alla patienter (n=61) fullföljde den 64 veckor långa randomiserade behandlingsperioden. Ingen patient behövde dosminskning och för 8 (28 %) av patienterna som behandlades med burosumab kunde dosen höjas till 1,2 mg/kg. Totalt 51 patienter deltog i den förlängda behandlingsperioden, 26 patienter i aktiv kontroll→burosumabgruppen och 25 patienter i burosumab→burosumabgruppen, och behandlades med burosumab i upp till 124 veckor.

Primära effektnesultat

Bättre läkning av rakit vid vecka 40 sågs vid burosumabbehandling jämfört med aktiv kontroll. Effekten kvarstod vecka 64, se figur 1. Dessa resultat bibehölls till vecka 88 (n=21).

Figur 1: Global RGE-C-poäng (medel ± SE) – primärt effektmått vecka 40 och 64 (hela analysgruppen)



Sekundära effektnesultat

Sekundära huvudeffektnesultat för veckorna 40 och 64 redovisas i tabell 3. Dessa resultat kvarstod till vecka 88 (n=21).

Tabell 3: Resultat för sekundära effektnesultat

Effektnesultat	Vecka	Aktiv kontroll LS-medel (SE)	Burowsumab LS-medel (SE)	Differens (burowsumab – aktiv kontroll)
Deformitet i nedre extremitet; bedömt med RGI-C (GEE-modell)	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
Längd; standardpoäng	Baslinjen	-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
Svårighetsgrad av rakit, total RSS-poäng	Baslinjen	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

Effektmått	Vecka	Aktiv kontroll LS-medel (SE)	Burosumab LS-medel (SE)	Differens (burosumab – aktiv kontroll)
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95 % CI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Serum-ALP (E/l)	Baslinjen	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 minuters gångtest (m)	Baslinjen	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: förändring från baslinjen till vecka 40 enligt ANCOVA-modell.

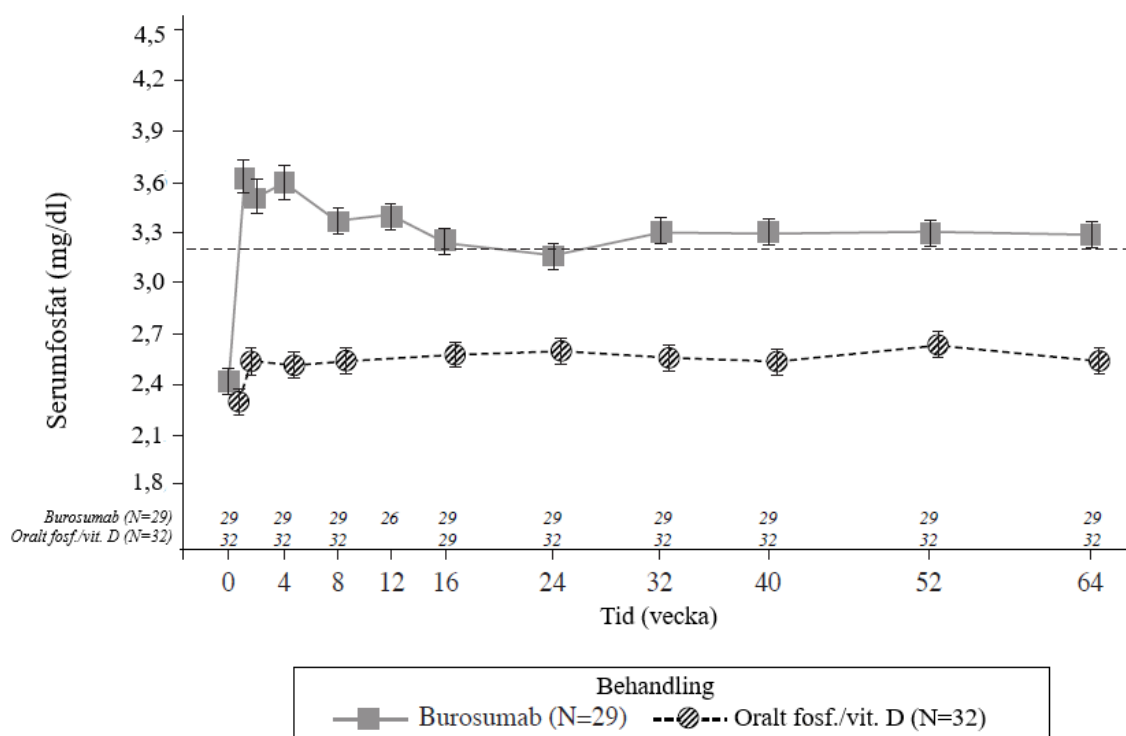
b: förändring från baslinjen till vecka 64 enligt GEE-modell.

Serumfosfat

Vid alla studiebesök där serumfosfat mättes i båda grupperna var förändringen av serumfosfat från baslinjen större i burosumabgruppen än i gruppen med aktiv kontroll (p < 0,0001; GEE-modell) (figur 2).

Figur 2: Serumfosfatkoncentration och förändring från baslinjen (mg/dl) (medel ± SE) per behandlingsgrupp (PD analysgrupp)

Obs: Den streckade linjen i figuren visar det nedre gränsvärdet för normalt serumfosfat, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Under den förlängda behandlingsperioden (vecka 66 till vecka 140) med förlängd burosumabbehandling i båda grupperna (burosumab→burosumab (n=25) och aktiv kontroll→burosumab (n=26)) kvarstod resultaten.

Studie UX023-CL201

I den pediatrika studien UX023-CL201 behandlades 52 pediatrika patienter i åldern 5–12 år (medelålder 8,5 år; SD 1,87) med XLH under en inledande period på 64 veckor och doserades antingen varannan vecka (Q2W) eller var fjärde vecka (Q4W). Denna följdes av två förlängda perioder med dosering Q2W för alla patienter: den första perioden upp till 96 veckor (totalt 160 veckor) och en ytterligare period på upp till 56 veckor för säkerhetsanalys.

Nästan alla patienter hade radiologiskt påvisad rakit vid baslinjen och hade tidigare fått orala fosfatpreparat och D-vitaminanaloger under en genomsnittlig tid på 7 år (standardavvikelse [SD] 2,4 år). Denna konventionella behandling avbröts 2–4 veckor före insättande av burosumab. Burosumabdosen justerades för att uppnå fastande serumfosfatkoncentration på 3,50 till 5,02 mg/dl (1,13 till 1,62 mmol/l). Under de första 64 veckorna fick 26 av 52 patienter burosumab Q4W. 26 av 52 patienter fick burosumab Q2W med en genomsnittlig dos (min, max) på 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) och 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg i vecka 16, 40 och 64 och upp till en maximal dos på 2,0 mg/kg.

Burosumab ökade koncentrationen av serumfosfat och höjde TmP/GFR (maximal tubulär reabsorption av fosfat/glomerulär filtrationshastighet). I Q2W-gruppen höjdes den genomsnittliga (SD) fosfatkoncentrationen i serum från 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) vid baslinjen till 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) vecka 40 och låg kvar på 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l) vecka 64. De förhöjda nivåerna av serumfosfat kvarstod till vecka 160 (n=52).

Alkalisk fosfatasaktivitet

Genomsnittlig (SD) total alkalisk fosfatasaktivitet (ALP) i serum var 459 (105) E/l vid baslinjen och minskade till 369 (76) E/l i vecka 64 (-19,6 %, $p < 0,0001$). Minskningen var likartad i de två doseringsgrupperna. Generellt kvarstod sänkta nivåer av ALP i serum till vecka 160.

Benspecifikt alkaliskt fosfat i serum (BALP) var 165 (52) µg/l (medelvärde [SD]) vid baslinjen och 115 (31) µg/l i vecka 64 (medelförändring: -28,5 %). Minskningen var likartad i de två doseringsgrupperna. Generellt kvarstod sänkta nivåer av benspecifikt BALP i serum till vecka 160.

I studie UX023-CL201 mättes svårighetsgraden av pediatrik rakit med hjälp av RSS som beskrivits ovan, vilken poängsattes med hjälp av en tidigare fastställd skala som undersöker specifika abnormiteter i handleder och knän. Förändring i globalt radiologiskt intryck (Radiographic Global Impression of Change, RGI-C) Som ett komplement till RSS användes RGI-C-skalan. Resultaten sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Rakitsvar hos barn i åldern 5–12 år som får burosumab i studie UX023-CL201

Effektmått	Behandlings-tid för burosumab (vecka)	Effektgrad	
		Q2W (N=26)	Q4W (N=26)
Total RSS-poäng			
Medelvärde vid baslinjen (SD)	40	1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
Förändring av medelvärdet (LS-mean) (SE) från baslinjen i total poäng ^a (reducerad RSS-poäng anger förbättring avseende svårighetsgrad av rakit)	64	-1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	-0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
Global RGI-C-poäng			
Medelvärde (LS-mean) (SE) ^a (positiv poäng anger läkning)	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: De uppskattade LS-medelvärdena och p-värdena baseras på den allmänna beräkningsekvationsmodellen som motsvarar RSS vid baslinjen, besök och regim och dess interaktion.

Studie UX023-CL205

I den pediatrika studien UX023-CL205 utvärderades burosumab hos 13 patienter med XLH i åldern 1–4 år (i genomsnitt 2,9 år, SD 1,1) under en behandlingsperiod på 64 veckor. 12 patienter fick burosumab i ytterligare 96 veckor under den förlängda perioden, med en maximal duration på 160 veckor. Alla patienter hade radiologiskt påvisad rakit vid baslinjen och 12 patienter fick orala fosfatpreparat och D-vitaminanaloger under i genomsnitt (SD) 16,7 (14,4) månader. Denna konventionella behandling avbröts 2–6 veckor före insättande av burosumab. Patienter fick burosumab i dosen 0,8 mg/kg varannan vecka.

Genomsnittligt (SD) fastande serumfosfat ökade från 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) vid baslinjen till 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) vecka 40 och de förhöjda nivåerna kvarstod till vecka 160.

Alkalisk fosfatasaktivitet i serum

Genomsnittlig (SD) total alkalisk fosfatasaktivitet i serum var 549 (193,8) E/l vid baslinjen och minskade till 335 (87,6) E/l vid vecka 40 (medelförändring: -36,3 %). Minskad total alkalisk fosfatasaktivitet i serum kvarstod med långtidsbehandling till vecka 160.

Poäng för svårighetsgrad av rakit (RSS)

Den genomsnittliga (SD) totala RSS-poängen förbättrades från 2,92 (1,367) vid baslinjen till 1,19 (0,522), vecka 40, motsvarande en förändring från LS-medelvärdet (SE) från baslinjen på -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). RSS kvarstod till veckorna 64, 112 och 160.

Förändring i globalt radiologiskt intryck (RGI-C)

Efter 40 veckors behandling med burosumab var LS-medelvärde (SE) för RGI-C Global score +2,21 (0,071) hos alla 13 patienter ($p < 0,0001$) förenligt med läkning av rakit. Alla 13 patienter ansågs svara på RGI-C, definierat som RGI-C global poäng på $\geq +2,0$. RGI-C Global score kvarstod till veckorna 64, 112 och 160.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för burosumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för x-bunden hypofosfatemi. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Klinisk effekt hos vuxna med XLH

Studie UX023-CL303

Studie UX023-CL303 är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 134 vuxna XLH-patienter. Studien bestod av en 24 veckor lång placebokontrollerad behandlingsfas som följdes av en öppen 24-veckorsperiod då alla patienter fick burosumab. Orala fosfatpreparat och aktiva D-vitaminanaloger var inte tillåtna under studien. Burosumab administrerades vid dosen 1 mg/kg var 4:e vecka. Primärt effektmått för denna studie var normalisering av serumfosfat under den 24 veckor långa dubbelblinda perioden. Sekundära huvudeffektmått omfattade värsta tänkbara smärta enligt BPI-skalan (Brief Pain Inventory) samt stelhet och fysisk funktion enligt mätning med WOMAC-index (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis). De exploratoriska effektmåtten inkluderade läkning av frakturer och pseudofrakturer, entesopati, 6 minuters gångtest, smärtinterferens enligt BPI, värsta tänkbara trötthet enligt BFI-skalan (Brief Fatigue Inventory) och total BFI-poäng för trötthet.

Vid studieinträde var patienternas genomsnittsalder 40 år (från 19 till 66 år) och 35 % var män. 66 patienter randomiserades till placebobehandling och 68 till burosumabbehandling. Vid baslinjen var medelvärde (SD) för serumfosfat 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] i placebogruppen och 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] i burosumabgruppen.

För det primära effektmåttet uppnådde en större andel patienter som behandlades med burosumab en genomsnittlig serumfosfatnivå över den nedre normalgränsen (LLN) jämfört med placebogruppen fram till vecka 24 (tabell 5 och figur 3).

