

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning

CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning

CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 10 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 20 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 30 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 45,91 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar til lett opaliserende, fargeløs til lys gulbrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

CRYSVITA er indisert til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn og ungdom i alderen 1 til 17 år med radiografisk verifisert bensykdom, og hos voksne.

CRYSVITA er indisert til behandling av FGF23-relatert hypofosfatemi ved tumorindusert osteomalasi forbundet med fosfataturiske mesenkymale svulster som ikke kan fjernes kirurgisk eller lokaliseres, hos barn og ungdom i alderen 1 til 17 år og hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

X-bundet hypofosfatemi (XLH)

Dosering hos barn og ungdom med XLH i alderen 1 til 17 år

Den anbefalte startdosen hos barn og ungdom i alderen 1 til 17 år er 0,8 mg/kg kroppsvekt gitt annenhver uke. Doser skal avrundes til nærmeste 10 mg. Maksimaldosen er 90 mg.

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

Doseøkning

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

Dosereduksjon

Dersom fastende serumfosfat er over referanseområdet for alderen, skal neste dose utsettes og fastende serumfosfat måles på nytt innen 2 uker. Pasienten skal ha fastende serumfosfat under referanseområdet for alderen for å starte igjen med burosumab i halvparten av forrige dose, avrundet som beskrevet ovenfor.

Dosekonvertering ved fylte 18 år

Barn og ungdom i alderen 1 til 17 år skal behandles i henhold til doseringsveiledningen beskrevet ovenfor. Når pasienten fyller 18 år skal pasienten konvertere til voksen dose og doseringsregimet beskrevet nedenfor.

Dosering hos voksne med XLH

Den anbefalte startdosen hos voksne er 1,0 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg opp til en maksimaldose på 90 mg, gitt hver 4. uke.

Etter oppstart av behandling med burosumab, skal fastende serumfosfat måles annenhver uke den første behandlingsmåned, hver 4. uke de følgende 2 månedene og deretter ved behov. Fastende serumfosfat skal måles 2 uker etter forrige dose med burosumab. Dersom serumfosfat er innenfor normalområdet, skal samme dose opprettholdes.

Dosereduksjon

Dersom serumfosfat er over øvre grense for normalområdet, skal neste dose utsettes og serumfosfatnivået måles på nytt innen 2 uker. Pasienten skal ha serumfosfat under normalområdet før ny oppstart med burosumab. Så snart serumfosfat er under normalområdet, kan behandling startes igjen med halvparten av startdosen opp til en maksimaldose på 40 mg hver 4. uke. Serumfosfat skal måles på nytt 2 uker etter en doseendring.

Tumorindusert osteomalasi (TIO)

Doseringen hos barn og ungdom med TIO i alderen 1 til 17 år har blitt fastslått ut fra farmakokinetiske modeller og simuleringer (se pkt. 5.2).

Dosering hos barn med TIO i alderen 1 til 12 år

Den anbefalte startdosen hos barn i alderen 1 til 12 år er 0,4 mg/kg kroppsvekt gitt hver 2. uke. Doser skal avrundes til nærmeste 10 mg. Maksimaldosen er 90 mg.

Doseøkning

Dersom serumfosfat er under referanseområdet for alderen, kan dosen økes trinnvis. Dosen bør økes innledningsvis med 0,6 mg/kg, med påfølgende økninger avhengig av pasientens respons på behandlingen, på 0,5 mg/kg (opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg), avrundet som beskrevet ovenfor, opptil en maksimaldose på 90 mg, gitt hver 2. uke. Fastende serumfosfat skal måles 2 uker etter dosejustering. Burosumab skal ikke justeres hyppigere enn hver 4. uke.

Dosering hos ungdom med TIO i alderen 13 til 17 år

Den anbefalte startdosen hos ungdom i alderen 13 til 17 år er 0,3 mg/kg kroppsvekt gitt hver 2. uke. Doser skal avrundes til nærmeste 10 mg. Maksimaldosen er 180 mg.

Doseøkning

Dersom serumfosfat er under referanseområdet for alderen, kan dosen økes trinnvis. Dosen bør økes innledningsvis med 0,3 mg/kg, med påfølgende økninger på 0,2 til 0,5 mg/kg (doseøkning avhengig av pasientens serumfosfatrespons på behandlingen), avrundet som beskrevet ovenfor, opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg (maksimaldose 180 mg), gitt hver 2. uke. Fastende serumfosfat skal måles 2 uker etter dosejustering. Burosumab skal ikke justeres hyppigere enn hver 4. uke.

Dosering hos barn og ungdom med TIO i alderen 1 til 17 år

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

Dosereduksjon

Dersom serumfosfat er over referanseområdet for alderen, skal neste dose utsettes og serumfosfatnivået måles på nytt innen 2 uker. Så snart serumfosfat er under referanseområdet for alderen, kan behandling startes igjen med halvparten av forrige dose, avrundet som beskrevet ovenfor. Fastende serumfosfatnivå skal måles 2 uker etter en dosejustering. Dersom nivået forblir under referanseområdet for alderen etter at doseringen gjenopptas, kan dosen justeres ytterligere.

Dosekonvertering ved fylte 18 år

Når pasienten fyller 18 år skal pasienten konvertere til voksen dose og doseringsregimet beskrevet nedenfor.

Dosering hos voksne med TIO

Den anbefalte startdosen hos voksne er 0,3 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg, gitt hver 4. uke.

Etter oppstart av behandling med burosumab, skal fastende serumfosfat måles 2 uker etter hver dose de første 3 behandlingsmånedene og deretter ved behov. Dersom serumfosfat er innenfor referanseområdet, skal samme dose opprettholdes.

Doseøkning

Dersom serumfosfat er under referanseområdet, kan dosen økes trinnvis. Dosen bør økes innledningsvis med 0,3 mg/kg, med påfølgende økninger på 0,2 til 0,5 mg/kg (dose avhengig av pasientens respons

på behandlingen), opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg (maksimaldose 180 mg), gitt hver 4. uke. Fastende serumfosfat skal måles 2 uker etter dosejustering.

Hos pasienter hvor serumfosfat forblir under referanseområdet, til tross for at maksimaldosen gis hver 4. uke, kan forrige dose deles og gis hver 2. uke, med trinnvise økninger etter behov, som beskrevet ovenfor, opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg hver 2. uke (maksimaldose 180 mg).

Dosereduksjon

Dersom serumfosfat er over referanseområdet, skal neste dose utsettes og serumfosfatnivået måles på nytt innen 2 uker. Pasienten skal ha serumfosfat under referanseområdet før ny oppstart med burosumab. Så snart serumfosfat er under referanseområdet, kan behandling startes igjen med ca. halvparten av forrige dose, gitt hver 4. uke. Serumfosfat skal måles på nytt 2 uker etter en doseendring.

Dersom nivået forblir under referanseområdet etter at doseringen gjenopptas, kan dosen justeres ytterligere.

Doseavbrudd hos pediatriske og voksne pasienter med TIO

Dersom en pasient gjennomgår behandling av underliggende svulst (dvs. kirurgisk fjerning eller strålebehandling) skal burosumabbehandling avbrytes.

Etter fullført behandling av underliggende svulst skal serumfosfat måles på nytt før behandling med burosumab startes igjen. Burosumabbehandling skal gjenopptas med pasientens opprinnelige startdose dersom serumfosfatnivået forblir under nedre ende av normalreferanseområdet. Den anbefalte dosejusteringen beskrevet ovenfor skal følges for å opprettholde serumfosfatnivået innenfor normalreferanseområdet for alderen.

Hos alle pasienter med TIO skal behandlingen seponeres dersom behandlende lege anser at ingen relevant bedring i biokjemiske eller kliniske markører for respons observeres, til tross for at maksimaldosen gis.

Alle pasienter

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

Uteglemt dose

Behandlingen kan gis inntil 3 dager før eller etter planlagt behandlingsdato, dersom det er nødvendig av praktiske årsaker. Dersom en pasient glemmer en dose, skal burosumab gjenopptas så snart som mulig i foreskrevet dose.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

X-bundet hypofosfatemi (XLH)

Sikkerhet og effekt av burosumab hos pediatriske pasienter med XLH under ett år har ikke blitt fastslått i kliniske studier.

Tumorindusert osteomalasi (TIO)

Sikkerhet og effekt av burosumab hos pediatriske pasienter med TIO har ikke blitt fastslått i kliniske studier.

Eldre

Det foreligger begrensede data for pasienter over 65 år.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

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

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

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

For enkelte pasienter kan det være hensiktsmessig at legemidlet administreres av pasienten selv eller av en omsorgsperson. Straks det ikke forventes umiddelbare doseendringer, kan administrering foretas av en person som har fått opplæring i injeksjonsteknikker. Den første egenadministrerte dosen etter oppstart med legemidlet eller etter doseendring skal foretas under tilsyn av helsepersonell. Klinisk overvåking av pasienten, inkludert overvåking av fosfatnivået, må fortsette som beskrevet nedenfor. En detaljert "Bruksanvisning" beregnet på pasienten finnes på slutten av pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres tydelig i pasientjournalen.

Ektopisk mineralisering

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

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

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

Hyperfosfatemi

Fastende serumfosfatnivå bør overvåkes på grunn av risiko for hyperfosfatemi. For å redusere risikoen for ektopisk mineralisering, anbefales det at fastende serumfosfat tilpasses i nedre ende av

normalreferanseområdet for alderen. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Regelmessig måling av postprandialt serumfosfat anbefales.

For å forebygge hyperfosfatemi skal behandling med burosumab avbrytes hos pasienter med tumorindusert osteomalasi som gjennomgår behandling av underliggende svulst. Burosumabbehandling skal gjenopptas kun dersom pasientens serumfosfatnivå forblir under nedre ende av normalreferanseområdet (se pkt. 4.2).

Parathormon i serum

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

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Overfølsomhet

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

Hjelpestoff med kjent effekt

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Amming

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

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste (> 10 %) legemiddelbivirkningene rapportert hos pediatriske pasienter med XLH i kliniske studier basert på fullførte langtidsstudier opptil en maksimal burosumabeksponering på 214 uker (med variabel eksponering på tvers av sikkerhetspopulasjonen), var: hoste (55 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (54 %), pyreksi (50 %), hodepine (48 %), oppkast (46 %), smerter i ekstremiteter (42 %), tannabscess (40 %), vitamin D-reduksjon (28 %), diaré (27 %), kvalme (21 %), utslett (20 %), forstoppelse (12 %) og tannråte (11 %).

