

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Durchstechflasche enthält 45,91 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Orale Phosphatpräparate und Vitamin-D-Derivate müssen 1 Woche vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden. Zu Behandlungsbeginn muss die Nüchtern-Serumphosphatkonzentration unter dem altersbezogenen Referenzbereich liegen (siehe Abschnitt 4.3).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht, und die übliche Erhaltungsdosis liegt bei 0,8 mg/kg Burosumab alle zwei Wochen. Die Höchstdosis beträgt 90 mg. Alle Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden.

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

Zur Senkung des Risikos einer ektopischen Mineralisierung wird empfohlen, einen Nüchtern-Serumphosphatwert im unteren Bereich des altersbezogenen Normalbereichs anzustreben (siehe Abschnitt 4.4).

Dosiserhöhung

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

Dosissenkung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert über dem altersbezogenen Referenzbereich, soll die nächste Dosis ausgesetzt und der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb von 4 Wochen erneut gemessen werden. Der Nüchtern-Serumphosphatwert muss unter dem altersbezogenen Referenzbereich liegen, damit die Burosumab-Behandlung mit etwa der Hälfte der vorherigen Dosis wieder aufgenommen werden kann.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient eine Dosis versäumt, sollte die Burosumab-Behandlung so bald wie möglich mit der zuvor verschriebenen Dosis wiederaufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Burosumab wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Burosumab darf bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern unter einem Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Burosumab soll in Arm, Bauch, Gesäß oder Oberschenkel injiziert werden. Die Höchstmenge des Arzneimittels pro Injektionsstelle beträgt 1,5 ml. Wenn an einem Behandlungstag eine größere Menge als 1,5 ml gegeben werden muss, sollte die Gesamtmenge des Arzneimittels auf zwei Dosen aufgeteilt und an zwei verschiedenen Injektionsstellen injiziert werden. Die Injektionsstellen sollen immer wieder gewechselt und sorgfältig auf Anzeichen für mögliche Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ektopische Mineralisierung

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

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

Hyperphosphatämie

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

Serumparathormon

Bei manchen Patienten mit XLH wurden während der Burosumab-Behandlung Anstiege des Parathormons im Serum beobachtet. Es wird dazu geraten, den Serumparathormon-Wert in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Überempfindlichkeit

Bei Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen muss Burosumab abgesetzt und eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Durchstechflasche; dies entspricht 45,91 mg/ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzिमimetischen Arzneimitteln (d. h. Wirkstoffe, welche durch Aktivierung der Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe imitieren) ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wurde nicht in klinischen Studien untersucht und kann eine Hypokalzämie potenziell verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Burosumab/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit CRYSVITA verzichtet werden soll/die Behandlung mit CRYSVITA zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

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

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

Burosumab kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Burosumab kann Schwindel auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die bei pädiatrischen Patienten während bis zu 64 Behandlungswochen gemeldet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (57 %), Kopfschmerz (54 %), Schmerz in einer Extremität (42 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Ausschlag (23 %), Zahnschmerzen (19 %), Zahnabszess (14 %), Myalgie (14 %) und Schwindel (11 %) (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt, die nach folgender Konvention definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Gemeldete Nebenwirkungen von pädiatrischen Patienten mit XLH (N=65).

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Zahnabszess
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Sehr häufig	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Zahnschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Sehr häufig	Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Sehr häufig	Erniedrigtes Vitamin D

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

An der Injektionsstelle sind lokale Reaktionen (z. B. Urtikaria, Erythem, Ausschlag, Schwellung, blaue Flecken, Schmerz, Pruritus und Hämatom im Bereich der Injektionsstelle) aufgetreten. In den pädiatrischen Studien zeigten etwa 57 % der Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle. Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, traten innerhalb von 1 Tag nach der Injektion des Arzneimittels auf, hielten etwa 1 bis 3 Tage an, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Hautreaktionen

Bei pädiatrischen Patienten waren die häufigsten potenziellen Überempfindlichkeitsreaktionen Ausschlag (22 %), Ausschlag an der Injektionsstelle (6 %) und Urtikaria (4 %). Die Ereignisse wurden im Schweregrad als leicht oder mittelschwer eingestuft.