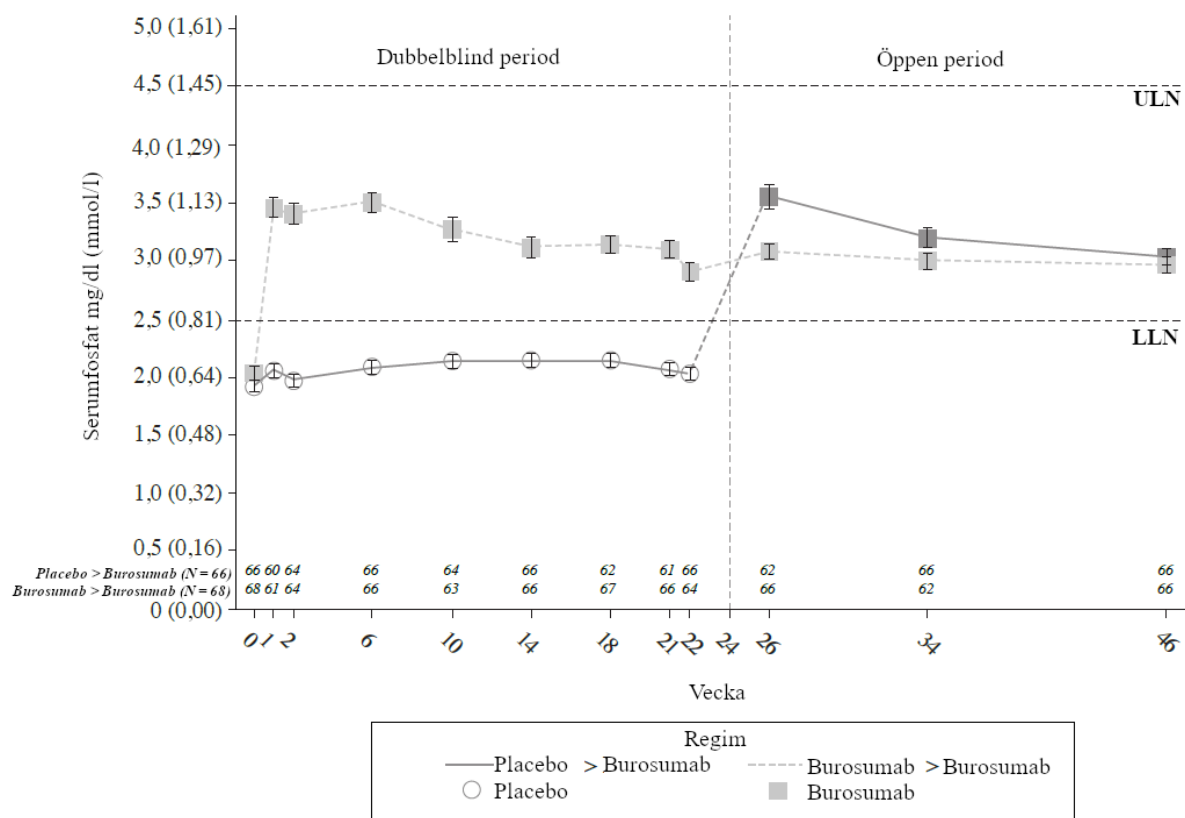
Tabell 5: Andel vuxna patienter som uppnådde genomsnittliga serumfosfatnivåer över LLN i mitten av dosintervall i studien UX023-CL303 (dubbelblind period)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Uppnådde ett genomsnittligt serumfosfat > LLN i mitten av dosintervallen fram till vecka 24 – n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
95 % KI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-värde ^a		< 0,0001

95 % KI beräknas med Wilson-poängmetoden.

^a P-värdet baseras på testning enligt Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) för samband mellan det primära effektmåttet och behandlingsgruppen, justerat för stratifierade randomiseringar.

Figur 3: Genomsnittliga ($\pm$ SE) toppkoncentrationer för serumfosfat (mg/dl [mmol/l])



LLN = lower limit of normal (nedre normalgräns), ULN = upper limit of normal (övre normalgräns) för referensintervallet för serumfosfat

Patientrapporterad smärta, fysisk funktion och stelhet

Förändringen från baslinjen till vecka 24 visade en större skillnad för burosumab jämfört med placebo i patientrapporterad smärta (BPI), fysisk funktion (WOMAC-index) och stelhet (WOMAC-index). Den genomsnittliga (SE) skillnaden mellan behandlingsgrupperna (burosumab-placebo) nådde statistisk signifikans för WOMAC-stelhet vecka 24. Se tabell 6 för detaljer.

Tabell 6: Poängförändringar av patientrapporterad smärta, fysisk funktion och stelhet från baslinjen till vecka 24 och analys av skillnaden vecka 24

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
<i>Värsta tänkbara smärta på BPI^a</i>		
Förändring av LS-medel (SE) från baslinjen	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95 % KI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Skillnad i LS-medel (SE) (burosumab-placebo)	-0,5 (0,28)	
p-värde	0,0919 ^c	
<i>WOMAC-index för fysisk funktion^b</i>		
Förändring av LS-medel (SE) från baslinjen	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95 % KI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
Skillnad i LS-medel (SE)	-4,9 (2,5)	
p-värde	0,0478 ^c	

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
WOMAC-index för stelhet^b		
Förändring av LS-medel (SE) från baslinjen [95 % KI]	+0,25 (3,1) [5,89; 6,39]	-7,87 (3,0) [-13,82; -1,91]
Skillnad i LS-medel (SE) (burosumab-placebo)	-8,12 (3,2)	
p-värde	0,0122	
^a BPI-poängen för värsta tänkbara smärta varierar från 0 (ingen smärta) till 10 (värsta tänkbara smärta) ^b WOMAC-index för fysisk funktion och stelhet varierar från 0 (bästa möjliga hälsa) till 100 (sämsta möjliga hälsa) ^c Ej signifikant efter Hochberg-justering		

6 minuters gångtest

Alla patienter genomförde detta ansträngningstest vid baslinjen, vecka 12, 24, 36 och 48 (skillnad i LS-medel vad gäller förändring från baslinjen, burosumab → placebo: tabell 7). Förbättringarna fortsatte fram till vecka 48, då gångdistansen ökade från 357 m vid baslinjen till 393 m i vecka 48. Patienter som övergick från placebo till burosumab uppnådde liknande förbättringar efter 24 veckors behandling.

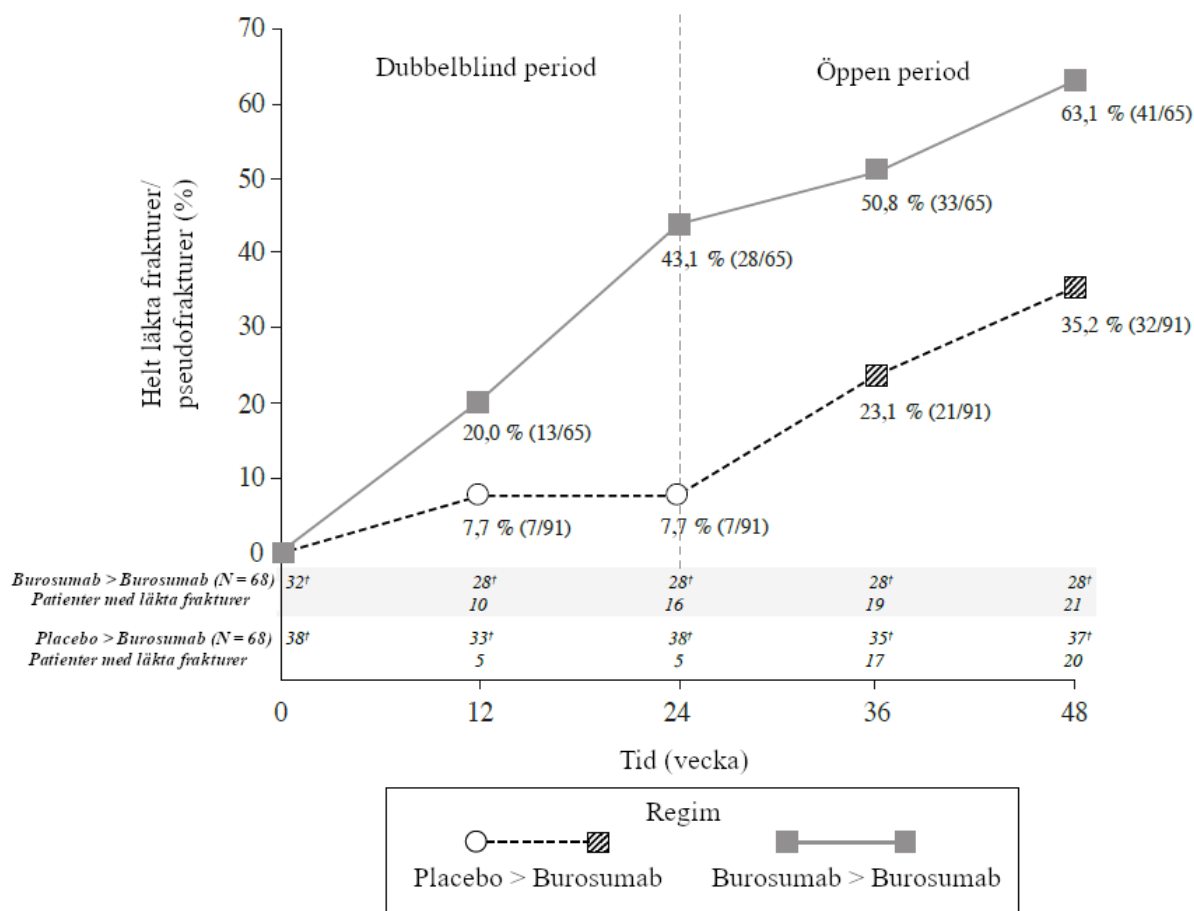
Tabell 7: 6 minuters gångdistans (SD) vid baslinjen och vecka 24, genomsnittlig skillnad enligt minsta kvadratmetoden (SE)

6 MGT, m(SD)	Placebo	Burosumab
Baslinje	367 (103)	357 (109)
Vecka 24	369 (103)	382 (108)
Skillnad i LS-medel burosumab-placebo (SE)	20 (7,7)	

Radiologisk bedömning av frakturer och pseudofrakturer

I studie UX023-CL303 gjordes en undersökning av skelettet vid baslinjen för att identifiera osteomalaci-relaterade frakturer och pseudofrakturer. 52 % (70/134) av patienterna hade antingen aktiva frakturer (12 %, 16/134) eller aktiva pseudofrakturer (47 %, 63/134) vid baslinjen. Efter behandling med burosumab hade fler patienter läkta frakturer och pseudofrakturer jämfört med placebogruppen (figur 4). Under den placebokontrollerade behandlingsperioden fram till vecka 24 uppkom totalt 6 nya frakturer eller pseudofrakturer hos 68 patienter som fick burosumab, jämfört med 8 nya abnormiteter hos 66 patienter som fick placebo. Av antalet nya frakturer som utvecklades före vecka 48, hade huvuddelen (10/18) läkt eller delvis läkt vid studiens slut.

Figur 4: Procentandel läkta aktiva frakturer och pseudofrakturer i studie UX023-CL303



† Patienter med aktiva frakturer/pseudofrakturer som analyserats minus bedömningar som saknades.

Vid baslinjen var genomsnittlig (SD) total kalkaneusentesopati (summan av superiora och inferiora kalkaneussporrar) 5,64 (3,12) cm i burosumabgruppen och 5,54 (3,1) cm i placebogruppen. I vecka 48 var genomsnittlig (SD) total kalkaneusentesopati 5,90 (3,56) cm i burosumab→burosumabgruppen och 4,07 (2,38) cm i placebo→burosumabgruppen.

För de exploratoriska effektmåten smärtinterferens enligt BPI, värsta tänkbara trötthet enligt BFI och total BFI-poäng för trötthet, observerades inga betydelsefulla skillnader mellan behandlingsgrupperna.

Benhistomorfometri hos vuxna

Studie UX023-CL304

Studie UX023-CL304 var en 48 veckor lång, öppen studie med en behandlingsgrupp vuxna XLH-patienter för att bedöma burosumabs effekt på att förbättra osteomalaci. Effekten fastställdes genom en histologisk och histomorfometrisk bedömning av biopsier på höftbenskammen. Patienterna fick 1,0 mg/kg burosumab var 4:e vecka. Orala fosfatpreparat och aktiva D-vitaminanaloger var inte tillåtna under studien.