De vanligste (> 10 %) legemiddelbivirkningene rapportert i kliniske studier hos voksne pasienter med XLH eller voksne pasienter med TIO, basert på fullførte langtidsstudier opptil en maksimal burosumabeksponering på 300 uker (med variabel eksponering på tvers av sikkerhetspopulasjonen), var: ryggsmarter (30 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (29 %), hodepine (28 %), tanninfeksjon (28 %), vitamin D-reduksjon (28 %), muskelspasmer (18 %), rastløse ben-syndrom (16 %), svimmelhet (16 %) og forstoppelse (13 %), (se pkt. 4.4 og "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor).

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er listet opp i tabell 1 (XLH, pediatriske pasienter) og tabell 2 (XLH og TIO voksne pasienter).

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

Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos pediatrike pasienter i alderen 1 til 17 år med XLH, observert i kliniske studier (N = 120) og etter markedsføring

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

¹Tannabscess omfatter: *Tannabscess, tanninfeksjon og tannverk*

²Hoste omfatter: *Hoste og produktiv hoste*

³Svimmelhet omfatter: *Svimmelhet og svimmelhet ved anstrengelse*

⁴Utslett omfatter: *Utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, kløende utslett, makulopapulært utslett og pustulært utslett*

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

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

⁷Økt blodnivå av fosfor omfatter: *Økt blodnivå av fosfor og hyperfosfatemi*

En oversikt over bivirkninger observert i kliniske studier hos voksne pasienter er presentert i tabell 2.

Tabell 2: Bivirkninger observert i kliniske studier hos voksne (N = 203) med XLH (N = 176) eller TIO (N = 27)

MedDRA organklasser	Frekvenskategori	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Tanninfeksjon ¹
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine ²
	Svært vanlige	Svimmelhet
	Svært vanlige	Rastløse ben-syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett ³
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Ryggsmerter
	Svært vanlige	Muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet ⁴
Undersøkelser	Svært vanlige	Vitamin D-reduksjon ⁵
	Vanlige	Økt blodnivå av fosfor ⁶

¹Tanninfeksjon omfatter: *Tannabscess, tanninfeksjon og tannverk*

²Hodepine omfatter: *Hodepine og hodeplager*

³Utslett omfatter: *Utslett, papulært utslett og erytematøst utslett*

⁴Reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter: *Reaksjon på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet, misfarging på injeksjonsstedet, ubehag på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, flekk på injeksjonsstedet, urtikaria på injeksjonsstedet, overfølsomhet på injeksjonsstedet og inflammasjon på injeksjonsstedet*

⁵Vitamin D-reduksjon omfatter: *Vitamin D-mangel, redusert 25-hydroksykolekalsiferol i blodet og vitamin D-reduksjon*

⁶Økt blodnivå av fosfor omfatter: *Økt blodnivå av fosfor og hyperfosfatemi*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Pediatriske pasienter med XLH:

Lokale reaksjoner (f.eks. urtikaria, erytem, utslett, hevelse, blåmerker, smerter, kløe og hematom på injeksjonsstedet) har forekommet på injeksjonsstedet. I de pediatriske studiene fikk ca. 54 % av pasientene en reaksjon på injeksjonsstedet, basert på data fra kliniske studier. Reaksjonene på injeksjonsstedet var vanligvis av mild alvorlighetsgrad, oppsto innen 1 døgn etter administrering av legemidlet, varte i de fleste tilfeller 1 til 3 døgn, krevde ingen behandling og gikk over i nesten alle tilfeller.

Voksne pasienter med XLH eller TIO:

Reaksjonene på injeksjonsstedet var vanligvis av mild alvorlighetsgrad, krevde ingen behandling og gikk over i nesten alle tilfeller.

Hos pasienter med XLH, i den placebokontrollerte behandlingsperioden i studie UX023-CL303, var frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet 12 % i både burosomab- og placebobehandlingsgruppene (reaksjon, erytem, utslett, blåmerker, smerter, kløe og hematom på injeksjonsstedet).

Hos pasienter med TIO var frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet basert på data fra fullførte kliniske langtidsstudier 22 % (reaksjon, smerter og hevelse på injeksjonsstedet).

Overfølsomhet

Pediatriske pasienter med XLH:

Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks.: reaksjoner på injeksjonsstedet, utslett, urtikaria, hevelse i ansiktet, dermatitt osv.) ble rapportert hos 39 % av pediatriske pasienter, basert på data fra kliniske studier. Alle rapporterte reaksjoner var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Voksne pasienter med XLH eller TIO:

Overfølsomhetsreaksjoner var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Hos pasienter med XLH, i den placebokontrollerte behandlingsperioden i studie UX023-CL303, var insidensen av mulige overfølsomhetsreaksjoner lik (6 %) hos voksne behandlet med burosomab og placebo.

Hos pasienter med TIO var frekvensen av overfølsomhetsreaksjoner (utslett, legemiddelutslett og overfølsomhet) basert på data fra fullførte kliniske langtidsstudier 30 %.

Vitamin D-reduksjon

Pediatriske pasienter med XLH:

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

Hyperfosfatemi

Voksne pasienter med XLH eller TIO:

Hos pasienter med XLH, i den placebokontrollerte behandlingsperioden i studie UX023-CL303, i burosumabgruppen, hadde 9 forsøkspersoner (13,2 %) høyt serumfosfat minst én gang, og 5 av disse 9 trengte protokollspesifisert(e) dosereduksjon(er). Etter oppstart med burosumab i den åpne perioden med fortsatt behandling, hadde 8 forsøkspersoner (12,1 %) i placebo→burosumabgruppen høyt serumfosfatnivå. Fire av disse 8 forsøkspersonene trengte protokollspesifisert(e) dosereduksjon(er). Dosen for alle pasienter som oppfylte de protokollspesifiserte kriteriene ble redusert med 50 %. Én pasient (1 %) trengte en andre dosereduksjon grunnet vedvarende hyperfosfatemi.

Hos pasienter med TIO, basert på data fra fullførte kliniske langtidsstudier, opplevde 11 % av pasientene tilfeller av hyperfosfatemi, som ble håndtert ved dosereduksjon.

Rastløse ben-syndrom

Voksne pasienter med XLH eller TIO:

Hos pasienter med XLH, i den placebokontrollerte behandlingsperioden i studie UX023-CL303, hadde ca. 12 % i burosumabbehandlingsgruppen og 8 % i placebogruppen en forverring av baseline rastløse ben-syndrom eller ny forekomst av rastløse ben-syndrom av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Hos pasienter med TIO, basert på data fra fullførte kliniske langtidsstudier, opplevde 11 % av pasientene tilfeller av rastløse ben-syndrom av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Immunogenitet

Pediatrike pasienter med XLH:

Total insidens av antistoffer mot legemidlet (ADA) burosumab hos pediatrike pasienter som fikk burosumab var 10 % basert på data fra kliniske studier. Insidensen av nøytraliserende ADA hos pediatrike pasienter var 3 %. Ingen bivirkninger, tap av effekt eller endringer i den farmakokinetiske profilen til burosumab var forbundet med disse funnene.

Voksne pasienter med XLH eller TIO:

Insidensen av pasienter som testet positivt for ADA mot burosumab i kliniske studier hos voksne med XLH eller TIO, basert på data fra fullførte kliniske langtidsstudier, var 15 %. Ingen av disse pasientene utviklet nøytraliserende ADA. Ingen bivirkninger, tap av effekt eller endringer i den farmakokinetiske profilen til burosumab var forbundet med disse funnene.

Bivirkninger hos pediatrike pasienter med TIO

Ingen data er tilgjengelige hos pediatrike pasienter med TIO (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering av burosumab. Burosumab har blitt administrert i pediatrike kliniske studier av XLH uten dosebegrensende toksisitet ved bruk av doser opptil 2,0 mg/kg kroppsvekt med en maksimal dose på 90 mg annenhver uke. I kliniske studier av XLH hos voksne har ingen dosebegrensende toksisitet blitt observert ved bruk av doser opptil 1,0 mg/kg eller en maksimal totaldose på 128 mg hver 4. uke. I kliniske studier av TIO hos voksne har ingen dosebegrensende toksisitet blitt observert ved bruk av doser opptil 2,0 mg/kg eller en maksimal totaldose på 184 mg hver 4. uke.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt hos pediatriske pasienter med XLH

Studie UX023-CL301

I pediatrisk studie UX023-CL301 ble 61 pasienter i alderen 1 til 12 år (56 % jenter, 44 % gutter, alder ved første dose, gjennomsnitt (SD): 6,3 (3,31) år) randomisert til burosumab (n = 29) eller aktiv kontroll (n = 32, oralt fosfat og aktivt vitamin D). Ved inklusjon i studien skulle alle pasientene ha hatt minimum 6 måneders behandling med oralt fosfat og aktivt vitamin D. Alle pasientene hadde radiografisk verifisert bensyktom som følge av XLH (*Rickets severity score*, alvorlighetsgrad av rakitt, ≥ 2). Behandling med burosumab ble startet i en dose på 0,8 mg/kg hver 2. uke og økt til 1,2 mg/kg ved utilstrekkelig respons, målt som fastende serumfosfat. Pasientene som ble randomisert til aktiv kontrollgruppe fikk gjentatte daglige doser med oralt fosfat og aktivt vitamin D.

Det primære effektendepunktet var endring i alvorlighetsgrad av rakitt i uke 40, målt som RGI-C (*Radiographic Global Impression of change*, radiografisk totalinntrykk av endring)-skår, sammenlignet mellom gruppene med burosumab og aktiv kontroll.

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

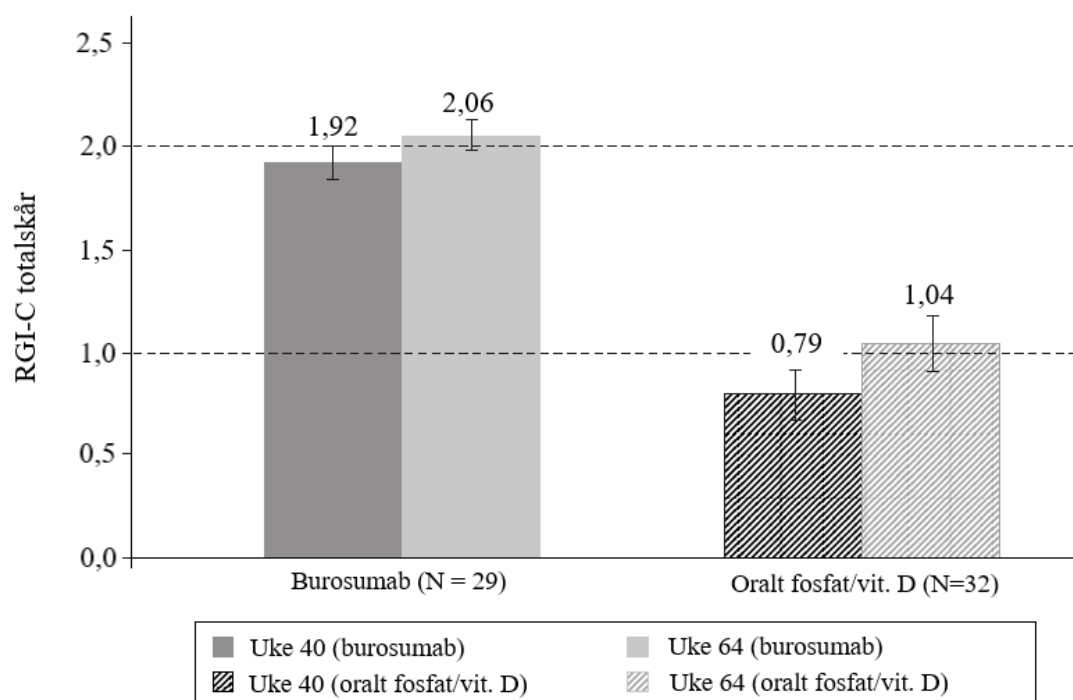
Alvorlighetsgraden av pediatrisk rakitt ble målt ved hjelp av RSS, en radiografisk skåringsmetode basert på grad av metafyseslitasje, konkavitet og andel av vekstplaten som er affisert. I studie UX023-CL301 ble RSS skåret ved hjelp av en forhåndsdefinert skala for spesifikke avvik i håndledd og knær.