Immunogenität

Bei einem kleinen Prozentsatz der mit Burosumab behandelten Patienten wurden gegen das Arzneimittel gerichtete Antikörper (ADA, Anti-Drug Antibodies) nachgewiesen. Diese Patienten waren jedoch bereits vor der Behandlung positiv auf ADA getestet worden. Diese Ergebnisse waren mit keinen unerwünschten Ereignissen oder mit einem Wirksamkeitsverlust verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

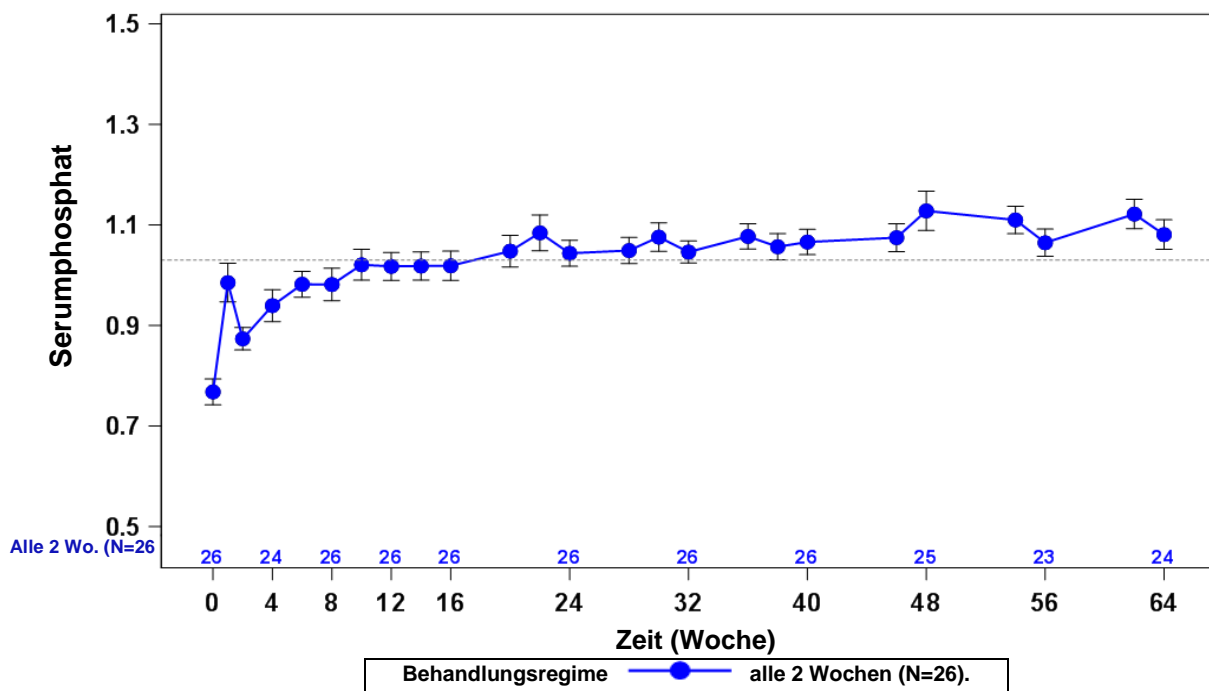
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie UX023-CL201

In der pädiatrischen Studie UX023-CL201 wurden 52 Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren (mittleres Alter 8,5 Jahre; Standardabweichung (SD) 1,87) mit XLH über 64 Wochen behandelt. Bei fast allen Patienten lagen zu Studienbeginn röntgenologische Nachweise einer Rachitis vor und sie waren zuvor über eine mittlere (SD) Zeitdauer von 7 (2,4) Jahren mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten behandelt worden. Diese konventionelle Therapie wurde 2-4 Wochen vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt. Die Burosumab-Dosis wurde an einen Zielwert für den Nüchtern-Serumphosphatwert von 1,13 bis 1,62 mmol/l angepasst. Von den 52 Patienten erhielten 26 Burosumab alle 4 Wochen. Ebenfalls 26 der 52 Patienten erhielten Burosumab alle zwei Wochen in einer Durchschnittsdosis (Min., Max.) von 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) und 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg in Woche 16, 40 bzw. 64 und bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg.