14 patienter inkluderades och vid studieinträde var patienternas genomsnittsålder 40 år (från 25 till 52 år) och 43 % var män. Efter 48 veckors behandling i studie UX023-CL304 var parade biopsier tillgängliga från 11 patienter. Läkning av osteomalaci observerades hos alla 10 bedömningsbara patienter, vilket påvisades genom minskad osteoidvolym/benvolym (OV/BV) från ett genomsnittspoäng (SD) på 26,1 % (12,4) vid baslinjen till 11,9 % (6,6). Osteoidtjockleken (O.Th) minskade hos 11 bedömningsbara patienter från ett genomsnitt (SD) på 17,2 (4,1) mikrometer till 11,6 (3,1) mikrometer.

Klinisk effekt hos vuxna patienter med onkogen osteomalaci

Burosumab har utvärderats i två öppna enarmade studier som inkluderade totalt 27 vuxna patienter med OOM. Orala fosfatpreparat och aktiva D-vitaminanaloger sattes ut 2–10 veckor innan behandlingen med burosumab påbörjades. Patienterna fick burosumab var 4:e vecka med en viktbaserad startdos på 0,3 mg/kg för att uppnå en fastande serumfosfatnivå på 2,5–4,0 mg/dl (0,81–1,29 mmol/l).

Studie UX023T-CL201 inkluderade 14 vuxna patienter med en bekräftad diagnos på FGF23-relaterad hypofosfatemi som inducerats av en underliggande tumör som inte gått att resektara eller lokalisera. Åtta patienter var män. Åldersintervallet för samtliga patienter var 33–68 år (medianålder 59,5 år). Den genomsnittliga (SD) dosen burosumab var 0,83 (0,41) mg/kg vecka 20; 0,87 (0,49) mg/kg vecka 48; 0,77 (0,52) mg/kg vecka 96 och 0,67 (0,54) mg/kg vecka 144.

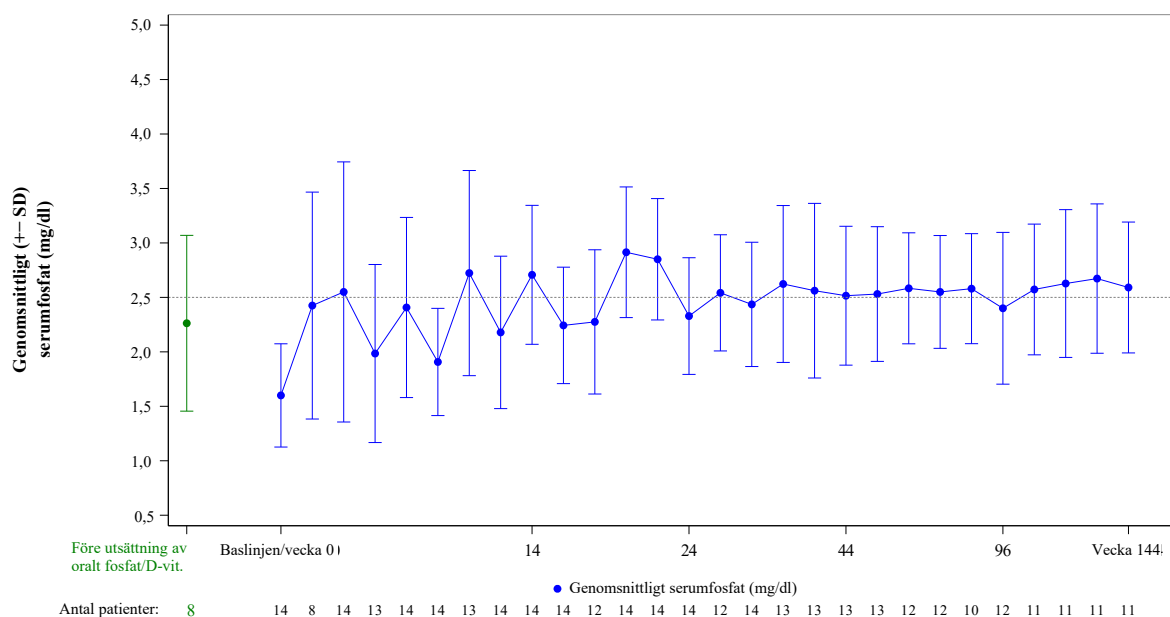
Studie KRN23-002 inkluderade 13 vuxna patienter från Japan och Sydkorea med en bekräftad OOM-diagnos. Sex patienter var män. Åldersintervallet för samtliga patienter var 41–73 år (medianålder 58,0 år). Den genomsnittliga (SD) dosen burosumab var 0,91 (0,59) mg/kg vecka 48 och 0,96 (0,70) mg/kg vecka 88.

Serumfosfat

I båda studierna ökade burosumab de genomsnittliga fosfatnivåerna i serum och dessa låg stabilt under hela studieperioden, se figur 5 och 6.

Figur 5: Serumfosfatkoncentration (mg/dl) (medelvärde $\pm$ SD) i studie UX023T-CL201

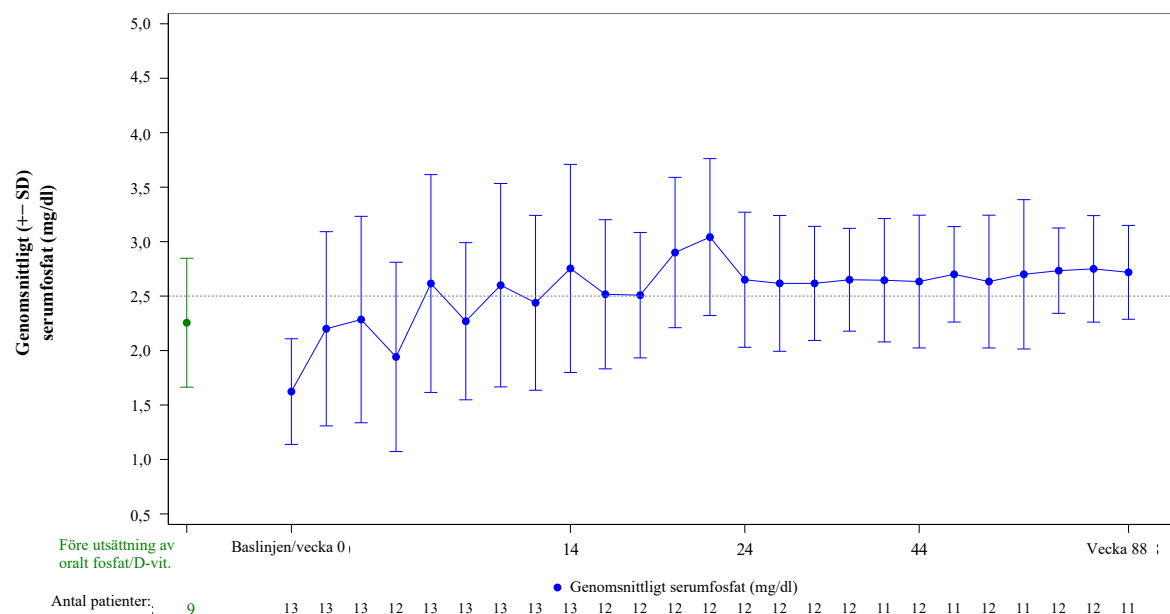
Observera: Den streckade linjen i figuren visar det nedre gränsvärdet för serumfosfat, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Före utsättning av oralt fosfatpreparat/D-vitamin; dessa värden togs innan patienten inkluderades i studien.

Figur 6: Serumfosfatkoncentration (mg/dl) (medelvärde $\pm$ SD) i studie KRN23-002

Observera: Den streckade linjen i figuren visar det nedre gränsvärdet för serumfosfat, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Före utsättning av oralt fosfatpreparat/D-vitamin; dessa värden togs innan patienten inkluderades i studien.

I studie UX023T-CL201 ökade förhållandet TmP/GFR hos dessa patienter från ett genomsnitt (SD) på 1,12 (0,54) mg/dl (0,36 [0,17] mmol/l) vid baslinjen till 2,12 (0,64) mg/dl (0,68 [0,21] mmol/l) vecka 48 och låg sedan stabilt till och med vecka 144. I studie KRN23-002 ökade förhållandet TmP/GFR från ett genomsnitt (SD) på 1,15 (0,43) mg/dl (0,46 [0,17] mmol/l) vid baslinjen till 2,30 (0,48) mg/dl (0,92 [0,19] mmol/l) vecka 48.

Benhistomorfometri

I studie UX023T-CL201 togs parade skelettbiopsier på 11 patienter. Förändringarna bedömdes efter 48 veckors behandling. De histomorfologiska parametrarna presenteras nedan i tabell 8 som

gruppmedelvärden vid baslinjen och vecka 48, följt av medelvärdet för de relativa förändringarna av individuella mätvärden.

Tabell 8: Förändringar i de histomorfologiska parametrarna i studie UX023T-CL201

Parameter	Genomsnittlig (SD) poäng		Procentuell förändring av gruppmedelvärdena
	Baslinjen	Vecka 48	
OV/BV (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
OS/BS (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
O.Th (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

Radiografisk utvärdering

^{99m}teknetium-märkt skelettskintigrafi (helkropp) och röntgenundersökningar av skelettet utfördes vid baslinjen och efter behandlingen fram till vecka 144 för bedömning av antal frakturer och pseudofrakturer. En minskning av antalet frakturer och pseudofrakturer sågs vid både skelettskintigrafierna och röntgenundersökningarna.

Pediatrika patienter med OOM

Det finns inga kliniska prövningar med burosumab på pediatrika patienter i någon ålder med OOM. Doseringen av burosumab för pediatrika patienter med OOM har fastställts genom farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt 5.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för burosumab för alla grupper av den pediatrika populationen vid behandling av onkogen osteomalaci. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av burosumab från subkutana injektionsställen till blodcirkulationen är nästan fullständig. Efter subkutan administrering är mediantiden för att uppnå maximala serumkoncentrationer (T_{max}) av burosumab ungefär 7–13 dagar. Den maximala serumkoncentrationen (C_{max}) och området under koncentration-tid-kurvan (AUC) för burosumab i serum är dosproportionell över dosintervallet på 0,1-2,0 mg/kg.

Distribution

Hos patienter med XLH motsvarar den observerade fördelningsvolymen av burosumab på ett ungefär plasmavolymen, vilket tyder på begränsad extravaskulär fördelning.

Metabolism

Burosumab består enbart av aminosyror och kolhydrater som naturligt immunglobulin och elimineras sannolikt inte via metabola mekanismer i levern. Dess metabolism och eliminering förväntas följa elimineringsvägarna för immunglobulin, vilket leder till nedbrytning till små peptider och individuella aminosyror.

Eliminering

Till följd av dess molekylstorlek förväntas inte burosumab utsöndras direkt. Clearance för burosumab beror på kroppsvikt och uppskattas vara 0,290 l/dag respektive 0,136 l/dag hos en typisk vuxen (70 kg) och pediatrik (30 kg) patient med XLH, med motsvarande halveringstid ($t_{1/2}$) i serum från cirka 16–19 dagar. Med tanke på uppskattningen av $t_{1/2}$, är den uppskattade tiden för att nå platån av steady-state-exponeringar cirka 67 dagar. Efter multipla doser till pediatrika patienter når dalkoncentrationerna i serum en platå 8 veckor efter behandlingsstarten.

Linjäritet/icke-linjäritet

Burosumab uppvisar tidskonstant farmakokinetik som är linjär till dosen över det subkutana dosintervallet på 0,1–2,0 mg/kg.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Med den subkutana administreringsvägen hos patienter med XLH och OOM observeras ett direkt PK-PD-förhållande (farmakokinetiskt-farmakodynamiskt förhållande) mellan serumkoncentrationen av burosumab och höjning i fosfatkoncentrationen i serum och beskrivs väl genom en $E_{\max}/EC_{50}$ -modell. Serumkoncentrationerna av burosumab och fosfat, samt TmP/GFR, ökade och minskade parallellt och uppnådde maximumnivåer vid ungefär samma tidpunkt efter varje dos, vilket stöder ett direkt PK-PD-förhållande. AUC för förändringen från baslinjen för serumfosfat, TmP/GFR och $1,25(OH)_2D$ ökade linjärt med ökande AUC för burosumab.

Pediatrik PK/PD

Ingen signifikant skillnad har observerats i farmakokinetiken eller farmakodynamiken för pediatrika patienter jämfört med PK/PD hos den vuxna populationen. Clearance för burosumab och distribueringsvolym är kroppsviktsberoende.

Pediatrika patienter med OOM

Startdosen burosumab för pediatrika patienter med OOM baseras på populations-PK/PD-modellering och -simuleringar. Dessa tyder på att en startdos på 0,4 mg/kg varannan vecka för barn i åldern 1–12 år och 0,3 mg/kg varannan vecka för ungdomar i åldern 13–17 år förväntas leda till att en andel pediatrika patienter med OOM uppnår normala serumfosfatnivåer. Dessa doser kan titreras upp till maximalt 2,0 mg/kg varannan vecka (den högsta simulerade dosen).