Alle pasientene (n = 61) fullførte den randomiserte behandlingsperioden på 64 uker. Ingen pasienter hadde dosereduksjoner og 8 (28 %) av pasientene behandlet med burosumab fikk doseøkning til 1,2 mg/kg. Til sammen 51 pasienter gikk over i behandlingens forlengelsesperiode, hvorav 26 pasienter i aktiv kontroll→burosumab-gruppen og 25 pasienter i burosumab→burosumab-gruppen, og ble behandlet med burosumab i opptil 124 uker.

Primære effektresultater

Det ble sett større tilheling av rakitt i uke 40 ved behandling med burosumab sammenlignet med aktiv kontroll, og denne effekten vedvarte til uke 64, som vist i figur 1. Disse resultatene vedvarte til uke 88 (n = 21).

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



Uke 40 (primæranalyse)

LS gjennomsnittsforskjell: 1,14 (95 % KI: 0,83, 1,45),
 $p < 0,0001$, ANCOVA-modell

Uke 64

LS gjennomsnittsforskjell: +1,02 (95 % KI: +0,72, +1,33),
 $p < 0,0001$, GEE-modell

Sekundære effektresultater

Viktige sekundære effektendepunktresultater for uke 40 og 64 er presentert i tabell 3. Disse resultatene vedvarte til uke 88 (n = 21).

Tabell 3 Sekundære effektendepunktresultater

Endepunkt	Uke	Aktiv kontroll LS gjennomsnitt (SE)	Burosumab LS gjennomsnitt (SE)	Forskjell (burosumab – aktiv kontroll)
Deformitet i nedre ekstremitet, vurdert ved RGI-C (GEE-modell)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95 % KI: 0,07, 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95 % KI: +0,57, +1,37] p < 0,0001
Høyde, Z-skår	Baseline	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95 % KI: 0,01, 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95 % KI: 0,00, 0,29] p = 0,0490
Alvorlighetsgrad av rakitt, RSS totalskår	Baseline	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95 % KI: - 1,74, -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95 % KI: - 1,59, -0,83] p < 0,0001
Serum ALP (E/l)	Baseline	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95 % KI: - 138, -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95 % KI: - 192, -102] p < 0,0001
Seks minutters gangtest (m)	Baseline	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95 % KI: - 0,3, 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95 % KI: 2, 89]; p = 0,0399

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

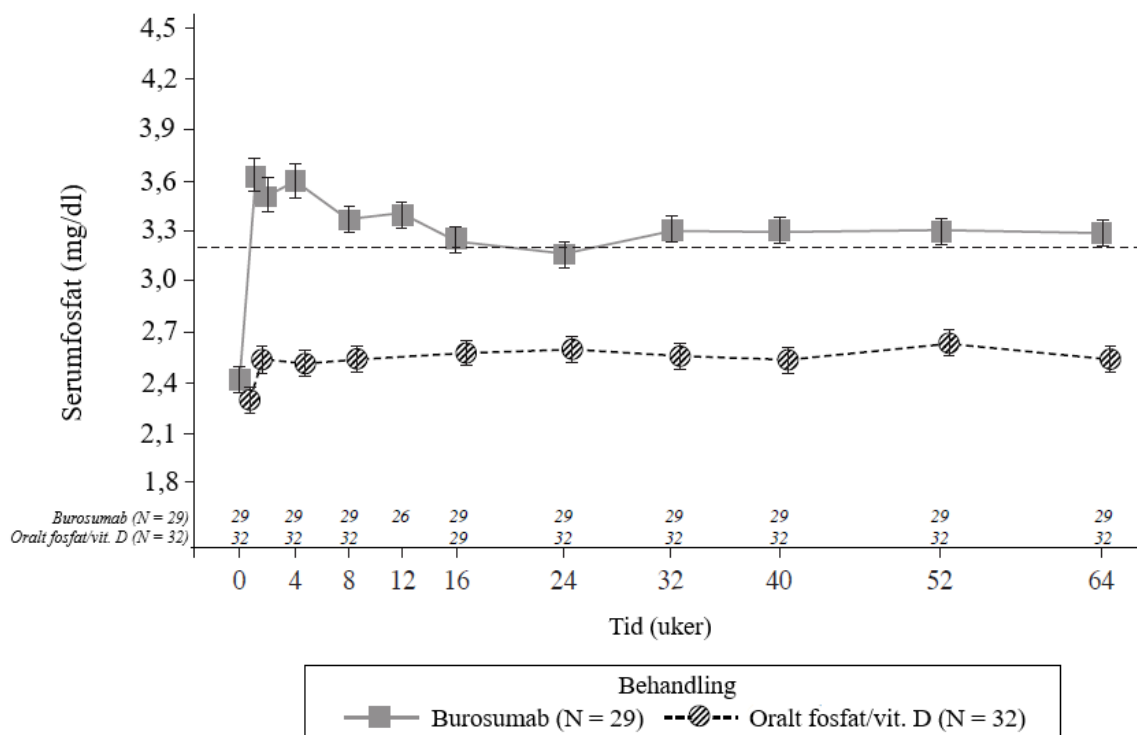
b: endring fra baseline til uke 64 fra GEE-modell.

Serumfosfat

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

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

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



I behandlingens forlengelsesperiode (uke 66 til uke 140) med forlenget burosumabbehandling i begge grupper (burosumab $\rightarrow$ burosumab ($n = 25$) og aktiv kontroll $\rightarrow$ burosumab ($n = 26$)) vedvarte resultatene.

Studie UX023-CL201

I pediatrik studie UX023-CL201 ble 52 pediatriske pasienter i alderen 5 til 12 år (gjennomsnitt 8,5 år, SD 1,87) med XLH behandlet i en innledende periode på 64 uker og dosert enten annenhver uke (Q2W) eller hver fjerde uke (Q4W). Dette ble etterfulgt av to forlengelsesperioder med dosering Q2W for alle pasienter; den første perioden opptil 96 uker (til sammen 160 uker) og en ytterligere periode på 56 uker for sikkerhetsanalyse.

Nesten alle pasienter hadde radiografisk verifisert rakitt ved baseline og hadde tidligere fått oralt fosfat og vitamin D-analoger med en gjennomsnittlig (SD) varighet på 7 (2,4) år. Denne konvensjonelle behandlingen ble seponert 2-4 uker før oppstart med burosumab. Burosumabdosen ble justert for å oppnå en fastende serumkonsentrasjon av fosfat på 3,50 til 5,02 mg/dl (1,13 til 1,62 mmol/l). I de første 64 ukene fikk 26 av 52 pasienter burosumab Q4W. Tjueseks av 52 pasienter fikk burosumab Q2W i en gjennomsnittlig dose (min., maks.) på henholdsvis 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) og 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg i uke 16, 40 og 64, og opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg.

Burosumab økte serumfosfatkonsentrasjonen og økte TmP/GFR. I Q2W-gruppen økte gjennomsnittlig (SD) serumfosfatkonsentrasjon fra 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) ved baseline til 3,3

(0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) i uke 40, som ble opprettholdt til uke 64 på 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). De økte nivåene av serumfosfat vedvarte til uke 160 (n = 52).

Aktivitet av alkalisk fosfatase

Gjennomsnittlig (SD) total serumaktivitet av alkalisk fosfatase (ALP) var 459 (105) E/l ved baseline og falt til 369 (76) E/l i uke 64 (-19,6 %, $p < 0,0001$); reduksjonen var tilsvarende for de to dosegruppene. Samlet sett vedvarte reduksjonen i serumnivåer av ALP fram til uke 160.

Seruminnhold av alkalisk fosfatase fra skjelett (BALP) var 165 (52) mikrog/l [gjennomsnitt (SD)] ved baseline og 115 (31) mikrog/l i uke 64 (gjennomsnittlig endring: -28,5 %); reduksjonen var tilsvarende i de to dosegruppene. Samlet sett vedvarte reduksjonen i serumnivåer av BALP fram til uke 160.

I studie UX023-CL201 ble alvorlighetsgraden av pediatrik rakitt målt ved hjelp av RSS, som beskrevet ovenfor, og ble skåret ved hjelp av en forhåndsdefinert skala for spesifikke avvik i håndledd og knær. Som et supplement til RSS-vurderingen ble RGI-C-skalaen brukt. Resultatene er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Rakittrespons hos barn 5-12 år som fikk burosumab i studie UX023-CL201

Endepunkt	Varighet av burosumab (uker)	Effektstørrelse	
		Q2W (N = 26)	Q4W (N = 26)
RSS totalskår			
Baseline gjennomsnitt (SD)		1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
LS gjennomsnittsendring (SE) fra baseline i totalskår ^a (redusert RSS-skår indikerer forbedring i alvorlighetsgrad av rakitt)	40	-1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	-0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
	64	-1,00 (0,1) ($p < 0,0001$)	-0,84 (0,1) ($p < 0,0001$)
RGI-C totalskår			
LS gjennomsnittsskår (SE) ^a (positiv indikerer tilheling)	40	+1,66 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,47 (0,1) ($p < 0,0001$)
	64	+1,56 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,58 (0,1) ($p < 0,0001$)

a) Estimaterne for LS gjennomsnitt og p-verdier er fra "the generalized estimation equation model" som tar hensyn til baseline RSS, besøk og regimer og dens interaksjon.