Burosumab erhöhte die Serumphosphat-Konzentration und den TmP/GFR-Quotienten (Quotient aus maximaler tubulärer Rückresorption von Phosphat und glomerulärer Filtrationsrate). Abbildung 1 zeigt die Veränderungen der Serumphosphat-Konzentration im zeitlichen Verlauf. In der Patientengruppe, die Burosumab alle 2 Wochen erhielt, erhöhte sich die mittlere (SD) Serumphosphat-Konzentration von 0,77 (0,13) mmol/l zu Studienbeginn auf 1,07 (0,13) mmol/l in Woche 40 und blieb bis Woche 64 auf einem Wert von 1,08 (0,14) mmol/l.

Abbildung 1: Serumphosphat-Konzentration (mmol/l) im zeitlichen Verlauf in der pädiatrischen Phase 2-Studie an Kindern im Alter von 5-12 Jahren, die Burosumab alle 2 Wochen erhielten



Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum

Die mittlere (SD) Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase im Serum betrug bei Ausgangswerterhebung 459 (105) E/l und sank auf 369 (76) E/l in Woche 64 (-19,6 %; $p < 0,0001$). Der Gehalt an knochenspezifischer alkalischer Phosphatase im Serum betrug 165 (52) $\mu\text{g/l}$ [Mittel (SD)] bei Ausgangswerterhebung und 115 (31) $\mu\text{g/l}$ in Woche 64 (mittlere Veränderung: -28,5 %).

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

Der Schweregrad der pädiatrischen Rachitis wurde in Studie UX023-CL201 mithilfe des RSS bestimmt. Diese Bewertungsmethode für Röntgenaufnahmen wurde ursprünglich dazu entwickelt, den Schweregrad von ernährungsbedingter Rachitis der Handgelenke und Knie danach zu beurteilen, wie stark die Ausfransung oder Becherung der Metaphyse war und inwieweit die Wachstumsfuge betroffen war. In Studie UX023-CL201 wurde der RSS anhand einer vorgegebenen Skala bewertet, die spezifische Anomalien der Handgelenke und Knie berücksichtigte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die negative Veränderung des RSS zeigt die Rückbildung der Rachitis auf dem Röntgenbild.

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

Als Ergänzung zum RSS-System für die Beurteilung des Schweregrades von Rachitis bei Kindern in Studie UX023-CL201 ist der RGI-C eine relative Bewertungsskala zum Vergleich der Rachitis vor und nach einer Behandlung mithilfe einer 7 Punkte umfassenden Ordinalskala, welche die Veränderung bei den gleichen Anomalien beurteilt, die anhand des RSS bewertet wurden. Die Punktbewertungen (Scores) reichen von -3 (schwere Verschlechterung der Rachitis) bis +3 (vollständige Heilung der Rachitis). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die positive Veränderung des RGI-C-Scores zeigt die Rückbildung der Rachitis auf dem Röntgenbild.

Tabelle 2: Ansprechen der Rachitis bei Kindern von 5-12 Jahren, die in Studie UX023-CL201 mit Burosumab behandelt wurden

Endpunkt	Dauer der Burosumab-Behandlung (Woche)	Effektgröße	
		Alle 2 Wochen (N=26)	Alle 4 Wochen (N=26)
RSS-Gesamtscore Mittelwert (SD) zu Studienbeginn Veränderung des LS Mittelwertes(SE) des Gesamtscores ^a gegenüber Baseline (ein reduzierter RSS-Score zeigt eine Besserung des Schweregrades der Rachitis)	40	1,92 (1,2) -1,06 (0,1) (p<0,0001)	1,67 (1,0) -0,73 (0,1) (p<0,0001)
	64	-1,00 (0,1) (p<0,0001)	-0,84 (0,1) (p<0,0001)
RGI-C Gesamtscore LS Mittelwert (SE) ^a (positiv weist auf Heilung hin)	40	+1,66 (0,1) (p<0,0001)	+1,47 (0,1) (p<0,0001)
	64	+1,56 (0,1) (p<0,0001)	+1,58 (0,1) (p<0,0001)