Särskilda populationer

PK-analyser av populationer, där data användes från pediatrika och vuxna XLH-patienter och vuxna OOM-patienter indikerade att ålder, kön, etnicitet, serumalbumin vid baslinjen, alkaliskt fosfat i serum vid baslinjen, alaninaminotransferas vid baslinjen samt kreatininclearance vid baslinjen $\geq 49,9$ ml/min, inte var signifikanta prediktorer för PK hos burosumab. Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen var burosumabs farmakokinetiska karakteristika likartade hos patienter med XLH och OOM.

Effekt på serumfosfat och kalcium efter måltid

Effekten av burosumab på nivåerna av serumfosfat och kalcium efter matintag undersöktes i två substudier (studie UX023-CL301 och UX023-CL303). 13 pediatrika patienter (i åldern > 3 år) och 26 vuxna patienter (i åldern 24–65 år). Serumfosfat och kalcium mättes i slutet av behandlingsintervallet hos pediatrika patienter och i mitten av intervallet hos vuxna. Blodprover togs efter en periods fasta och återigen 1–2 timmar efter en standardmåltid.

Burosumabbehandling uppvisade inte några postprandiala förändringar över de åldersjusterade övre normalgränserna för serumfosfat och serumkalcium hos pediatrika eller vuxna patienter i substudier.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar i icke-kliniska studier med normala djur observerades vid exponeringar som resulterade i högre fosfatkoncentration i serum än normala gränsvärden. Dessa effekter stämde överens med överdrivet svar på hämningen av normala FGF23-nivåer som resulterar i en suprafysiologisk höjning av serumfosfat över den övre normalgränsen.

Studier på kaniner och vuxna och juvenila cynomolgusapor uppvisade dosberoende förhöjningar av serumfosfat och $1,25(OH)_2D$ som bekräftade burosumabs farmakologiska verkan hos dessa arter. Ektopisk mineralisering av flera vävnader och organ (t.ex. njure, hjärta, lunga och aorta) och förenade

sekundära konsekvenser (t.ex. nefrokalcinos) i vissa fall, till följd av hyperfosfatemi, observerades hos normala djur vid burosumabdoser som resulterade i fosfatkoncentrationer i serum högre än ungefär 8 mg/dl (2,6 mmol/l). I en murin modell på XLH observerades en signifikant minskad incidens av ektopisk mineralisering vid motsvarande fosfatnivåer i serum, som tyder på lägre risk för mineralisering vid mycket höga FGF23-nivåer.

Skeletteffekter som sågs hos vuxna och juvenila apor inkluderade förändringar i skelettmetabola markörer, ökad tjocklek och densitet av kortikalt ben, ökad densitet av totalt skelett och tjocklek av långt skelettben. Dessa förändringar var en konsekvens av högre än normala serumfosfatnivåer, vilka påskyndade benomsättningen och även ledde till periosteal hyperostos och minskad skelettstyrka hos vuxna djur, men inte hos juvenila djur vid de doser som testades. Burosumab främjade inte onormal benutveckling då inga förändringar i femurlängd eller skelettstyrka noterades hos juvenila djur. Skelettförändringarna stämde överens med farmakologin för burosumab och rollen för fosfat i skelettmineralisering, -metabolism och -omsättning.

I toxikologiska studier med upprepad dosering under upp till 40 veckor på cynomolgusapor observerades mineralisering av rete testis/sädeskanaler hos handjur. Inga förändringar observerades emellertid vid analys av sädesvätska. Inga biverkningar på kvinnliga könsorgan observerades i dessa studier.

I den toxikologiska studien på reproduktion och utveckling som utfördes på dräktiga cynomolgusapor sågs måttlig mineralisering av placenta hos dräktiga djur som gavs 30 mg/kg burosumab och förekom hos djur med högre maximal fosfatkoncentration i serum än ungefär 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Förkortad gestationstid och förenad ökad incidens av prematura födslar observerades hos dräktiga djur vid doser på $\geq 0,3$ mg/kg, som motsvarade burosumabexponeringar som är $\geq 0,875$ - till 1,39-faldiga förväntade kliniska nivåer. Burosumab påvisades i serum från foster, vilket indikerade att burosumab transporterades från placenta till fostret. Bevis på teratogena effekter saknades. Ektopisk mineralisering observerades inte hos foster eller avkomma och burosumab påverkade inte pre- och postnatal tillväxt inklusive överlevnad för avkomma.

I prekliniska studier har ektopisk mineralisering observerats hos normala djur, oftast i njuren, vid givna doser som resulterade i fosfatkoncentrationer i serum högre än 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Varken ny eller kliniskt betydelsefull försämring av nefrokalcinos eller ektopisk mineralisering har observerats i kliniska prövningar på patienter med XLH som behandlats med burosumab för att uppnå normala serumfosfatnivåer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
D-sorbitol (E 420)
Polysorbat 80 (E 433)
L-metionin
Saltsyra, 10 % (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

CRYSVITA injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats för 48 timmar vid 25 °C när läkemedlet skyddas mot ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

CRYSVITA injektionsvätska, lösning i injektionsflaskor

Injektionsflaska av klart glas med gummipropp av butyl och försegling av aluminium.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

CRYSVITA injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Spruta av klart typ I-glas med en fastsatt nål av rostfritt stål. Sprutan förseglas med ett styvt nålskydd av polypropylen och elastomer och ett kolvstopp av fluoropolymer-laminerat bromobutylgummi.

Läkemedlets olika styrkor kan identifieras genom att kolven har olika färg:

10 mg (blå), 20 mg (röd) och 30 mg (grön).

Förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

CRYSVITA injektionsvätska, lösning i injektionsflaskor

Varje flaska är endast avsedd för engångsbruk.

Injektionsflaskan får inte skakas före användning.

Före administrering ska lösningen inspekteras visuellt. Vätskan ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt brungul. Om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar ska den inte användas.

När injektionsflaskan har tagits ut ur kylskåpet ska man låta den nå rumstemperatur i 30 minuter innan burosumab injiceras.

Burosumab ska administreras med aseptisk teknik och sterila sprutor och injektionsnålar för engångsbruk.

CRYSVITA injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Före administrering ska lösningen inspekteras visuellt. Vätskan ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt brungul. Om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar ska den inte användas.

När den förfyllda sprutan har tagits ut ur kylskåpet ska man låta den nå rumstemperatur i 45 minuter innan burosumab injiceras.

I slutet av bipacksedeln finns omfattande anvisningar för subkutan administrering av burosumab i förfylld spruta.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 februari 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 21 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**10 mg KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning
burosumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg burosumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-metionin, saltsyra 10 % och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast avsett för engångsbruk.
Får inte skakas före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1262/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CRYSVITA 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

10 mg INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**20 mg KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning
burosumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg burosumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-metionin, saltsyra 10 % och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast avsett för engångsbruk.
Får inte skakas före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1262/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CRYSVITA 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

20 mg INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**30 mg KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning
burosumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 30 mg burosumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-metionin, saltsyra 10 % och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast avsett för engångsbruk.
Får inte skakas före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1262/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CRYSVITA 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

30 mg INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR 10 mg FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
burosumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 10 mg burosumab i 0,33 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-metionin, saltsyra 10 % och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast avsett för engångsbruk.
Får inte skakas före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1262/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CRYSVITA 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

10 mg FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,33 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR 20 mg FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELST NAMN**

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
burosumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 20 mg burosumab i 0,67 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-metionin, saltsyra 10 % och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast avsett för engångsbruk.
Får inte skakas före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1262/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CRYSVITA 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

20 mg FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,67 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR 30 mg FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
burosumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 30 mg burosumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-metionin, saltsyra 10 % och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast avsett för engångsbruk.
Får inte skakas före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1262/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

CRYSVITA 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

30 mg FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning

burosumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CRYSVITA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder CRYSVITA
3. Hur du använder CRYSVITA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CRYSVITA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CRYSVITA är och vad det används för

Vad CRYSVITA är

CRYSVITA innehåller den aktiva substansen burosumab. Detta är en typ av läkemedel som kallas human monoklonal antikropp.

Vad CRYSVITA används för

CRYSVITA används för att behandla x-kromosombunden hypofosfatemi (XLH). Det används till barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år, och vuxna.

CRYSVITA används hos barn och ungdomar i åldern 1–17 år och hos vuxna för behandling av onkogen osteomalaci (OOM) där den tumör som orsakar sjukdomen inte går att ta bort eller hitta.

Vad är x-kromosombunden hypofosfatemi (XLH)

X-kromosombunden hypofosfatemi (XLH) är en ärftlig sjukdom.

- Personer med XLH har högre nivåer av ett hormon som kallas fibroblasttillväxtfaktor 23 (FGF23).
- FGF23 sänker fosfathalten i blodet.
- Den låga fosfatnivån kan leda till
 - att skelettet inte kan hårdna ordentligt och skelettet hos barn och ungdomar inte kan växa ordentligt
 - att smärta och stelhet uppkommer i skelettet och lederna.

Vad är onkogen osteomalaci (OOM)

- Personer med onkogen osteomalaci (OOM) har högre nivåer av ett hormon som kallas FGF23, som produceras av vissa typer av tumörer.
- FGF23 sänker fosfathalten i blodet.
- Den låga fosfatnivån kan leda till att skelettet blir mjukare. Det kan också leda till muskelsvaghet, trötthet, skelettsmärta och frakturer.

Hur CRYSVITA fungerar

CRYSVITA fäster till FGF23 i blodet vilket hindrar FGF23 från att verka. Därmed ökar fosfatnivåerna i blodet och normala fosfatnivåer kan uppnås.

2. Vad du behöver veta innan du tar CRYSVITA

Använd inte CRYSVITA om

- du är allergisk mot burosumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du tar något fosfattillskott eller vissa D-vitamintillskott (som innehåller så kallat aktivt D-vitamin, t.ex. calcitriol)
- du redan har hög fosfatnivå i blodet (hyperfosfatemi)
- du har svår njursjukdom eller njursvikt.

Allergiska reaktioner

Sluta att ta CRYSVITA och kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande biverkningar, eftersom det kan vara tecken på en allergisk reaktion:

- hudutslag och klåda över hela kroppen
- svår svullnad av ögonlocken, munnen och läpparna (angioödem)
- andnöd
- hjärklappning
- svettningar.

Ta inte CRYSVITA om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder CRYSVITA.

Varningar och försiktighet

Hudreaktioner

Du kan få hudreaktioner på injektionsstället. Se avsnitt 4 för mer information. Tala om för läkare om dessa reaktioner blir allvarliga.

Provtagningar och kontroller

Läkaren kommer att kontrollera fosfat- och kalciumnivåerna i blodet och urinen och kan också utföra ett ultraljud av njurarna före och under behandlingen för att minska risken för hyperfosfatemi (för mycket fosfat i blodet), hyperkalcemi (för mycket kalcium i blodet) och ektopisk mineralisering (en ansamling av kalcium i vävnader såsom njurarna). Dina nivåer av bisköldkörtelhormon i serum kommer också att kontrolleras före och under din behandling för att minska risken för hyperparatyreoidism (för mycket bisköldkörtelhormon i blodet).

Barn under 1 års ålder

CRYSVITA får inte ges till barn under 1 års ålder eftersom säkerheten och effekten för läkemedlet inte har studerats i denna åldersgrupp.

Föra anteckningar

Om du injicerar dig själv eller ditt barn ska du anteckna datum för administreringen, läkemedlets namn och tillverkningsnummer (som finns på förpackningen efter Lot) och förvara denna information på ett säkert ställe. Tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Andra läkemedel och CRYSVITA

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte CRYSVITA och tala om för läkare om du tar:

- fosfattillskott

- vissa D-vitamintillskott (som innehåller så kallat aktivt D-vitamin, t.ex. kalcitriol). Det finns en del D-vitamintillskott som det går bra att börja med eller fortsätta använda. Läkaren informerar dig om vilka det är.

Tala med läkare innan du tar CRYSVITA:

- om du tar läkemedel som verkar på samma sätt som kalcium i kroppen (kalcimimetikum). Läkaren kan komma att övervaka dina kalciumnivåer mer noggrant.
- om du har OOM och ska få behandling av den underliggande tumören (dvs. strålbehandling eller avlägsnande genom operation). I detta fall påbörjas inte behandlingen med CRYSVITA förrän efter behandlingen av den underliggande tumören och om serumfosfatnivåerna är låga.
- om du har problem med dina bisköldkörtlar.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Detta eftersom det inte är känt om CRYSVITA påverkar barnet.

CRYSVITA rekommenderas inte vid graviditet.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med CRYSVITA och under minst 14 veckor efter sista dosen. Du ska diskutera detta med din läkare.