Studie UX023-CL205

I pediatrik studie UX023-CL205 ble burosumab evaluert hos 13 XLH-pasienter i alderen 1 til 4 år (gjennomsnitt 2,9 år, SD 1,1) i en behandlingsperiode på 64 uker. Tolv pasienter fortsatte å få burosumab i ytterligere 96 uker i forlengelsesperioden, i en maksimal varighet på 160 uker. Alle pasienter hadde radiografisk verifisert rakitt ved baseline, og 12 pasienter hadde fått oralt fosfat og vitamin D-analoger med en gjennomsnittlig (SD) varighet på 16,7 (14,4) måneder. Denne konvensjonelle behandlingen ble seponert 2-6 uker før oppstart med burosumab. Pasienter fikk burosumab i en dose på 0,8 mg/kg annenhver uke.

Gjennomsnittlig (SD) fastende serumfosfatkonsentrasjon økte fra 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) ved baseline til 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) i uke 40 og økningene i nivåer vedvarte til uke 160.

Serumaktivitet av alkalisk fosfatase

Gjennomsnittlig (SD) total serumaktivitet av alkalisk fosfatase var 549 (193,8) E/l ved baseline og falt til 335 (87,6) E/l i uke 40 (gjennomsnittsendring: -36,3 %). Redusert total serumaktivitet av alkalisk fosfatase vedvarte med langvarig behandling til uke 160.

Alvorlighetsgrad av rakitt (RSS)

Gjennomsnittlig RSS ble forbedret fra 2,92 (1,367) ved baseline til 1,19 (0,522) i uke 40, tilsvarende en endring fra baseline i LS gjennomsnittsendring (SE) på -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). RSS vedvarte til uke 64, 112 og 160.

Radiografisk totalinntrykk av endring (RGI-C)

Etter 40 ukers behandling med burosumab var LS gjennomsnitt (SE) RGI-C totalskår +2,21 (0,071) hos alle 13 pasienter ($p < 0,0001$), som viser tilheling av rakitt. Alle 13 pasienter ble ansett som RGI-C-respondere definert ved RGI-C totalskår $\geq +2,0$. RGI-C-totalskåren vedvarte til uke 64, 112 og 160.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med burosumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av X-bundet hypofosfatemi. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

Klinisk effekt hos voksne med XLH

Studie UX023-CL303

Studie UX023-CL303 er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 134 voksne XLH-pasienter. Studien består av en 24 ukers placebokontrollert behandlingsfase etterfulgt av en 24 ukers åpen periode hvor alle pasienter fikk burosumab. Oralt fosfat og aktivt vitamin D-analoger var ikke tillatt i studien. Burosumab ble administrert i en dose på 1 mg/kg hver 4. uke. Studiens primære endepunkt var normalisering av serumfosfat i den dobbeltblindede 24 ukersperioden. Viktige sekundære endepunkter omfattet verste smerte målt med BPI (*Brief Pain Inventory*)-skalaen og stivhet og fysisk funksjon målt med WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*)-indeksen. Forskningsrelaterte endepunkter omfattet fraktur- og pseudofrakturtilheling, entesopati, 6 minutters gangtest, BPI-smerteinterferens, BFI (*Brief Fatigue Inventory*) verste fatigue og BFI global fatigue-skår.

Ved studiestart var gjennomsnittlig pasientalder 40 år (variasjonsbredde 19 til 66 år), og 35 % var menn. Sekstiseks pasienter ble randomisert til placebobehandling og 68 til burosumabbehandling. Ved baseline var gjennomsnittlig (SD) serumfosfat 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] og 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] i henholdsvis placebo- og burosumabgruppen.

For det primære effektendepunktet var det en større andel av pasienter behandlet med burosumab som oppnådde et gjennomsnittlig serumfosfatnivå over nedre grense for normalområdet (LLN) sammenlignet med placebogruppen til og med uke 24 (tabell 5 og figur 3).

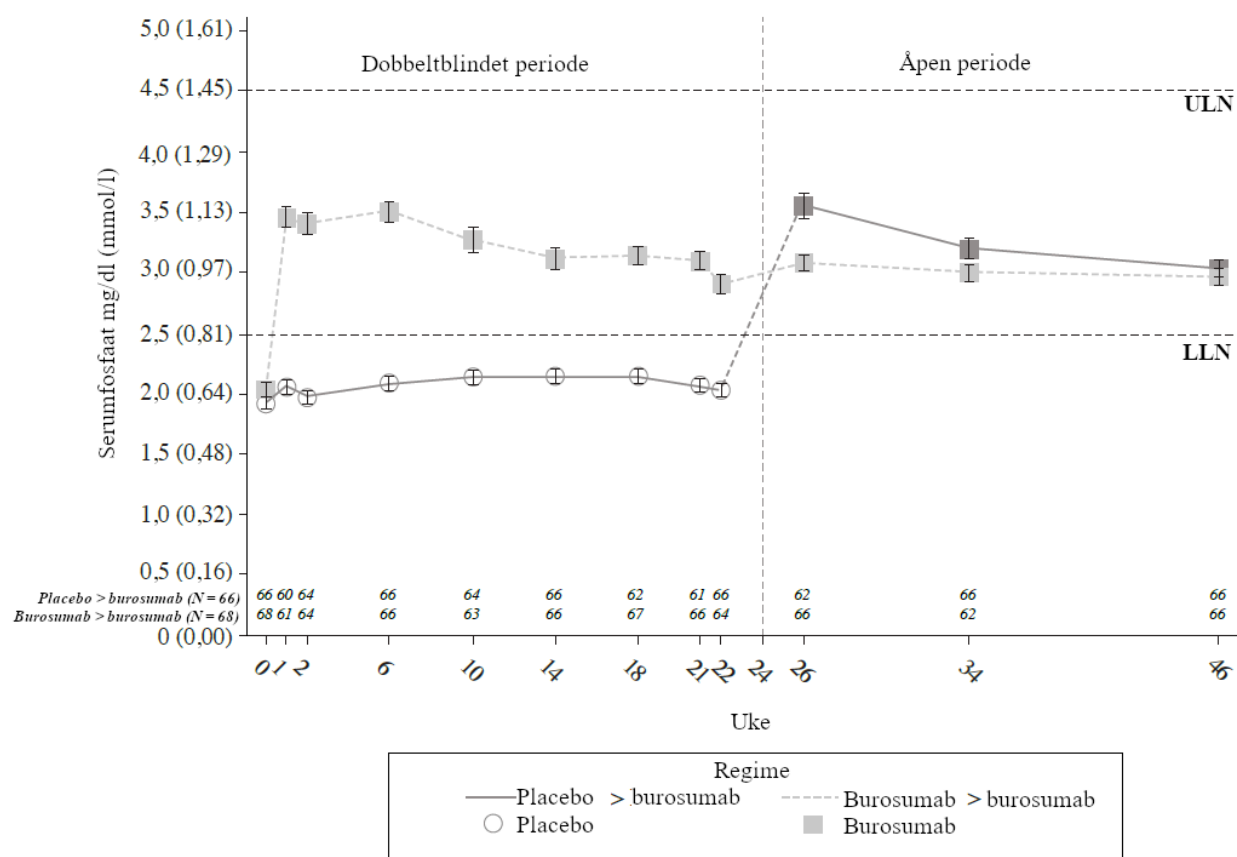
Tabell 5: Andel av voksne pasienter som oppnådde gjennomsnittlig serumfosfatnivå over LLN ved doseringsintervallets midtpunkt i studie UX023-CL303 (dobbeltblindet periode)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Oppnådd gjennomsnittlig serumfosfat > LLN på tvers av doseringsintervallets midtpunkt til og med uke 24 - n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
95 % KI	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7)
p-verdi ^a		< 0,0001

95 % KI beregnes med Wilsons-skårmetoden.

^a P-verdi er fra Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-testing for sammenheng mellom oppnådd primært endepunkt og behandlingsgruppe, justert for randomiseringsstratifiseringer.

Figur 3: Gjennomsnittlig ($\pm$ SE) maksimal serumfosfatkonsentrasjon (mg/dl [mmol/l])



LLN, nedre grense for normalområdet, ULN, øvre grense for normalreferanseområdet for serumfosfat

Pasientrapportert smerte, fysisk funksjon og stivhet

Endring fra baseline til uke 24 viste en større forskjell for burosumab enn for placebo i pasientrapportert smerte (BPI), fysisk funksjon (WOMAC-indeks) og stivhet (WOMAC-indeks). Gjennomsnittlig ($\pm$ SE) forskjell mellom behandlingsgruppene (burosumab-placebo) nådde statistisk signifikans for WOMAC-stivhet i uke 24. Detaljer er vist i tabell 6.

Tabell 6: Pasientrapporterte endringer i smerte-, fysisk funksjons- og stivhetsskår fra baseline til uke 24, og analyse av forskjell i uke 24

	Placebo	Burosumab
	N = 66	N = 68
<i>BPI verste smerte^a</i>		
LS gjennomsnittsendring (SE) fra baseline	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95 % KI]	[-0,76, 0,11]	[-1,20, -0,37]
LS gjennomsnittsforskjell (SE) (burosumab-placebo)	-0,5 (0,28)	
p-verdi	0,0919 ^c	
<i>WOMAC-indeks fysisk funksjon^b</i>		
LS gjennomsnittsendring (SE) fra baseline	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95 % KI]	[-3,54, 7,13]	[-8,12, 1,89]
LS gjennomsnittsforskjell (SE)	-4,9 (2,5)	
p-verdi	0,0478 ^c	
<i>WOMAC-indeks stivhet^b</i>		
LS gjennomsnittsendring (SE) fra baseline	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[[95 % KI]	[5,89, 6,39]	[-13,82, -1,91]
LS gjennomsnittsforskjell (SE) (burosumab-placebo)	-8,12 (3,2)	
p-verdi	0,0122	
^a BPI verste smerteskår varierer fra 0 (ingen smerte) til 10 (verste smerte du kan tenke deg)		
^b WOMAC-indeksdomener for fysisk funksjon og stivhet varierer fra 0 (beste helse) til 100 (verste helse)		
^c Ikke signifikant etter Hochberg-justering		

Seks minutters gangtest

Denne aktivitetstesten ble gjennomført hos alle pasienter ved baseline, i uke 12, 24, 36 og 48 (LS gjennomsnittsforskjell i endring fra baseline, burosumab → placebo, tabell 7). Forbedringer vedvarte til og med uke 48, hvor gått distanse økte fra 357 m ved baseline til 393 m i uke 48. Pasienter som byttet fra placebo til burosumab, oppnådde tilsvarende forbedringer etter 24 ukers behandling.