a) Schätzungen des LS Mittelwerts - und der p-Werte stammen von dem Gleichungsmodell für generalisierte Schätzungen, das den Ausgangs-RSS, Besuchstermine und Behandlungsregime sowie deren Interaktionen berücksichtigt.

Der interkondyläre Abstand bei Genu varum und der intermalleoläre Abstand beim Genu valgum zeigten keine Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 64.

Studie UX023-CL205

In der pädiatrischen Studie UX023-CL205 wurde Burosumab an 13 Kindern mit XLH im Alter von 1 bis 4 Jahren (mittleres Alter 2,9 Jahre; SD 1,1) über 40 Wochen untersucht. Bei allen Patienten lagen zu Studienbeginn röntgenologische Nachweise einer Rachitis vor und zwölf Patienten waren für eine mittlere (SD) Zeitdauer von 16,7 (14,4) Monaten mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten vorbehandelt worden. Diese konventionelle Therapie wurde 2-6 Wochen vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt. Die Patienten erhielten Burosumab in einer Dosis von 0,8 mg/kg alle zwei Wochen.

In Studie UX023-CL205 stieg die mittlere (SD) Nüchtern-Serumphosphat-Konzentration von 0,81 (0,092) mmol/l zu Studienbeginn auf 1,12 (0,158) mmol/l in Woche 40.

Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum

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

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

Nach 40 Behandlungswochen mit Burosumab besserte sich der mittlere Gesamt-RSS von 2,92 (1,367) zu Studienbeginn auf 1,19 (0,522); dies entsprach einer Veränderung des angepassten Mittelwerts (SE) gegenüber dem Ausgangswert von -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$).

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

Nach 40 Behandlungswochen mit Burosumab betrug der angepasste Mittelwert (SE) des RGI-C-Gesamtscores +2,33 (0,08) bei allen 13 Patienten ($p < 0,0001$), was eine Heilung der Rachitis belegte. Alle 13 Patienten wurden als RGI-C-Responder gemäß der Definition durch einen RGI-C-Gesamtscore $\geq + 2,0$ eingestuft.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CRYSVITA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie gewährt. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Burosumab wird von subkutanen Injektionsstellen nahezu vollständig in den Blutkreislauf resorbiert. Nach subkutaner Anwendung liegt die Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen (T_{max}) von Burosumab bei ungefähr 5-10 Tagen. Die Spitzenserumkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Burosumab im Serum ist über den Dosisbereich von 0,1-2,0 mg/kg Körpergewicht dosisproportional.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Aufgrund der Molekülgröße ist nicht zu erwarten, dass Burosumab direkt ausgeschieden wird. Die Clearance von Burosumab ist abhängig vom Körpergewicht und liegt bei schätzungsweise 0,290 l/Tag bei einem typischen Erwachsenen (70 kg) und bei 0,136 l/Tag bei einem pädiatrischen Patienten mit XLH (30 kg), wobei die entsprechende Dispositions-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Serum bei etwa 19 Tagen liegt.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei Kindern und Jugendlichen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien an Kaninchen und erwachsenen sowie juvenilen Makakenaffen zeigten dosisabhängige Anstiege von Serumphosphat und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, welche die pharmakologischen Wirkungen von Burosumab bei diesen Tierspezies bestätigten. Bei gesunden Tieren wurde nach Burosumab-Dosen, die zu Serumphosphatkonzentrationen über ca. 2,58 mmol/l bei den Tieren führten, ektopische Mineralisierungen in verschiedenen Geweben und Organen (z. B. Niere, Herz, Lunge und Aorta) und in manchen Fällen damit assoziierte Sekundärerkrankungen (z. B. Nephrokalzinose) infolge von Hyperphosphatämie beobachtet. In einem murinen XLH-Modell wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von ektopischen Mineralisierungen bei äquivalenten Serumphosphatspiegeln beobachtet, was darauf schließen lässt, dass das Risiko für Mineralisierungen in Gegenwart einer übermäßig großen Menge an FGF23 geringer ist.