Det är känt att monoklonala antikroppar som CRYSVITA passerar över i bröstmjölk under de första dagarna efter födseln, men efter denna första period kan CRYSVITA användas. Tala med din läkare om användning av CRYSVITA under amning för att hjälpa dig att avgöra om du ska sluta att amma eller sluta att använda CRYSVITA.

Körförmåga, cykling och användning av maskiner

Du eller ditt barn kan känna yrsel vid användning av CRYSVITA. Om detta händer kan det vara farligt att göra saker som att framföra fordon, använda verktyg eller maskiner, cykla, rida eller klättra i träd.

CRYSVITA innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 45,91 mg sorbitol i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 45,91 mg/ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om din läkare har sagt att du (eller ditt barn) är intolerant mot vissa sockerarter eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med ärftlig fruktosintolerans (HFI), en sällsynt genetisk sjukdom som innebär att en person inte kan bryta ner fruktos, ska du tala med din läkare innan du (eller ditt barn) tar eller får detta läkemedel.

CRYSVITA innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,5 mg polysorbat 80 i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 0,5 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Berätta för läkaren om du eller ditt barn har någon känd allergi.

3. Hur du använder CRYSVITA

CRYSVITA ska ges genom injektion under huden (subkutan användning) i överarmen, buken, skinkan eller låret. Du eller ditt barn får läkemedlet av hälso- och sjukvårdspersonal. Alternativt kan läkaren rekommendera att du ger dig själv eller ditt barn injektionen. Någon ur hälso- och sjukvårdspersonalen visar dig hur du ska göra detta. Den första injektionen du ger själv efter behandlingsstarten eller efter en dosändring ska utföras medan de tittar på. En detaljerad bruksanvisning finns i slutet av denna bipacksedel. Följ alltid dessa anvisningar noga när du ger dig själv eller ditt barn CRYSVITA-injektionen.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur stor mängd CRYSVITA du behöver

Dosen baseras på din kroppsvikt. Läkaren räknar ut rätt dos för dig.

Dos för XLH och OOM

CRYSVITA-dosen måste injiceras

- varannan vecka hos barn och ungdomar i åldern 1–17 år
- var fjärde vecka hos vuxna.

Läkaren kommer att genomföra kontroller för att säkerställa att du får rätt dos och kan ändra dosen eller hur ofta du får läkemedlet vid behov.

Maximal dos för patienter med XLH

Den maximala dosen som ges för behandling av XLH är 90 mg.

Maximal dos för patienter med OOM

Den maximala dosen som ges för behandling av OOM är

- 90 mg för barn i åldern 1 till 12 år
- 180 mg för ungdomar i åldern 13 till 17 år och vuxna.

Patienter med OOM

Om du har OOM och behöver få behandling av den underliggande tumören (dvs. strålbehandling eller avlägsnande genom operation) kommer läkaren att avbryta din behandling med CRYSVITA. När behandlingen av tumören är klar kontrollerar läkaren dina fosfatnivåer och startar behandlingen med CRYSVITA igen, om serumfosfatnivåerna är låga.

Om du har fått för stor mängd av CRYSVITA

Tala omedelbart med läkaren om du tror att du har fått för mycket CRYSVITA.

Om du har missat en dos CRYSVITA

Tala omedelbart med läkaren om en dos missas. Den missade dosen ska ges så snart som möjligt och läkaren kommer även att bestämma hur de kommande doserna ska ges.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar hos barn och ungdomar med XLH

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 barn och ungdomar)

- Tandabscess (infektion)
- Hosta
- Huvudvärk
- Yrsel
- Kräkningar
- Illamående
- Diarré
- Förstoppning
- Karies (hål i tänderna)
- Hudutslag
- Smärta i muskler (myalgi) och händer och fötter
- Reaktioner på injektionsstället, som kan omfatta:
 - rodnad eller hudutslag

- smärta eller klåda
- svullnad
- blödning eller blåmärke

Dessa reaktioner på injektionsstället är vanligen lindriga och uppkommer inom en dag efter injektionen och går vanligen över inom cirka 1–3 dagar.

- Feber
- Låg D-vitaminhalt i blodet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 barn och ungdomar)

- Nässelfeber
- Ökad halt av bisköldkörtelhormon i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 barn och ungdomar)

- Höga nivåer av kalcium i blodet

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Höga nivåer av kalcium i urinen
- Ökad fosfathalt eller höga nivåer av bisköldkörtelhormon i blodet

Biverkningar hos barn och ungdomar med OOM

Biverkningar hos barn och ungdomar är inte kända, eftersom inga kliniska studier har utförts.

Biverkningar hos vuxna med XLH och OOM

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 vuxna)

- Tandabscess (infektion)
- Huvudvärk
- Yrsel
- Rastlösa ben-syndrom (mycket stark drift att röra benen för att bli av med obehag, smärta eller konstiga känningar i benen, särskilt före insomning eller på natten)
- Förstoppning
- Smärtor i ryggen
- Muskelryckningar
- Reaktioner på injektionsstället, som smärta eller svullnad
- Låg D-vitaminhalt i blodet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 vuxna)

- Ökad halt eller höga nivåer av bisköldkörtelhormon i blodet
- Höga nivåer av kalcium i blodet eller urinen
- Hudutslag
- Nässelfeber
- Ökad fosfathalt i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CRYSVITA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte CRYSVITA om det innehåller synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Om du själv ger injektionerna, se steg 5 i bruksanvisningen i slutet av bipacksedeln om hur man kastar oanvänt läkemedel och annat avfall.

Fråga hälso- och sjukvårdspersonalen eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är burosumab. Varje injektionsflaska innehåller 10, 20 eller 30 mg burosumab. Övriga innehållsämnen är L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbit 80 (E 433), L-metionin, 10 % saltsyra och vatten för injektionsvätskor. (Se ”CRYSVITA innehåller sorbitol” i avsnitt 2 för mer information).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CRYSVITA är en klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt brunaktig/gulaktig injektionsvätska, lösning i en liten injektionsflaska av glas. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nederländerna

medinfo@kyowakirin.com

Tillverkare

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Tyskland

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BRUKSANVISNING

Läs dessa anvisningar noga innan du använder CRYSVITA:

- Ge bara injektioner till dig själv eller ditt barn om läkaren har sagt att du ska göra det.
- Innan du ger dig själv eller ditt barn en injektion måste du ha övat på injektionstekniken. Den första injektionen du ger själv efter behandlingsstarten eller efter en dosändring ska utföras medan hälso- och sjukvårdspersonal tittar på.
- Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska (hälso- och sjukvårdspersonal). Rådfråga hälso- och sjukvårdspersonal om du är osäker.
- Läkaren kommer att skriva ut lämplig dos till dig. Dosen mäts i milligram (mg). CRYSVITA finns i injektionsflaskor med tre olika styrkor: 10 mg, 20 mg och 30 mg. Varje injektionsflaska ska endast användas en gång. Ta alltid en ny CRYSVITA-injektionsflaska till varje injektion. I steg 5 beskrivs hur du kastar använda injektionsflaskor och andra tillbehör.
- Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om för dig hur mycket CRYSVITA du ska ge dig själv eller ditt barn. Du eller ditt barn kan behöva mer än en injektionsflaska för att få rätt dos.
- Om hälso- och sjukvårdspersonalen säger att du behöver mer än en injektion för att få rätt dos måste du upprepa steg 2–5 för varje injektion. Använd nya tillbehör och ett nytt injektionsställe på kroppen för varje injektion.
- Använd bara den spruta och de nålar som medföljer, eller som ordinerats av hälso- och sjukvårdspersonalen, när du ger injektionen.
 - Använd alltid den grövre nålen när du drar upp vätskan och kom ihåg att byta till den tunnare nålen när du ska ge injektionen.
 - Om du använder fel spruta eller nål kan dosen bli felaktig eller injektionen mer smärtsam.
- Om du ska ge CRYSVITA till ett litet barn kan det underlätta om det finns ytterligare en person närvarande som hjälper till.
- Använd inte CRYSVITA om du är allergisk mot något av innehållsämnen i detta läkemedel. Sluta använda CRYSVITA om du får en allergisk reaktion under eller efter injektionen och kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen direkt. Se avsnitt 2 i bipacksedeln för mer information.

Steg 1. Samla ihop och kontrollera allt material som behövs

Ta ut så många injektionsflaskor med CRYSVITA ur kylskåpet som du behöver.

Kontrollera att rätt styrka anges på etiketten på alla injektionsflaskorna.

Kontrollera även att du har rätt antal injektionsflaskor för att få den dos i milligram som hälso- och sjukvårdspersonalen har ordinerat.

Rådfråga hälso- och sjukvårdspersonalen om du är osäker.

Låt injektionsflaskorna värmas upp till rumstemperatur i 30 minuter. Värm dem inte på något annat sätt, t.ex. i varmt vatten eller mikrovågsugn. Lägg inte injektionsflaskorna i direkt solljus.

Anteckna datum för administreringen, läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer (som finns på förpackningen efter Lot) och förvara denna information på ett säkert ställe.

Kontrollera utgångsdatum (anges efter ”Utg.dat.”) på etiketten på injektionsflaskan.

Inspektera vätskan i injektionsflaskan. Skaka inte injektionsflaskan.

Använd inte injektionsflaskan om

- utgångsdatumet har passerats
- innehållet är missfärgat, grumligt eller innehåller partiklar. CRYSVITA-vätskan ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt gulbrun.



Placera allt du behöver på en ren och plan yta.

Till varje injektion behöver du:

- A. Injektionsflaska med CRYSVITA för injektion
- B. En spruta med kolv
- C. En grov nål för att dra upp CRYSVITA
- D. En tunnare nål för att injicera CRYSVITA
- E. Sprittorkar
- F. Behållare för vassa föremål
- G. Plåster (kan eventuellt behövas)
- H. Kompress eller bomullstuss

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen om du saknar något av detta.

Hälso- och sjukvårdspersonalen kommer att förklara hur de olika nålarna ska användas.

Den **grovre nålen** använder du för att dra upp CRYSVITA ur injektionsflaskan.

Den **tunnare nålen** använder du för att ge injektionen med CRYSVITA.

Rådfråga hälso- och sjukvårdspersonalen före användning om du är osäker.

Använd inte något av materialet om delar saknas eller om det är skadat på något sätt.

Ta inte av nålskyddet från nålarna förrän det är dags att använda nålarna.

Tvätta händerna noga med tvål och vatten innan du fortsätter med steg 2.

Steg 2. Dra upp CRYSVITA och förbered injektionen

Ta bort förseglingen från injektionsflaskan så att gummiproppen blir synlig.

Rengör gummiproppen med en sprittork och låt den sedan torka. När du har rengjort gummiproppen får den inte vidröras.



Ta ut den **grovre** nålen ur förpackningen men ta inte bort nålskyddet på nålen.

När du ska fästa nålen på sprutan fattar du tag i nålskyddet på den **grovre** nålen med ena handen och i själva sprutkroppen med andra handen.

Beroende på vilka tillbehör du har fått

- trycker du fast nålen på sprutan och vrider den medurs till den sitter fast ordentligt
- **eller** trycker du fast nålen på sprutan tills den sitter fast ordentligt.

Rör inte vid själva nålen eller änden på sprutan där nålen sitter fast.

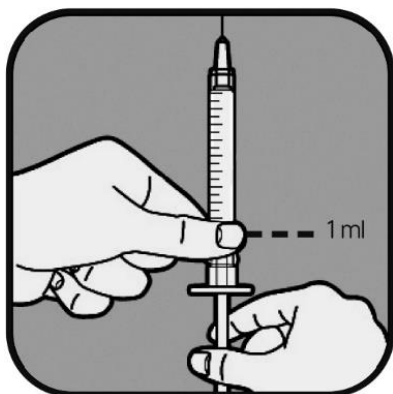
När du har satt fast nålen fattar du tag i sprutkroppen och håller den så att nålen pekar uppåt.

Avlägsna nålskyddet – dra det rakt av från nålen.

Kasta inte nålskyddet.

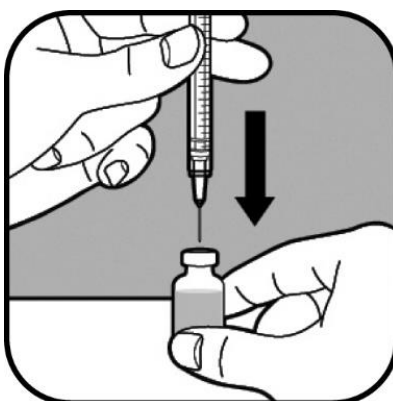
Rör inte vid nålen och låt inte nålen vidröra något när du har tagit av skyddet.

Använd inte sprutan om du tappar den efter att ha tagit av nålskyddet, eller om nålen verkar vara skadad.