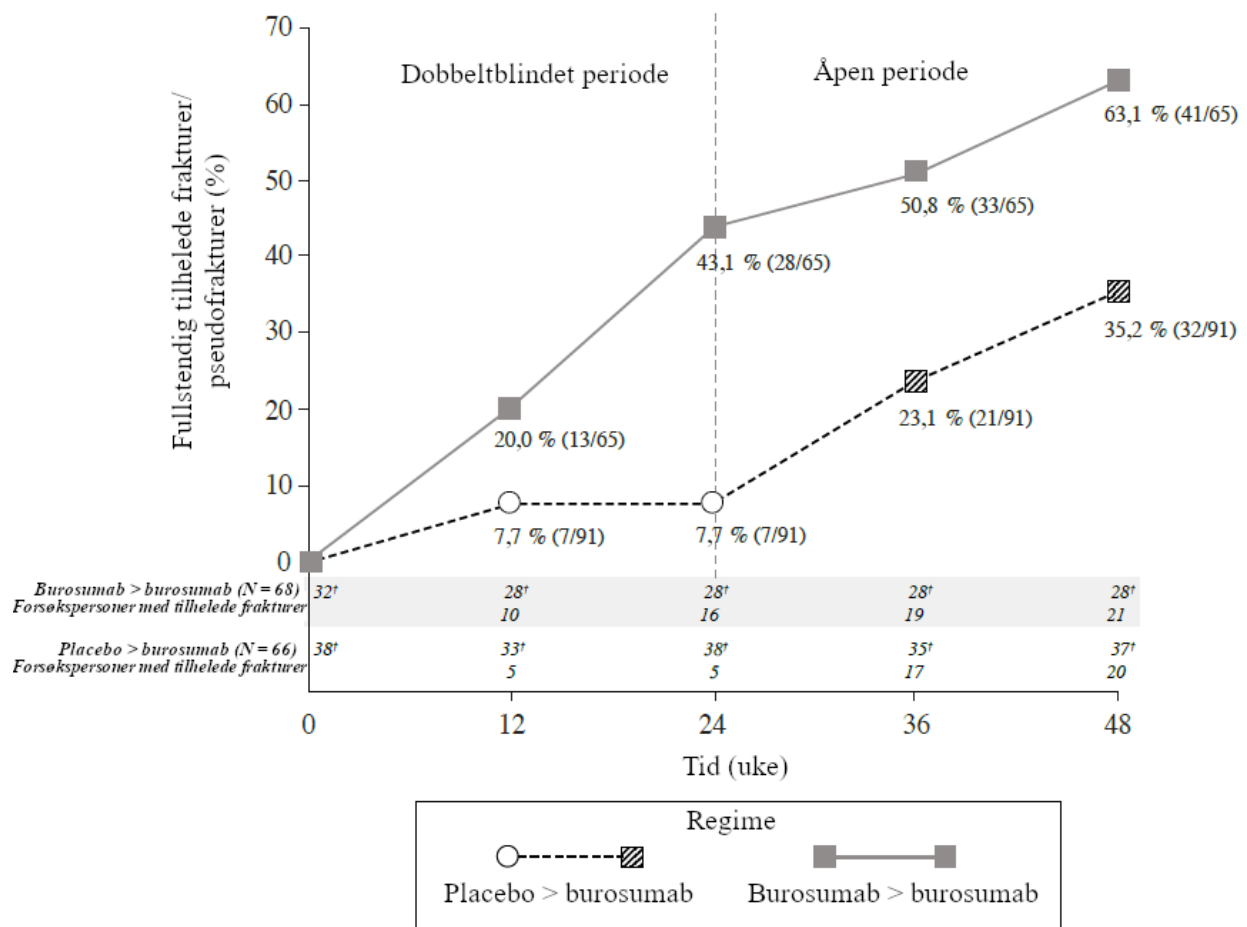
Tabell 7: Seks minutters gangdistanse (SD) baseline og uke 24, minste kvadrats gjennomsnittsforskjell (SE)

Seks minutters gangtest, m(SD)	Placebo	Burosumab
Baseline	367 (103)	357 (109)
Uke 24	369 (103)	382 (108)
LS gjennomsnittsforskjell burosumab-placebo (SE)	20 (7,7)	

Radiografisk evaluering av frakturer og pseudofrakturer

I studie UX023-CL303 ble det foretatt en skjelettundersøkelse ved baseline for å påvise osteomalasirelaterte frakturer og pseudofrakturer. Femtito prosent (70/134) av pasientene hadde enten aktive frakturer (12 %, 16/134) eller aktive pseudofrakturer (47 %, 63/134) ved baseline. Etter burosumabbehandling viste flere pasienter tilheling av frakturer og pseudofrakturer sammenlignet med placebogruppen (figur 4). I perioden med placebokontrollert behandling til og med uke 24 oppsto det totalt 6 nye frakturer eller pseudofrakturer hos 68 pasienter som fikk burosumab sammenlignet med 8 nye forandringer hos 66 pasienter som fikk placebo. Av nye frakturer utviklet før uke 48 var de fleste (10/18) tilhelet eller delvis tilhelet ved studieslutt.

Figur 4: Prosentandel av tilhelede aktive frakturer og pseudofrakturer i studie UX023-CL303



† Forsøkspersoner med aktive frakturer/pseudofrakturer analysert minus manglende målinger.

Ved baseline var gjennomsnittlig (SD) total kalkaneusentesopatibelastning (summen av øvre og nedre kalkaneussporer) 5,64 (3,12) cm i burosumabgruppen og 5,54 (3,1) cm i placebogruppen. I uke 24 var gjennomsnittlig (SD) total kalkaneusentesopatibelastning 5,90 (3,56) cm i burosumab→burosumab-gruppen og 4,07 (2,38) cm i placebo→burosumab-gruppen.

For de forskningsrelaterte endepunktene BPI smerteinterferens, BFI verste fatigue og BFI total fatigueskår ble det ikke observert relevante forskjeller mellom behandlingsgruppene.

Benhistomorfometri hos voksne

Studie UX023-CL304

Studie UX023-CL304 er en 48 ukers, åpen studie med én behandlingsgruppe hos voksne XLH-pasienter for å vurdere effekt av burosumab på forbedring av osteomalasi bestemt ved histologisk og histomorfometrisk evaluering av benbiopsier fra hoftekam. Pasienter fikk 1,0 mg/kg burosumab hver 4. uke. Oralt fosfat og aktivt vitamin D-analoger var ikke tillatt i studien.

Fjorten pasienter ble inkludert, og ved studiestart var gjennomsnittlig pasientalder 40 år (variasjonsbredde 25 til 52 år), og 43 % var menn. Etter 48 ukers behandling i studie UX023-CL304 var parvise biopsier tilgjengelige fra 11 pasienter, og tilheling av osteomalasi ble observert hos alle ti evaluerbare pasienter, vist som reduksjon i osteoidvolum/benvolum (OV/BV) fra en gjennomsnittsskår (SD) på 26,1 % (12,4) ved baseline til 11,9 % (6,6). Osteoidtykkelse (O.Th) falt hos 11 evaluerbare pasienter fra et gjennomsnitt (SD) på 17,2 (4,1) mikrometer til 11,6 (3,1) mikrometer.

Klinisk effekt hos voksne pasienter med tumorindusert osteomalasi

Burosumab har blitt evaluert i to åpne studier med én behandlingsgruppe, som inkluderte totalt 27 voksne pasienter med TIO. Oralt fosfat og aktivt vitamin D-analoger ble seponert 2-10 uker før oppstart av burosumabbehandling. Pasienter fikk burosumab hver 4. uke med en vektbasert startdose på 0,3 mg/kg for å oppnå et fastende serumfosfatnivå på 2,5 til 4,0 mg/dl [0,81 til 1,29 mmol/l].

Studie UX023T-CL201 inkluderte 14 voksne pasienter med en bekreftet diagnose med FGF23-relatert hypofosfatemi induert av en underliggende svulst som ikke var egnet for kirurgisk fjerning eller ikke kunne lokaliseres. Åtte pasienter var menn og pasientenes alder var fra 33 år til 68 år (median 59,5 år). Gjennomsnittlig (SD) dose av burosumab var 0,83 (0,41) mg/kg i uke 20, 0,87 (0,49) mg/kg i uke 48, 0,77 (0,52) mg/kg i uke 96 og 0,67 (0,54) mg/kg i uke 144.

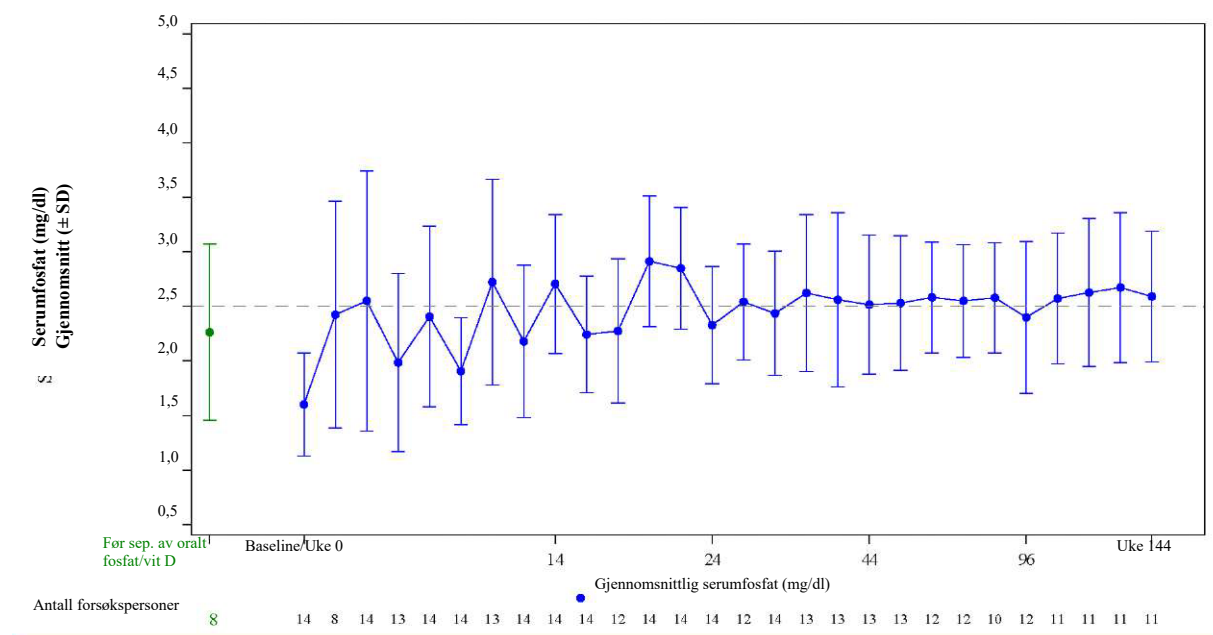
Studie KRN23-002 inkluderte 13 voksne pasienter fra Japan og Sør-Korea med en bekreftet TIO-diagnose. Seks pasienter var menn og pasientenes alder var fra 41 år til 73 år (median 58,0 år). Gjennomsnittlig (SD) dose av burosumab var 0,91 (0,59) mg/kg i uke 48 og 0,96 (0,70) mg/kg i uke 88.