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

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

In den an trächtigen Makakenaffen durchgeführten Studien zur Fortpflanzungs- und Entwicklungstoxizität wurde bei trächtigen Weibchen, die mit 30 mg/kg Burosumab behandelt worden waren, eine moderate Mineralisierung der Plazenta beobachtet, die bei Tieren mit Serumphosphat-Höchstkonzentrationen von über ca. 2,58 mmol/l auftraten. Nach Dosen von $\geq 0,3$ mg/kg, die einer Burosumab-Exposition vom $\geq 0,875$ - bis 1,39-Fachen der erwarteten klinischen Exposition entsprachen, wurden eine Verkürzung der Trächtigkeitsdauer und eine damit verbundene erhöhte Inzidenz von vorzeitigen Würfen bei trächtigen Affenweibchen beobachtet. Burosumab wurde im Serum von Feten nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass Burosumab die Plazentaschranke passiert und auf den Fetus übergeht. Es gab keine Anzeichen für teratogene Wirkungen. Bei Feten oder bei den Nachkommen wurde keine ektopische Mineralisierung beobachtet und Burosumab hatte keinen Einfluss auf das prä- und postnatale Wachstum oder die Überlebensfähigkeit der Nachkommen.

In präklinischen Studien an gesunden Tieren wurden nach der Anwendung von Burosumab in Dosen, die zu Serumphosphatkonzentrationen über 2,58 mmol/l führten, ektopische Mineralisierungen

beobachtet, die am häufigsten die Niere betrafen (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien an XLH-Patienten, die eine Behandlung mit Burosumab zur Normalisierung der Phosphatspiegel erhielten, wurden weder eine neu aufgetretene Nephrokalzinose oder eine klinisch bedeutsame Verschlechterung einer bestehenden Nephrokalzinose noch eine ektopische Mineralisierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
D-Sorbitol E420
Polysorbat 80
L-Methionin
Salzsäure, 10 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas mit Butylgummi-Stopfen und Aluminiumversiegelung.

Packungsgröße: eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Durchstechflasche vor der Anwendung nicht schütteln.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Vereinigtes Königreich
+44 (0)1896 664000
medinfo@kyowakirin.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
VEREINIGTES KÖNIGREICH

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig im
<p>1. UX023-CL201</p> <p>Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von CRYSVITA bei der Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern zwischen 5 und 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die aktualisierten Ergebnisse von Studie UX023-CL201, einer randomisierten unverblindeten Dosisfindungsstudie der Phase 2 zur Beurteilung der Pharmakodynamik und Sicherheit des Anti-FGF23-Antikörpers KRN23 bei pädiatrischen Patienten mit XLH, vorlegen.</p>	Juli 2019
<p>2. UX023-CL301</p> <p>Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von CRYSVITA bei der Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern zwischen 1 und 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Studie UX023-CL301, eine randomisierte, unverblindete Phase 3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakodynamik des Anti-FGF23-Antikörpers KRN23 im Vergleich zu oralen Phosphat-Präparaten und aktivem Vitamin D bei pädiatrischen Patienten mit XLH, durchführen und die Ergebnisse der Studie vorlegen.</p>	Juli 2019
<p>3. UX023-CL205</p> <p>Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von CRYSVITA bei der Behandlung von X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern zwischen 1 und 4 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die aktualisierten Ergebnisse von Studie UX023-CL205, einer unverblindeten Phase 2-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von KRN23 bei pädiatrischen Patienten mit XLH, vorlegen.</p>	Mai 2020

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

10 mg UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung
Burosumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol E420, Polysorbat 80, L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

10 mg DURCHSTECHFLASCHE

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

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung
Burosumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

20 mg UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung
Burosumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol E420, Polysorbat 80, L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

20 mg DURCHSTECHFLASCHE

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

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung
Burosumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

30 mg UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung
Burosumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, D-Sorbitol E420, Polysorbat 80, L-Methionin, Salzsäure 10 %, und Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1262/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

30 mg DURCHSTECHFLASCHE

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

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung
Burosumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Burosumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist CRYSVITA und wofür wird es angewendet?