Hälso- och sjukvårdspersonalen berättar hur mycket vätska du behöver injicera. I vanliga fall behövs 1 ml till varje injektion. Hälso- och sjukvårdspersonalen visar dig vilken markering du ska följa om du ska injicera mindre än 1 ml. Följ alltid den markering som motsvarar din dos. Rådfråga hälso- och sjukvårdspersonal före användning om du är osäker.

Dra ut kolven i sprutan tills den är i linje med den markering som motsvarar din dos. Sprutan fylls då med luft.

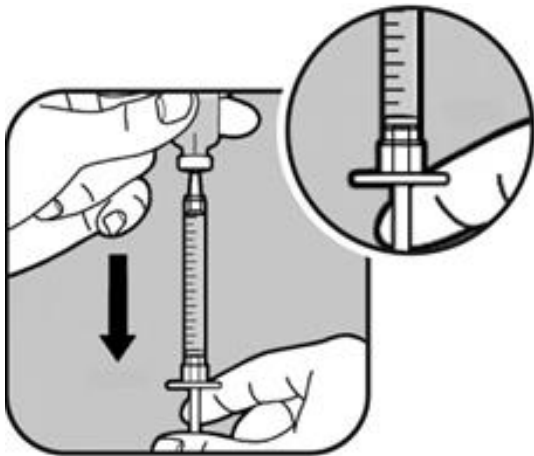


Ställ injektionsflaskan på en plan yta. För långsamt ner den grövre nålen genom gummiproppen och in i injektionsflaskan. Låt inte nålspetsen röra vid vätskan i injektionsflaskan. Om nålspetsen skulle röra vid vätskan ska du långsamt dra tillbaka nålen så att den inte längre vidrör vätskan.

Tryck långsamt in kolven i sprutan. Luften i sprutan trycks nu ut i injektionsflaskan.



Låt nålen sitta kvar i injektionsflaskan och vänd flaskan upp och ner. Kontrollera att nålspetsen befinner sig i botten av vätskan.



Fyll sprutan genom att långsamt dra ut kolven tills kolvens ände befinner sig i nivå med den markering som motsvarar din dos.

Nålspetsen måste hela tiden befinna sig i vätskan.



Kontrollera om det finns några luftbubblor i sprutan.

Om du ser bubblor:

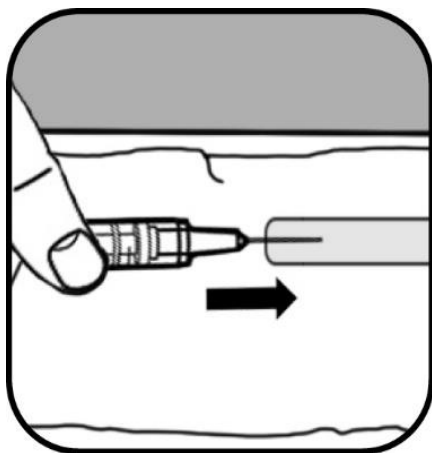
- håll sprutan riktad rakt uppåt med nålen fortfarande kvar i injektionsflaskan,
- knacka försiktigt på sprutkroppen för att få luftbubblorna att röra sig,
- när luftbubblorna har nått toppen trycker du långsamt in kolven så att luftbubblorna trycks ut.

Kontrollera återigen att du har rätt dos genom att jämföra med markeringen på sprutan.

Om det behövs drar du upp mer vätska så att mängden vätska är i nivå med den markering som motsvarar din dos.

Kontrollera igen om det finns några luftbubblor och upprepa processen om det behövs.

När alla luftbubblorna är borta drar du sprutan och nålen rakt ut från injektionsflaskan.



Ta bort den grövre nålen från sprutan.

- Det gör du genom att ta nålskyddet till den grövre nålen och lägga det på en plan yta.
- För med ena handen in den grövre nålen i nålskyddet och hämta upp skyddet så att det täcker nålen, utan att använda den andra handen. På så sätt undviker du att skada dig på nålen. Använd sedan den andra handen för att trycka fast nålskyddet ordentligt.
- Beroende på vilka tillbehör du har fått
 - vrider du den grövre nålen, med nålskydd, i moturs riktning för att ta bort den från sprutan
 - eller drar du av den grövre nålen, med nålskydd, rakt av från sprutan. Lägg den sedan i behållaren för vassa föremål.

Ta nu ut den **tunna** nålen ur den sterila förpackningen, men ta inte bort nålskyddet på nålen.

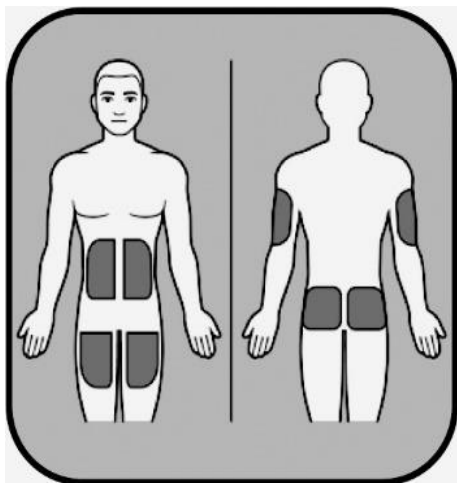
När du ska fästa nålen på sprutan fattar du tag i nålskyddet på den **tunna** nålen med ena handen och i själva sprutkroppen med andra handen.

Beroende på vilka tillbehör du har fått

- trycker du fast nålen på sprutan och vrider den medurs tills den sitter fast ordentligt
- **eller** trycker du fast nålen på sprutan tills den sitter fast ordentligt.

Rör inte vid själva nålen eller änden på sprutan där nålen sitter fast.

Steg 3. Gör i ordning injektionsstället



Injektionen måste ges i fettlagret strax under huden. Du måste välja ett injektionsställe. Om du ska injicera dig själv är det lämpligast att använda:

- magen eller övre delen av låren

Om du ger någon annan injektionen är det lämpligast att använda:

- magen, övre delen av låren, överarmarnas yttre sida eller skinkorna

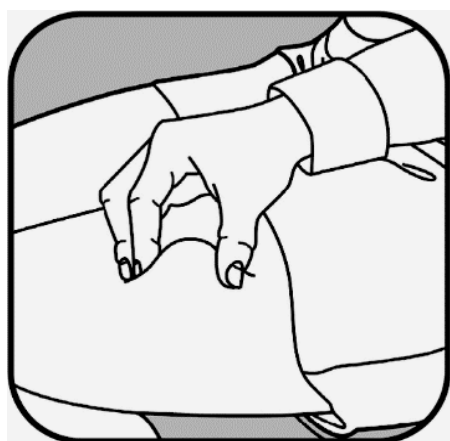
Injicera inte

- i ett område som ömmer, är rött, har blåmärken eller hudskador
- i ett område med bristningar eller ärr (gäller även brännskador)
- direkt i ett födelsemärke, eller i området runt ett födelsemärke

Om du ska ge mer än en injektion ska de ges på olika ställen. Rengör varje injektionsställe med en ny sprittork och låt huden torka.

CRYSVITA ska injiceras i ren och torr hud.

Steg 4. Injicera CRYSVITA



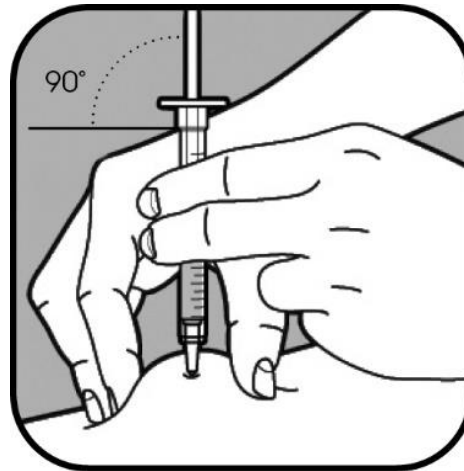
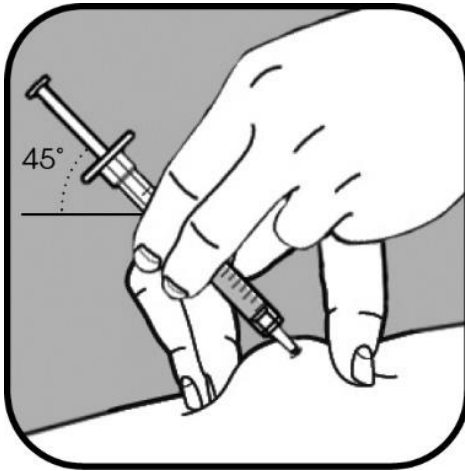
Ta av nålskyddet från den tunna nålen genom att dra det rakt av från nålen.

Ta ett fast grepp om huden mellan tummen och fingrarna och nyp ihop så att det bildas ett cirka 5 cm brett hudveck.

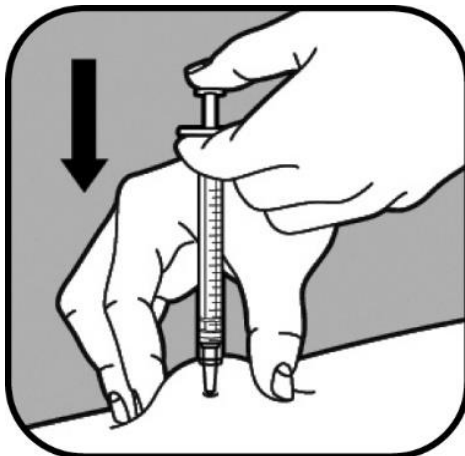
Håll sprutan mellan tumme och pekfinger med din dominanta hand.

Nålen ska föras in i huden i en vinkel på 45 eller 90 grader.

Hälso- och sjukvårdspersonalen visar dig vilken vinkel du ska använda.

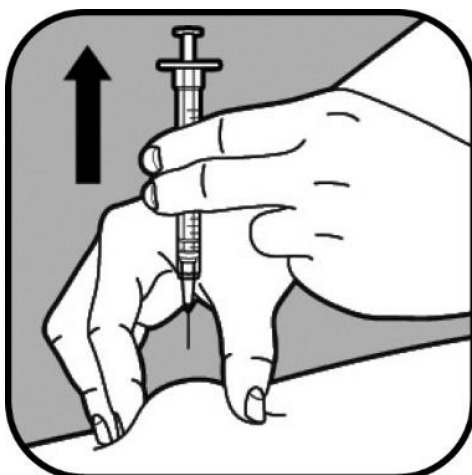


Stick med en snabb pilkastliknande rörelse in nålen i hudvecket.
Tryck inte in kolven samtidigt som du för in nålen.



När nålen stuckits in får den inte flyttas runt.

Håll kvar greppet om huden.
Tryck långsamt in kolven i sprutan i upp till 30 sekunder, tills sprutan är tom.



När hela dosen har givits tar du bort sprutan genom att försiktigt dra den rakt ut.

Släpp taget om huden.
Tryck på injektionsstället med en bomullstuss eller kompress under några sekunder för att stoppa blödningen. Sätt på ett plåster om det behövs.

Gnid inte på injektionsstället.

För att undvika skador ska inte nålskyddet sättas tillbaka på den tunna nålen. Lägg i stället sprutan direkt i behållaren för vassa föremål.

Steg 5. Efter varje injektion

Lägg använda nålar, nålskydd och sprutor i behållaren för vassa föremål. Injektionsflaskor kasseras enligt lokala riktlinjer.

Kasta inte nålar eller sprutor bland hushållsavfall.

Spara inga injektionsflaskor med rester av läkemedel för framtida bruk, och ge dem inte till andra.

När behållaren för vassa föremål börjar bli full måste du följa de riktlinjer som gäller där du bor för att beställa en ny behållare och göra av med den gamla på rätt sätt.

Påminnelse: Om du ska ge mer än en injektion ska du upprepa steg 2–5 för varje injektion.

Använd nytt material till varje injektion.

Skriv upp datum och injektionsställe för alla injektioner, så att du använder andra ställen för nästa injektion.

Du kan se en video som visar hur man gör i ordning och ger en injektion via följande länk:

www.myinject.eu

Bipacksedel: Information till användaren

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

burosumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CRYSVITA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder CRYSVITA
3. Hur du använder CRYSVITA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CRYSVITA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CRYSVITA är och vad det används för

Vad CRYSVITA är

CRYSVITA innehåller den aktiva substansen burosumab. Detta är en typ av läkemedel som kallas human monoklonal antikropp.

Vad CRYSVITA används för

CRYSVITA används för att behandla x-kromosombunden hypofosfatemi (XLH). Det används till barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år, och vuxna.

CRYSVITA används hos barn och ungdomar i åldern 1–17 år och hos vuxna för behandling av onkogen osteomalaci (OOM) där den tumör som orsakar sjukdomen inte går att ta bort eller hitta.

Vad är x-kromosombunden hypofosfatemi (XLH)

X-kromosombunden hypofosfatemi (XLH) är en ärftlig sjukdom.