Serumfosfat

I begge studier økte burosumab gjennomsnittlig serumfosfatnivå og dette forble stabilt gjennom studieperioden, som vist i henholdsvis figur 5 og 6.

Figur 5: Studie UX023T-CL201 serumfosfatkonsentrasjon (mg/dl) (gjennomsnitt ± SD)

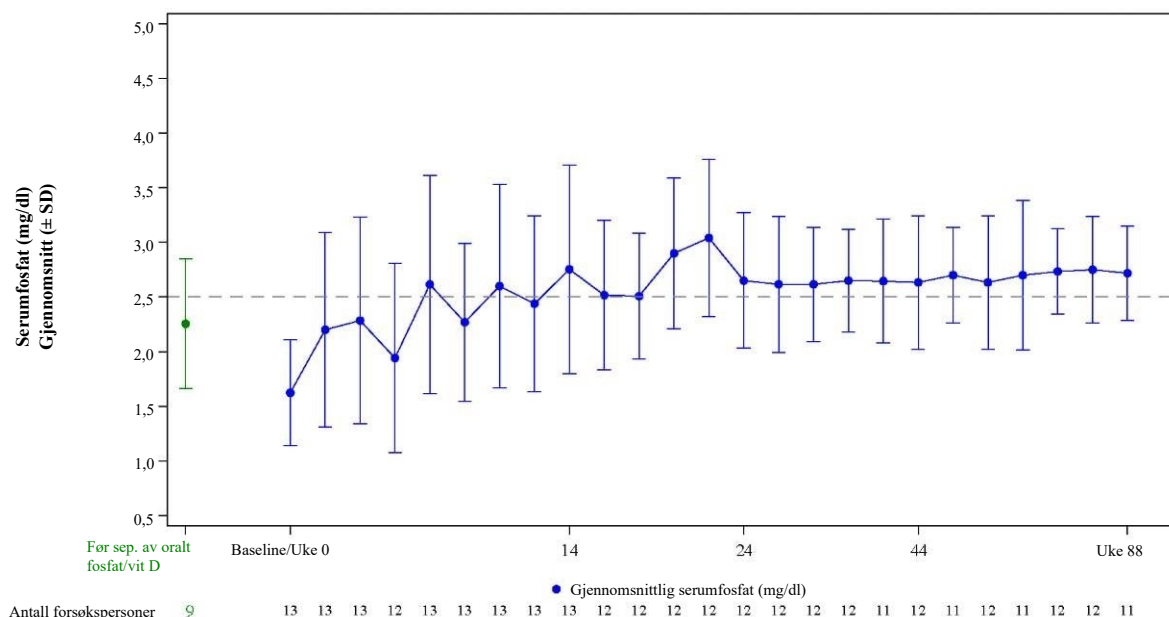
Merk: Stiplet linje i figur indikerer nedre grense i referanseområdet for serumfosfat, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Før seponering av oralt fosfat/vitamin D; disse verdiene ble målt før inklusjon i studien

Figur 6: Studie KRN23-002 serumfosfatkonsentrasjon (mg/dl) (gjennomsnitt ± SD)

Merk: Stiplet linje i figur indikerer nedre grense i referanseområdet for serumfosfat, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Før seponering av oralt fosfat/vitamin D; disse verdiene ble målt før inklusjon i studien

I studie UX023T-CL201 økte TmP/GFR-forholdet hos pasientene fra et gjennomsnitt (SD) på 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] ved baseline til 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] i uke 48 og forble stabilt til og med uke 144. I studie KRN23-002 økte TmP/GFR-forholdet fra et gjennomsnitt (SD) på 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] ved baseline til 2,30 mg/dl (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] i uke 48.

Benhistomorfometri

I studie UX023T-CL201 hadde 11 pasienter parvise benbiopsier, og endringer ble vurdert etter 48 ukers behandling. Histomorfologiparametre er presentert nedenfor i tabell 8 som gruppegjennomsnittsmålinger ved baseline og i uke 48, etterfulgt av gjennomsnittet av relative endringer ved individuelle målinger.

Tabell 8: Endringer i histomorfologiparametre i studie UX023T-CL201

Parameter	Gruppegjennomsnitts (SD)-skår		Prosentvis endring i gruppegjennomsnittsverdier
	Baseline	Uke 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 (mikrom)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

Radiografisk evaluering

Helkroppsskanning med ^{99m}tekniummerking og røntgenundersøkelser av skjelettet ble gjennomført ved baseline og etter behandling opptil uke 144 for å undersøke antall frakturer og pseudofrakturer. En reduksjon i frakturer og pseudofrakturer ble observert ved både skjelettskanning og røntgen.

Pediatrike pasienter med TIO

Det er ikke utført kliniske studier med burosumab hos pediatrike pasienter i noen aldersgrupper med TIO. Doseringen av burosumab hos pediatrike TIO-pasienter har blitt fastslått ut fra farmakokinetiske modeller og simuleringer (se pkt. 5.2).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med burosumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av tumorindusert osteomalasi. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Burosumababsorpsjon fra subkutane injeksjonssteder til blodsirkulasjonen er nesten fullstendig. Etter subkutan administrering er median tid til maksimal serumkonsentrasjon (T_{max}) av burosumab nås ca. 7-13 dager. Maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) og areal under konsentrasjon-tidkurven (AUC) for serumburosumab er proporsjonale med dosen i doseområdet 0,1-2,0 mg/kg.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Grunnet molekylstørrelsen forventes det ikke at burosumab utskilles direkte. Clearance av burosumab avhenger av kroppsvekt og anslås å være henholdsvis 0,290 l/døgn og 0,136 l/døgn hos en vanlig voksen (70 kg) og pediatrisk (30 kg) XLH-pasient, med tilsvarende eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) i serum som varierte fra ca. 16 til 19 dager. Gitt den anslåtte $t_{1/2}$, er anslått tid til eksponeringsplatået ved steady state nås ca. 67 dager. Etter gjentatt dosering hos pediatriske pasienter nådde observerte bunnkonsentrasjoner i serum et platå innen 8 uker etter behandlingsstart.

Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Pediatrisk farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

Pediatrike pasienter med TIO

Startdosen av burosumab for pediatrike pasienter med TIO er basert på populasjonsfarmakokinetiske/farmakodynamiske modeller og simuleringer som indikerer at en startdose på 0,4 mg/kg hver 2. uke for barn i alderen 1–12 år og 0,3 mg/kg hver 2. uke for ungdom i alderen 13–17 år forventes å medføre at en andel av pediatrike pasienter med TIO når normale serumfosfatnivåer. Disse kan titreres opp til maksimalt 2,0 mg/kg hver 2. uke (høyeste dose simultant).

Spesielle populasjoner

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra pediatrike og voksne forsøkspersoner med XLH og voksne forsøkspersoner med TIO, indikerte at alder, kjønn, rase, etnisitet, baseline serumalbumin, baseline serumnivå av alkalisk fosfatase, baseline serumnivå av alaninaminotransferase og baseline kreatininclearance $\geq 49,9$ ml/minutt ikke var signifikante prediktorer for burosumabs farmakokinetikk. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var burosumabs farmakokinetiske egenskaper like hos pasienter med XLH og TIO.

Post-prandial effekt på serumfosfat og kalsium

Effekten av burosumab på serumfosfat- og kalsiumnivå etter mat ble undersøkt i to substudier (studiene UX023-CL301 og UX023-CL303) med 13 pediatrike pasienter (alder > 3 år) og 26 voksne pasienter (alder 24–65 år). Serumfosfat og -kalsium ble målt på slutten av behandlingsperioden hos pediatrike pasienter og midt i behandlingsperioden hos voksne. Blodprøver ble tatt etter en fasteperiode, og igjen 1–2 timer etter et standardisert måltid.

Burosumabbehandling medførte ikke post-prandiale økninger utover den aldersjusterte øvre normalgrensen for serumfosfat eller serumkalsium hos noen av de pediatrike eller voksne forsøkspersonene i substudiene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart glass med butylgummipropp og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse på ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Hetteglasset skal ikke ristes før bruk.

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. februar 2018
Dato for siste fornyelse: 21. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

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

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

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

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

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

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

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning
burosumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 10 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1262/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CRYSVITA 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

10 mg HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CRYSVITA 10 mg injeksjonsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

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

CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning
burosumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 20 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1262/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CRYSVITA 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

20 mg HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CRYSVITA 20 mg injeksjonsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

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

CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning
burosumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 30 mg burosumab i 1 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1262/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CRYSVITA 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

30 mg HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CRYSVITA 30 mg injeksjonsvæske
burosumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

burosumab

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva CRYSVITA er og hva det brukes mot

Hva CRYSVITA er

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

Hva CRYSVITA brukes mot

CRYSVITA brukes til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH). Det brukes hos barn og ungdom i alderen 1 til 17 år og hos voksne.

CRYSVITA brukes til behandling av tumorindusert osteomalasi (TIO) hvor svulsten som er årsaken til denne tilstanden ikke kan fjernes eller finnes, hos barn og ungdom i alderen 1 til 17 år og hos voksne.

Hva er X-bundet hypofosfatemi (XLH)

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

- Personer med XLH har høyere nivåer av et hormon som kalles fibroblastvekstfaktor 23 (FGF23).
- FGF23 reduserer mengden av fosfat i blodet.
- Det lave nivået av fosfat kan:
 - gi ben som ikke kan bli harde som de skal og, hos barn og ungdom, ikke kan vokse som de skal
 - medføre smerter og stivhet i ben og ledd

Hva er tumorindusert osteomalasi (TIO)

- Personer med TIO har høyere nivåer av et hormon som kalles FGF23, som produseres av visse typer svulster.
- FGF23 reduserer mengden av fosfat i blodet.
- Det lave nivået av fosfat kan gi mykere ben, muskelsvakhet, tretthet, bensmerter og benbrudd.

Hvordan CRYSVITA virker

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

2. Hva du må vite før du bruker CRYSVITA

Bruk ikke CRYSVITA dersom

- du er allergisk overfor burosumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du tar fosfattilskudd eller visse vitamin D-tilskudd (som inneholder såkalt aktivt vitamin D, f.eks. kalsitriol)
- du allerede har et høyt fosfatnivå i blodet ("hyperfosfatemi")
- du har alvorlig nyresykdom eller nyresvikt.

Allergiske reaksjoner

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

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Hudreaksjoner

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

Prøver og undersøkelser

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

Barn under 1 år

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

Andre legemidler og CRYSVITA

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

Bruk ikke CRYSVITA og snakk med lege dersom du bruker:

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

Snakk med lege før du bruker CRYSVITA:

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

- dersom du er en pasient med TIO og du skal få behandling av den underliggende svulsten (dvs. strålebehandling eller kirurgisk fjerning). I så tilfelle vil behandling med CRYSVITA ikke bli startet før etter behandlingen av den underliggende svulsten, og kun dersom serumnivået av fosfat er lavt.