Was ist CRYSVITA?

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

Wofür wird CRYSVITA angewendet?

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH). Es wird bei Kindern ab 1 Jahr und bei Jugendlichen in der Wachstumsphase angewendet.

Was ist eine X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)?

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

- Menschen mit XLH haben erhöhte Spiegel eines Hormons, das als Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bezeichnet wird.
- FGF23 senkt die Phosphatmenge im Blut.
- Der niedrige Phosphatspiegel kann dazu führen, dass die Knochen nicht richtig wachsen und nicht hart genug werden.

Wie wirkt CRYSVITA?

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

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

CRYSVITA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Burosumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Phosphat- oder Vitamin-D-Ergänzungsmittel einnehmen.
- wenn Sie bereits einen hohen Phosphatspiegel im Blut haben („Hyperphosphatämie“).
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung oder an Nierenversagen leiden.

Allergische Reaktionen

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

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

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Hautreaktionen

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

Untersuchungen und Kontrollen

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

Kinder unter 1 Jahr

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

Anwendung von CRYSVITA zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

- Phosphat- oder Vitamin-D-Ergänzungsmittel.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CRYSVITA einnehmen, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden:

- Arzneimittel, die genauso im Körper wirken wie Kalzium (so genannte „Kalziummimetika“). Wenn diese Arzneimittel gemeinsam angewendet werden, können sie den Kalziumspiegel im Blut senken.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

CRYSVITA wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit CRYSVITA eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

Es ist nicht bekannt, ob CRYSVITA in die Muttermilch übergeht und ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit, Radfahren und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist möglich, dass CRYSVITA zu Schwindel führt, und dies kann Ihre Fähigkeit, Fahrrad oder Auto zu fahren oder Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Wenn Sie denken, dass Sie betroffen sind, fahren Sie nicht Fahrrad oder Auto und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

CRYSVITA enthält Sorbitol.

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Durchstechflasche; dies entspricht 45,91 mg/ml.

3. Wie ist CRYSVITA anzuwenden?

CRYSVITA wird Ihnen von einem Arzt oder einer geschulten medizinischen Fachkraft als Injektion unter die Haut in den Arm, Bauch, das Gesäß oder den Oberschenkel gegeben.

Wie viel CRYSVITA werden Sie erhalten?

Die Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt wird die für Sie richtige Dosis festlegen. CRYSVITA wird Ihnen alle zwei Wochen injiziert.

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

Die Höchstdosis, die Sie erhalten werden, beträgt 90 mg.

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

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

Wenn Sie die Anwendung einer Dosis CRYSVITA versäumt haben

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Nebenwirkungen (sehr häufig – kann mehr als 1 von 10 behandelten Kindern betreffen)

- Zahnabszess (Infektion)
- Kopfschmerz

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist CRYSVITA aufzubewahren?

Bewahren Sie CRYSVITA für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen CRYSVITA nach dem auf dem Umkarton bzw. auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

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

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CRYSVITA enthält

Der Wirkstoff ist Burosumab. Eine Durchstechflasche enthält entweder 10, 20 oder 30 mg Burosumab. Die sonstigen Bestandteile sind L-Histidin, D-Sorbitol E420, Polysorbat 80, L-Methionin, Salzsäure 10%, und Wasser für Injektionszwecke. (Siehe Abschnitt 2 „CRYSVITA enthält Sorbitol“ für mehr Informationen.)

Wie CRYSVITA aussieht und Inhalt der Packung

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

Pharmazeutischer Unternehmer

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Vereinigtes Königreich
medinfo@kyowakirin.com

Hersteller

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Morpeth
NE61 3YA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

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

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.