- Personer med XLH har högre nivåer av ett hormon som kallas fibroblasttillväxtfaktor 23 (FGF23).
- FGF23 sänker fosfathalten i blodet.
- Den låga fosfatnivån kan leda till
 - att skelettet inte kan hårdna ordentligt och skelettet hos barn och ungdomar inte kan växa ordentligt
 - att smärta och stelhet uppkommer i skelettet och lederna.

Vad är onkogen osteomalaci (OOM)

- Personer med onkogen osteomalaci (OOM) har högre nivåer av ett hormon som kallas FGF23, som produceras av vissa typer av tumörer.
- FGF23 sänker fosfathalten i blodet.
- Den låga fosfatnivån kan leda till att skelettet blir mjukare. Det kan också leda till muskelsvaghet, trötthet, skelettsmärta och frakturer.

Hur CRYSVITA fungerar

CRYSVITA fäster till FGF23 i blodet vilket hindrar FGF23 från att verka. Därmed ökar fosfatnivåerna i blodet och normala fosfatnivåer kan uppnås.

2. Vad du behöver veta innan du tar CRYSVITA

Använd inte CRYSVITA om

- du är allergisk mot burosumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du tar något fosfattillskott eller vissa D-vitamintillskott (som innehåller så kallat aktivt D-vitamin, t.ex. kalcitriol)
- du redan har hög fosfatnivå i blodet (hyperfosfatemi)
- du har svår njursjukdom eller njursvikt.

Allergiska reaktioner

Sluta att ta CRYSVITA och kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande biverkningar, eftersom det kan vara tecken på en allergisk reaktion:

- hudutslag och klåda över hela kroppen
- svår svullnad av ögonlocken, munnen och läpparna (angioödem)
- andnöd
- hjärklappning
- svettningar.

Ta inte CRYSVITA om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder CRYSVITA.

Varningar och försiktighet

Hudreaktioner

Du kan få hudreaktioner på injektionsstället. Se avsnitt 4 för mer information. Tala om för läkare om dessa reaktioner blir allvarliga.

Provtagningar och kontroller

Läkaren kommer att kontrollera fosfat- och kalciumnivåerna i blodet och urinen och kan också utföra ett ultraljud av njurarna före och under behandlingen för att minska risken för hyperfosfatemi (för mycket fosfat i blodet), hyperkalcemi (för mycket kalcium i blodet) och ektopisk mineralisering (en ansamling av kalcium i vävnader såsom njurarna). Dina nivåer av bisköldkörtelhormon i serum kommer också att kontrolleras före och under din behandling för att minska risken för hyperparatyreoidism (för mycket bisköldkörtelhormon i blodet).

Barn under 1 års ålder

CRYSVITA får inte ges till barn under 1 års ålder eftersom säkerheten och effekten för läkemedlet inte har studerats i denna åldersgrupp.

Föra anteckningar

Om du injicerar dig själv eller ditt barn ska du anteckna datum för administreringen, läkemedlets namn och tillverkningsnummer (som finns på förpackningen efter Lot) och förvara denna information på ett säkert ställe. Tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Andra läkemedel och CRYSVITA

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte CRYSVITA och tala om för läkare om du tar:

- fosfattillskott
- vissa D-vitamintillskott (som innehåller så kallat aktivt D-vitamin, t.ex. kalcitriol). Det finns en del D-vitamintillskott som det går bra att börja med eller fortsätta använda. Läkaren informerar dig om vilka det är.

Tala med läkare innan du tar CRYSVITA:

- om du tar läkemedel som verkar på samma sätt som kalcium i kroppen (kalcimimetikum). Läkaren kan komma att övervaka dina kalciumnivåer mer noggrant.
- om du har OOM och ska få behandling av den underliggande tumören (dvs. Strålbehandling eller avlägsnande genom operation). I detta fall påbörjas inte behandlingen med CRYSVITA förrän efter behandlingen av den underliggande tumören och om serumfosfatnivåerna är låga.
- om du har problem med dina bisköldkörtlar.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Detta eftersom det inte är känt om CRYSVITA påverkar barnet.

CRYSVITA rekommenderas inte vid graviditet.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med CRYSVITA och under minst 14 veckor efter sista dosen. Du ska diskutera detta med din läkare.

Det är känt att monoklonala antikroppar som CRYSVITA passerar över i bröstmjolk under de första dagarna efter födseln, men efter denna första period kan CRYSVITA användas. Tala med din läkare om användning av CRYSVITA under amning för att hjälpa dig att avgöra om du ska sluta att amma eller sluta att använda CRYSVITA.

Körförmåga, cykling och användning av maskiner

Du eller ditt barn kan känna yrsel vid användning av CRYSVITA. Om detta händer kan det vara farligt att göra saker som att framföra fordon, använda verktyg eller maskiner, cykla, rida eller klättra i träd.

CRYSVITA innehåller sorbitol

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta: Detta läkemedel innehåller 15,30 mg sorbitol i varje förfylld spruta.

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta: Detta läkemedel innehåller 30,61 mg sorbitol i varje förfylld spruta.

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta: Detta läkemedel innehåller 45,91 mg sorbitol i varje förfylld spruta.

Sorbitol är en källa till fruktos. Om din läkare har sagt att du (eller ditt barn) är intolerant mot vissa sockerarter eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med ärftlig fruktosintolerans (HFI), en sällsynt genetisk sjukdom som innebär att en person inte kan bryta ner fruktos, ska du tala med din läkare innan du (eller ditt barn) tar eller får detta läkemedel.

CRYSVITA innehåller polysorbat

CRYSVITA 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta: Detta läkemedel innehåller 0,165 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 0,5 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta: Detta läkemedel innehåller 0,335 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 0,5 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta: Detta läkemedel innehåller 0,5 mg polysorbat 80 i varje förfylld spruta, vilket motsvarar 0,5 mg/ml.

Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Berätta för läkaren om du eller ditt barn har någon känd allergi.

3. Hur du använder CRYSVITA

CRYSVITA ska ges genom injektion under huden (subkutan användning) i överarmen, buken, skinkan eller låret. Du kan få läkemedlet av hälso- och sjukvårdspersonal eller alternativt kan läkaren rekommendera att du själv eller din vårdare/anhöriga injicerar CRYSVITA. Om läkaren föreslår att du ska injicera dig själv kommer någon ur hälso- och sjukvårdspersonalen att lära dig eller din vårdare/anhöriga hur man gör detta på rätt sätt före den första självinjektionen.

Den första injektionen du ger dig själv efter behandlingsstarten eller efter en dosändring ska utföras medan hälso- och sjukvårdspersonalen tittar på. En detaljerad bruksanvisning för användning av den förfyllda sprutan finns i slutet av bipacksedeln. Följ dessa anvisningar noga när du ger dig själv eller ditt barn CRYSVITA-injektionen

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur stor mängd CRYSVITA du behöver

Dosen baseras på din kroppsvikt. Läkaren räknar ut rätt dos för dig.

Dos för XLH och OOM

CRYSVITA-dosen måste injiceras

- varannan vecka hos barn och ungdomar i åldern 1–17 år
- var fjärde vecka hos vuxna.

Läkaren kommer att genomföra kontroller för att säkerställa att du får rätt dos och kan ändra dosen eller hur ofta du får läkemedlet vid behov.

Maximal dos för patienter med XLH

Den maximala dosen som ges för behandling av XLH är 90 mg.

Maximal dos för patienter med OOM

Den maximala dosen som ges för behandling av OOM är

- 90 mg för barn i åldern 1 till 12 år
- 180 mg för ungdomar i åldern 13 till 17 år och vuxna.

Patienter med OOM

Om du har OOM och behöver få behandling av den underliggande tumören (dvs. Strålbehandling eller avlägsnande genom operation) kommer läkaren att avbryta din behandling med CRYSVITA. När behandlingen av tumören är klar kontrollerar läkaren dina fosfatnivåer och startar behandlingen med CRYSVITA igen, om serumfosfatnivåerna är låga.

Om du har fått för stor mängd av CRYSVITA

Tala omedelbart med läkaren om du tror att du har fått för mycket CRYSVITA.

Om du har missat en dos CRYSVITA

Tala omedelbart med läkaren om en dos missas. Den missade dosen ska ges så snart som möjligt och läkaren kommer även att bestämma hur de kommande doserna ska ges.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar hos barn och ungdomar med XLH

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 barn och ungdomar)

- Tandabscess (infektion)
- Hosta
- Huvudvärk
- Yrsel
- Kräkningar
- Illamående
- Diarré
- Förstoppning
- Karies (hål i tänderna)
- Hudutslag
- Smärta i muskler (myalgi) och händer och fötter
- Reaktioner på injektionsstället, som kan omfatta:
 - rodnad eller hudutslag
 - smärta eller klåda
 - svullnad
 - blödning eller blåmärkeDessa reaktioner på injektionsstället är vanligen lindriga och uppkommer inom en dag efter injektionen och går vanligen över inom cirka 1–3 dagar.
- Feber
- Låg D-vitaminhalt i blodet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 barn och ungdomar)

- Näselfeber
- Ökad halt av bisköldkörtelhormon i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 barn och ungdomar)

- Höga nivåer av kalcium i blodet

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Höga nivåer av kalcium i urinen
- Ökad fosfathalt eller höga nivåer av bisköldkörtelhormon i blodet

Biverkningar hos barn och ungdomar med OOM

Biverkningar hos barn och ungdomar är inte kända, eftersom inga kliniska studier har utförts.

Biverkningar hos vuxna med XLH och OOM

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 vuxna)

- Tandabscess (infektion)
- Huvudvärk
- Yrsel
- Rastlösa ben-syndrom (mycket stark drift att röra benen för att bli av med obehag, smärta eller konstiga känningar i benen, särskilt före insomning eller på natten)
- Förstoppning
- Smärtor i ryggen
- Muskelryckningar
- Reaktioner på injektionsstället, som smärta eller svullnad
- Låg D-vitaminhalt i blodet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 vuxna)

- Ökad halt eller höga nivåer av bisköldkörtelhormon i blodet
- Höga nivåer av kalcium i urinen
- Hudutslag
- Näselfeber

- Ökad fosfathalt i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CRYSVITA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte CRYSVITA om det innehåller synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Om du själv ger injektionerna, se steg 4 i bruksanvisningen i slutet av bipacksedeln om hur man kastar oanvänt läkemedel och annat avfall. Fråga hälso- och sjukvårdspersonalen eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är burosumab.

10 mg förfylld spruta:

Varje förfylld spruta innehåller 10 mg burosumab i 0,33 ml lösning.

20 mg förfylld spruta:

Varje förfylld spruta innehåller 20 mg burosumab i 0,67 ml lösning.

30 mg förfylld spruta:

Varje förfylld spruta innehåller 30 mg burosumab i 1 ml lösning.

Övriga innehållsämnen är L-histidin, D-sorbitol (E 420), polysorbat 80 (E 433), L-metionin, 10 % saltsyra och vatten för injektionsvätskor. (Se ”CRYSVITA innehåller sorbitol” i avsnitt 2 för mer information).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CRYSVITA är en klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt brunaktig/gulaktig injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta. Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta.

Läkemedlets olika styrkor kan identifieras genom att kolven har olika färg:

10 mg (blå), 20 mg (röd) och 30 mg (grön).