Graviditet og amming

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

CRYSVITA er ikke anbefalt under graviditet.

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

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

Kjøring, sykling og bruk av maskiner

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

CRYSVITA inneholder sorbitol

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

3. Hvordan du bruker CRYSVITA

CRYSVITA skal gis som en injeksjon under huden (subkutan bruk) på overarmen, magen, setet eller låret. Dette legemidlet vil bli gitt til deg eller barnet ditt av helsepersonell. Alternativt kan legen anbefale at du selv setter injeksjonene på deg selv eller barnet ditt. Helsepersonell vil vise deg hvordan dette skal gjøres. Den første egeninjeksjonen etter behandlingsstart eller etter en doseendring skal foretas mens helsepersonell ser på. En detaljert "Bruksanvisning" finnes på slutten av dette pakningsvedlegget. Følg alltid disse anvisningene nøye når du setter en CRYSVITA-injeksjon på deg selv eller barnet ditt.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, sykepleieren eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye CRYSVITA du kommer til å trenge

Dosen er basert på kroppsvekten. Legen beregner riktig dose for deg.

Dose ved XLH og TIO

CRYSVITA-dosen skal injiseres:

- annenhver uke hos barn og ungdom i alderen 1 til 17 år
- hver fjerde uke hos voksne

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

Maksimaldose for XLH-pasienter

Maksimaldosen du kan få ved behandling av XLH er 90 mg.

Maksimaldose for TIO-pasienter

Maksimaldosen du kan få ved behandling av TIO:

- for barn i alderen 1 til 12 år, er 90 mg

- for ungdom i alderen 13 til 17 år og for voksne, er 180 mg

Pasienter med TIO

Dersom du er en pasient med TIO som trenger behandling av den underliggende svulsten (dvs. strålebehandling eller kirurgisk fjerning), vil behandling med CRYSVITA bli avbrutt av legen din. Etter at behandlingen av svulsten er fullført, vil legen kontrollere fosfatnivået ditt og starte behandlingen med CRYSVITA igjen dersom serumnivået av fosfat er lavt.

Dersom du har fått for mye av CRYSVITA

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

Dersom en dose med CRYSVITA uteblir

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Bivirkninger hos barn og ungdom med XLH

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 barn og ungdom)

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

Disse reaksjonene på injeksjonsstedet er vanligvis lette, oppstår innen et døgn etter injeksjonen og bedres vanligvis etter ca. 1 til 3 døgn.

- Feber
- Lavt nivå av vitamin D i blodet

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Økt fosfatnivå i blodet

Bivirkninger hos barn og ungdom med TIO

Bivirkninger hos barn og ungdom er ikke kjent da det ikke har blitt utført kliniske studier.

Bivirkninger hos voksne med XLH eller TIO

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 voksne)

- Tannbyll (infeksjon)
- Hodepine
- Svimmelhet

- Rastløse ben-syndrom (uimotståelig behov for å bevege bena for å stoppe ukomfortabel, smertefull eller rar følelse i bena, spesielt før du sovner eller om natten)
- Forstoppelse
- Ryggsmerter
- Muskelspasmer
- Reaksjoner der injeksjonen ble gitt, som kan omfatte smerter eller hevelse
- Lavt nivå av vitamin D i blodet

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 voksne)

- Utslett
- Økt fosfatnivå i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CRYSVITA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke CRYSVITA dersom det inneholder synlige partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Ved egeninjeksjon, se trinn 5 i "Bruksanvisning" på slutten av pakningsvedlegget for instruksjoner om destruksjon av ikke anvendt legemiddel og materiell.

Spør helsepersonell eller apotek dersom du har noen spørsmål om hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CRYSVITA

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

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

Hvordan CRYSVITA ser ut og innholdet i pakningen

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nederland

medinfo@kyowakirin.com

Tilvirker

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

BRUKSANVISNING

Les denne bruksanvisningen nøye før du bruker CRYSVITA:

- Du skal kun sette injeksjoner på deg selv eller barnet ditt dersom legen har gitt beskjed om det.
- Du skal kun sette injeksjoner etter at du har fått opplæring i injeksjonsteknikk. Den første egeninjeksjonen etter behandlingsstart eller etter en doseendring skal foretas mens helsepersonell ser på.
- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren (helsepersonell) har fortalt deg. Kontakt helsepersonell hvis du er usikker.
- Legen vil forskrive riktig dose til deg. Dosen måles i milligram (mg). CRYSVITA er tilgjengelig i hetteglass med tre forskjellige styrker: 10 mg, 20 mg og 30 mg. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk. Bruk alltid et nytt CRYSVITA-hetteglass til hver injeksjon, se i trinn 5 hvordan du skal kaste brukte hetteglass og annet materiell.
- Helsepersonell vil fortelle deg hvor mye CRYSVITA du skal gi deg selv eller barnet ditt. Du eller barnet ditt kan få mer enn ett hetteglass for å få riktig dose.
- Hvis helsepersonell forteller deg at det trengs mer enn én injeksjon for å få nødvendig dose, må du gjenta trinn 2-5 for hver injeksjon. Bruk nytt materiell og et annet sted på kroppen til hver injeksjon.
- Bruk kun sprøyten og nålene som er vedlagt eller foreskrevet av helsepersonell til injeksjonene.
 - Bruk alltid den store nålen til å trekke opp væsken, og husk å bytte til den lille nålen før væsken injiseres.
 - Bruk av feil sprøyte eller nål kan bidra til feil dose eller mer smertefull injeksjon.
- Når du gir CRYSVITA til et lite barn, kan det være en fordel å ha en annen person til stede for å hjelpe til.
- Bruk ikke CRYSVITA dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet. Slutt å bruke CRYSVITA dersom du får en allergisk reaksjon under eller etter injeksjonen og kontakt helsepersonell umiddelbart. Se avsnitt 2 i pakningsvedlegget for mer informasjon.

Trinn 1. Finn fram og sjekk materiell

Ta CRYSVITA-hetteglassene du trenger ut av kjøleskapet.

Sjekk styrken på etiketten på hvert hetteglass.

Sørg for at du har riktig antall hetteglass tilsvarende dosen i mg som er anbefalt av helsepersonell.

Spør helsepersonell hvis du er usikker.

La hetteglassene varmes til romtemperatur i 30 minutter. Ikke varm opp hetteglassene på andre måter, f.eks. i varmt vann eller mikrobølgeovn. Sett ikke hetteglassene i direkte sollys.

Sjekk utløpsdatoen (angitt etter EXP) på etiketten på hetteglasset.

Sjekk væsken i hetteglasset. Skal ikke ristes.

Bruk ikke innholdet i hetteglasset dersom:

- utløpsdatoen er passert
- det er misfarget, uklart eller inneholder partikler. CRYSVITA-væsken skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gulbrun.



Sett alle tingene du trenger på en ren, jevn overflate. Til hver injeksjon trenger du:

- A. Hetteglass(ene) med CRYSVITA til injeksjon
- B. En sprøyte med stempel
- C. En stor sprøytenål til å trekke opp CRYSVITA
- D. En liten sprøytenål til injeksjon av CRYSVITA
- E. Injeksjonstørk
- F. Beholder til skarpe gjenstander
- G. Plaster (ved behov)
- H. Kompress eller bomullsdott

Kontakt helsepersonell dersom du ikke har alt dette.

Helsepersonell vil forklare deg hvordan de forskjellige nålene skal brukes.

Den **store nålen** brukes til å trekke opp CRYSVITA fra hetteglasset.

Den **lille nålen** brukes til injeksjon av CRYSVITA.

Spør helsepersonell før bruk hvis du er usikker.

Bruk ikke utstyr med manglende deler eller noen form for skader.

Ta ikke hettene av nålene før du er klar til å bruke dem.

Vask hendene grundig med såpe og vann før du går videre til trinn 2.

Trinn 2. Trekk opp CRYSVITA og klargjør til injeksjon

Fjern hetteglassets forseglingshette slik at gummiproppen blir synlig.

Rengjør gummiproppen med et injeksjonstørk og la den tørke. Ikke berør gummiproppen etter at den er rengjort.



Ta den **store** nålen ut av den sterile pakningen, men ikke ta av hetten som dekker nålen.

For å feste nålen på sprøyten, ta tak i den **store** nålens beskyttelseshette med den ene hånden og sprøytens sylinder med den andre hånden.

Avhengig av hvilket materiell du har fått;

- skal du presse nålen ned og vri den i klokkeretningen til den sitter fast på sprøyten
- **eller** presse nålen ned til den er festet godt.

Ikke berør selve nålen eller den enden av sprøyten hvor nålen festes.

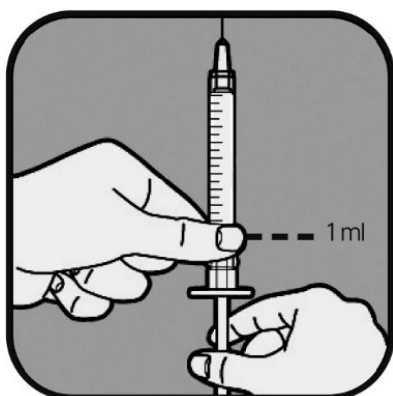
Straks nålen er festet godt, hold i sprøytens sylinder med nålen vendt oppover.

Ta av nålehetten ved å trekke den rett av.

Ikke kast nålehetten.

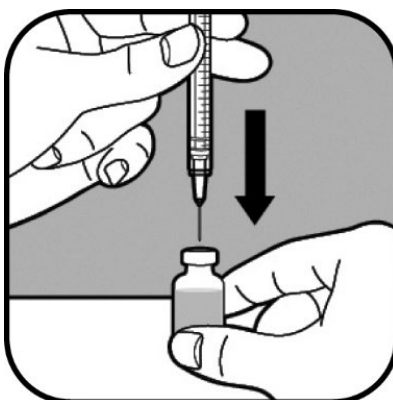
Ikke berør nålen eller la nålen berøre noe annet etter at hetten er tatt av.

Bruk ikke sprøyten dersom du har mistet den etter å ha tatt av hetten, eller dersom nålen virker skadet.



Helsepersonell vil fortelle deg hvor mye væske du skal injisere. Dette er vanligvis 1 ml i hver injeksjon. Helsepersonell vil vise deg hvilken markering du skal bruke dersom du skal injisere mindre enn 1 ml. Bruk alltid markeringen som tilsvarer din dose. Spør helsepersonell før bruk hvis du er usikker.

Trekk ut sprøytstemplet til enden av stemplet er på linje med markeringen som tilsvarer din dose. Sprøyten fylles da med luft.