Innehavare av godkännande för försäljning

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nederländerna

medinfo@kyowakirin.com

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BRUKSANVISNING

Följande bruksanvisning är avsedd för:

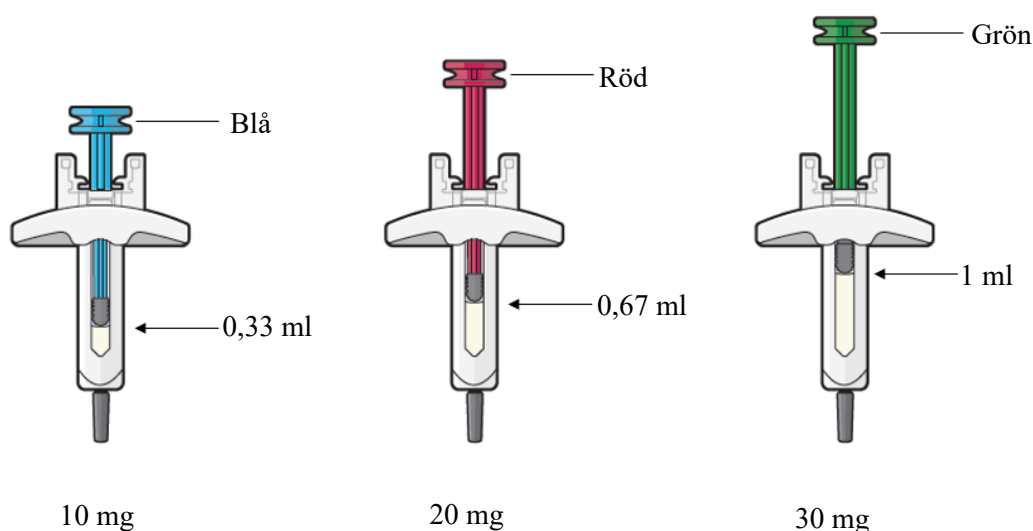
- **självinjicering**
- **injicering av vårdare/anhörig eller vårdpersonal**

Läs dessa anvisningar noga innan du använder CRYSVITA:

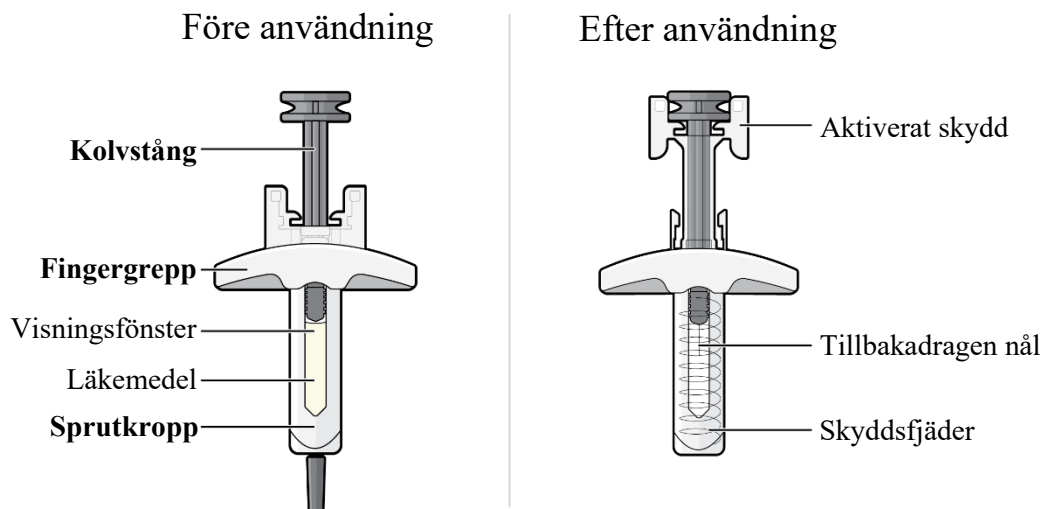
- Ge bara injektioner till dig själv eller någon annan om läkaren har sagt att du ska göra det.
- Innan du ger dig själv eller någon annan detta läkemedel måste du ha övat på injektionstekniken. Den första injektionen du ger dig själv efter behandlingsstarten eller efter en dosändring ska utföras medan en läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska (hälso- och sjukvårdspersonal) tittar på.
- Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från hälso- och sjukvårdspersonalen. Rådfråga hälso- och sjukvårdspersonalen om du är osäker.
- Läkaren kommer att skriva ut lämplig dos till dig. Dosen mäts i milligram (mg).
- Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om för dig hur mycket CRYSVITA du ska ge dig själv eller någon annan. Du kan behöva mer än en förfylld spruta för att få rätt dos.
- Om hälso- och sjukvårdspersonalen säger att du behöver mer än en injektion för att få rätt dos måste du upprepa steg 2–4 för varje injektion.
- Använd nytt material till varje injektion.
- Varje förfylld spruta är endast för engångsbruk. Använd alltid en ny förfylld spruta med CRYSVITA för varje injektion. Se steg 4 om hur du kasserar använda sprutor och annat material.
- Använd om möjligt ett annat ställe på kroppen för varje injektion.
- Om du ska ge CRYSVITA till ett litet barn kan det underlätta om det finns ytterligare en person närvarande som hjälper till.
- Använd inte CRYSVITA om du är allergisk mot något av innehållsämnen i detta läkemedel. Sluta använda CRYSVITA om du får en allergisk reaktion under eller efter injektionen och kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen direkt. Se avsnitt 2 i bipacksedeln för mer information.

CRYSVITA finns i tre olika styrkor i förfyllda sprutor: 10 mg (blå), 20 mg (röd) och 30 mg (grön). Mängden vätska i de förfyllda sprutorna varierar beroende på styrka. Sprutorna du får beror på vilken dos du har ordinerats.

Dessa anvisningar används för alla tre styrkor.



Den förfyllda CRYSVITA-sprutans olika delar visas nedan:



Steg 1. Samla ihop och kontrollera allt material som behövs

CRYSVITA ska förvaras i kylskåp före användning. När du behöver ge CRYSVITA till dig själv eller någon annan ska du ta ut läkemedlet ur kylskåpet men låta det ligga kvar i kartongen. Lägg kartongen på en ren och plan yta.

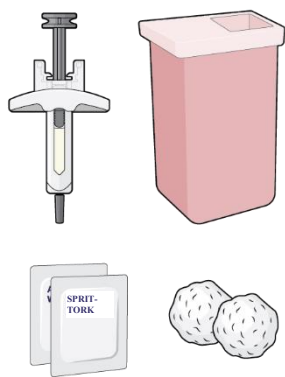
Titta på CRYSVITA-kartongerna för att kontrollera styrkan på var och en av de förfyllda sprutorna som du har fått. Kontrollera även att du har rätt antal sprutor och rätt styrkor på samtliga förfyllda sprutor för att få den dos i milligram som hälso- och sjukvårdspersonalen har ordinerat. Rådfråga hälso- och sjukvårdspersonalen om du är osäker.

Låt kartongen med de förfyllda sprutorna värmas upp till rumstemperatur i **45 minuter**. Värm **inte** den förfyllda sprutan på något annat sätt, t.ex. i varmt vatten eller mikrovågsugn. Lägg **inte** den förfyllda sprutan i direkt solljus.

Efter 45 minuter, öppna kartongen och ta ut plastbrickan. Ta försiktigt tag i sprutkroppen på den förfyllda sprutan och ta bort den från brickan.

Lyft **inte** sprutan i kolvstången eller nålskyddet.

Rör **inte** vid kolvstången och ta inte av nålskyddet förrän du är redo att använda dem.



Lägg allt du behöver på en ren och plan yta.

Till varje injektion behöver du:

- Den förfyllda sprutan med CRYSVITA
- Sprittorkar
- Behållare för vassa föremål
- Kompress eller bomullstuss

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen om du saknar något av dessa tillbehör.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om nålskyddet saknas eller inte sitter på ordentligt.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om den är sprucken eller skadad på något sätt.

Anteckna datum för administreringen, läkemedlets namn och tillverkningsnummer (som finns på förpackningen efter Lot) och förvara denna information på ett säkert ställe.

Kontrollera styrkan på etiketten på varje förfylld spruta.

Kontrollera utgångsdatum (anges efter "Utg.dat.") på etiketten på den förfyllda sprutan.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om utgångsdatumet har passerat.

Inspektera vätskan i den förfyllda sprutan. Skaka inte sprutan.

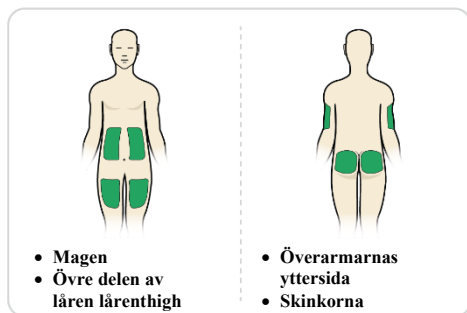
CRYSVITA-vätskan ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt gulbrun.

Observera: Det är normalt att läkemedlet har luftbubblor. Luftbubblor skadar dig inte och påverkar inte dosen.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är missfärgad, grumlig eller innehåller partiklar.

Tvätta händerna noga med tvål och vatten innan du fortsätter med steg 2.

Steg 2. Förbereda injektionsstället



Injektionen måste ges i fettlagret strax under huden. Du måste välja ett injektionsställe. Om du ska injicera dig själv är det lämpligast att använda

- magen eller övre delen av låren.

Om du ger någon annan injektionen är det lämpligast att använda

- magen, övre delen av låren, överarmarnas yttersida eller skinkorna.

Injicera **inte**

- i ett område som ömmar, är rött, har blåmärken eller hudskador
- i ett område med bristningar eller ärr (gäller även brännskador)
- direkt i ett födelsemärke, eller i området runt ett födelsemärke.



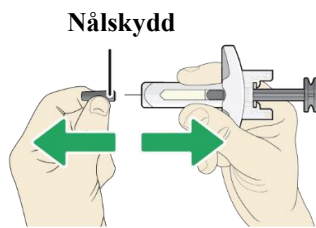
Rengör injektionsstället med en ny sprittork och låt det lufttorka.

Rör **inte** vid och blås **inte** på det rengjorda injektionsstället.

Om du ska ge mer än en injektion ska de ges på **olika ställen**. Rengör varje injektionsställe med en ny sprittork och låt huden lufttorka.

CRYSVITA ska injiceras i ren och torr hud.

Steg 3. Injicera CRYSVITA

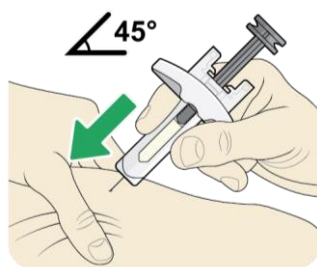


Håll **sprutkroppen** i ena handen med **nålskyddet riktat från dig**.
Dra **nålskyddet rakt ut** med den andra handen.
Vrid **inte** nålskyddet.
Kasta nålskyddet i en godkänd behållare för vassa föremål.

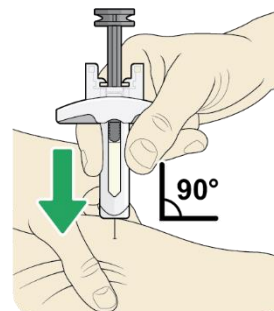
- Rör **inte** vid nålen eller kolvstången.
- Låt **inte** nålen vidröra någon yta när du har tagit av skyddet.
- Använd **inte** sprutan om du tappar den efter att ha tagit av nålskyddet, eller om nålen verkar vara skadad.



Utan att röra vid det rena injektionsstället, ta ett fast grepp om den omgivande huden mellan tummen och fingrarna och nyp ihop så att det bildas ett cirka 5 cm brett hudveck.

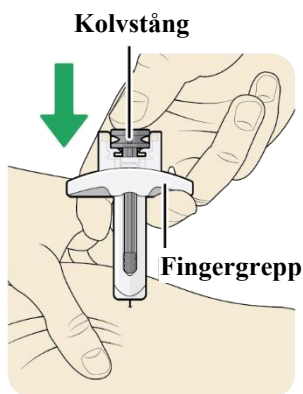


ELLER



Håll sprutan mellan tumme och pekfinger med din dominanta hand.
Nålen ska föras in i huden i **en vinkel på 45 eller 90 grader**.
Hälso- och sjukvårdspersonalen berättar vilken vinkel du ska använda.

Stick med en snabb pilkastliknande rörelse in nålen i hudvecket.
Tryck **inte** in kolven samtidigt som du för in nålen.



När nålen stuckits in får den inte flyttas runt.

Håll kvar greppet om huden.

Ta tag i **fingergreppet** med ena handen och **tryck in kolvstången långsamt och stadigt** hela vägen tills sprutan är tom.

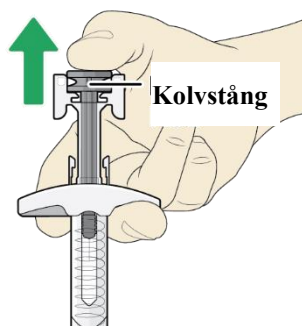
Ta **inte** ut nålen än.

När hela dosen har givits, **håll sprutan i samma injektionsvinkel** och ta bort sprutan genom att försiktigt dra den rakt ut.

Luta **inte** sprutan medan du tar ut den.

Gnid **inte** på injektionsstället.

Släpp taget om huden.



Släpp kolvstången. Stickskyddet aktiveras och täcker nålen.

För att undvika skada, sätt **inte** tillbaka nålskyddet.

Rör **inte** nålen om den sticker ut.

Om det börjar blöda, tryck på injektionsstället med en bomullstuss eller kompress i några sekunder.

Steg 4. Efter varje injektion

Lägg använda nålskydd och sprutor i behållaren för vassa föremål.

Kasta **inte** sprutor bland hushållsavfall.

När behållaren för vassa föremål börjar bli full måste du följa de riktlinjer som gäller där du bor för att beställa en ny behållare och göra av med den gamla på rätt sätt.

Påminnelse: Om du ska ge mer än en injektion ska du upprepa steg 2–4 för varje injektion. Använd nytt material till varje injektion.

Skriv upp datum och injektionsställe för alla injektioner, så att du om möjligt kan använda andra ställen för nästa injektion.