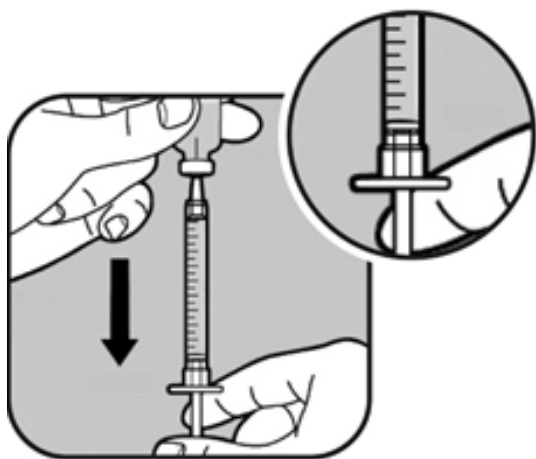


Hold hetteglasset på en jevn overflate. Press den store nålen langsomt gjennom gummiproppen inn i hetteglasset. Ikke la nålespissen berøre væsken i hetteglasset. Dersom nålespissen berører væsken, trekk nålen langsomt ut til den ikke lenger berører væsken.

Press stemplet langsomt inn i sprøyten. Dette presser luft fra sprøyten inn i hetteglasset.



Hold nålen i hetteglasset og snu hetteglasset opp ned. Sørg for at nålespissen befinner seg i bunnen av væsken.



Trekk stemplet langsomt ut for å fylle sprøyten, til enden av stemplet er på linje med markeringen som tilsvarer din dose.
Hold nålespissen i væsken hele tiden.



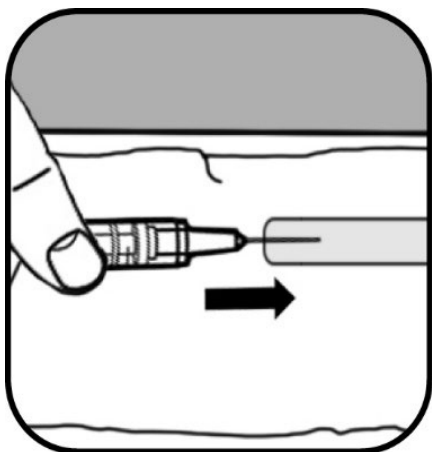
Sjekk væsken i sprøyten for luftbobler.

Dersom du ser bobler,

- hold sprøyten vendt oppover med nålen inne i hetteglasset,
- slå lett på sylindren med fingeren for å flytte på luftboblene,
- når luftboblene befinner seg øverst, press langsomt på stemplet for å presse ut luftboblene.

Sjekk dosen igjen mot markeringen på sprøyten.
Ved behov, trekk opp litt mer væske for å komme på linje med markeringen som tilsvarer din dose.
Sjekk igjen for bobler, og gjenta prosessen ved behov.

Når det ikke er noen bobler i sprøyten, trekk sprøyten og nålen rett ned og ut av hetteglasset.



Fjern den store nålen fra sprøyten.

- For å gjøre dette, legg hetten til den store nålen på en jevn overflate.
- Bruk den ene hånden til å føre den store nålen inn i hetten og vend den oppover slik at nålen dekkes uten at du bruker den andre hånden. Dette for å unngå skader. Bruk så den andre hånden til å sikre hetten og trykke den på plass.
- Avhengig av hvilket materiell du har, skal du;
 - vri den store nålen med hetten mot klokkeretningen for å fjerne den fra sprøyten
 - eller trekke den store nålen med hetten rett av sprøyten og legge den i beholderen for skarpe gjenstander.

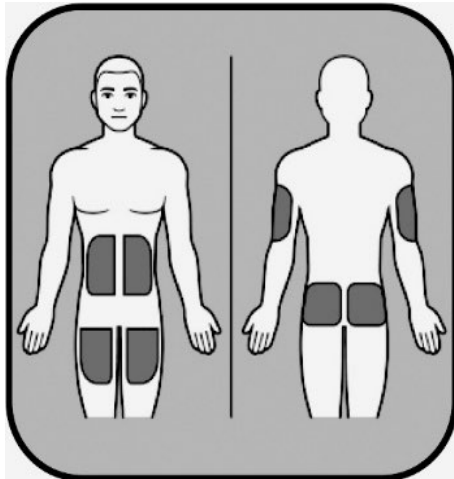
Ta den **lille** nålen ut av den sterile pakningen, men ikke ta av hetten som dekker nålen.

For å feste nålen på sprøyten, ta tak i den **lille** nålens beskyttelseshette med den ene hånden og sprøytens sylinder med den andre hånden.
Avhengig av hvilket materiell du har fått;

- skal du presse nålen ned og vri den i klokkeretningen til den sitter fast på sprøyten
- **eller** presse nålen ned til den er festet godt.

Ikke berør selve nålen eller den enden av sprøyten hvor nålen festes.

Trinn 3. Klargjør injeksjonsstedet



Injeksjonen skal settes i fettlaget rett under huden. Du skal velge et injeksjonssted. Dersom du skal sette injeksjonen på deg selv, er egnede områder:

- mageområdet, øverst på lårene

Dersom du skal sette injeksjonen på noen andre, er egnede områder:

- mageområdet, øverst på lårene, yttersiden av overarmene, setet

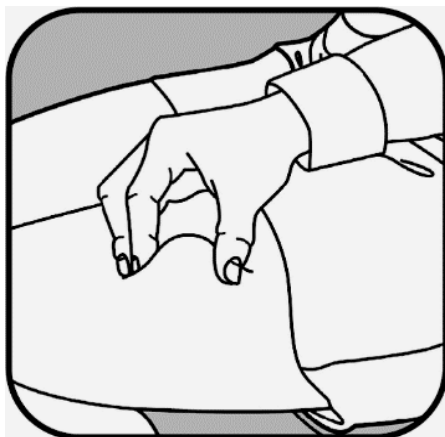
Du skal ikke injisere:

- i et område som er sårt, rødt, har blåmerker eller skadet hud
- i et område med strekkmerker eller arr (inkludert brannsåre)
- direkte i en føflekk, eller området rundt en føflekk

Dersom du skal sette mer enn én injeksjon, bruk et annet sted til hver injeksjon. Rengjør hvert injeksjonssted med et nytt injeksjonstørk og la huden tørke.

CRYSVITA skal injiseres i ren, tørr hud.

Trinn 4. Injiser CRYSVITA



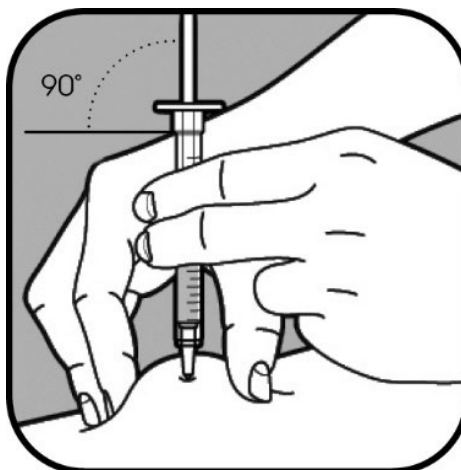
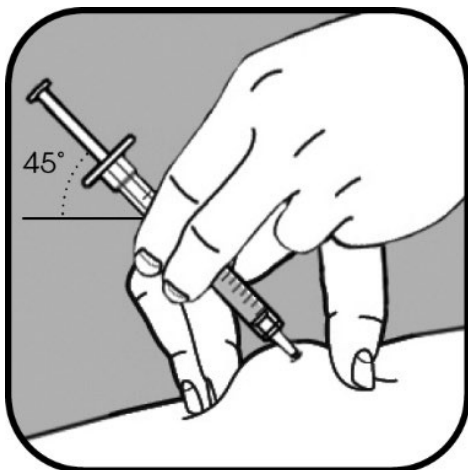
Ta av hetten på den lille nålen ved å trekke den rett av.

Klem huden hardt sammen mellom tommelen og de andre fingrene, slik at det dannes en hudfold som er ca. 5 cm bred.

Hold sprøyten mellom tommel og pekefinger på den hånden du bruker mest.

Nålen skal føres inn i huden i en vinkel på 45° eller 90°.

Helsepersonell vil vise deg hvilken vinkel du skal bruke.

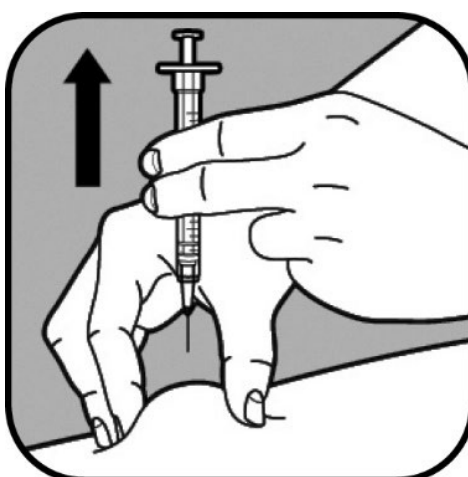


Bruk en rask "pilkast-liknende" bevegelse for å føre nålen inn i hudfolden.
Ikke press på stemplet under innføring av nålen.



Etter at nålen er ført inn skal den ikke beveges på.

Behold taket i hudfolden.
Press stemplet langsomt inn i sprøyten, i løpet av opptil 30 sekunder, til sprøyten er tom.



Etter at du har satt hele dosen, fjern injeksjonsnålen ved å trekke sprøyten forsiktig rett ut.

Slipp hudfolden.
Press en bomullsdott eller en kompress mot injeksjonsstedet i noen få sekunder for å stoppe blødning. Sett på et plaster ved behov.

Ikke gni på injeksjonsstedet.

For å unngå skader, skal du ikke sette hetten tilbake på den lille nålen. Legg nålen uten hette i beholderen for skarpe gjenstander.

Trinn 5. Etter hver injeksjon

Legg de brukte nålene, hettene og sprøytene i beholderen for skarpe gjenstander. Hetteglass skal kastes i tråd med lokale forskrifter.

Kast ikke nåler eller sprøyter sammen med husholdningsavfall.

Du skal ikke ta vare på hetteglass med legemiddelrester til senere bruk eller gi det videre til andre.

Når beholderen for skarpe gjenstander er nesten full, skal du følge de lokale retningslinjene for å kaste den på riktig måte og be om en ny beholder.

Påminnelse: Dersom du skal sette mer enn én injeksjon, gjenta trinn 2-5 for hver injeksjon.

Bruk nytt materiell til hver injeksjon.

Skriv ned injeksjonsdatoen og alle områdene du har injisert i, slik at du bruker et annet sted til neste injeksjon.

En video som viser hvordan du skal tilberede og sette injeksjonen er tilgjengelig i følgende lenke:

www.myinject.eu