

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRYSVITA 10 mg oplossing voor injectie

CRYSVITA 20 mg oplossing voor injectie

CRYSVITA 30 mg oplossing voor injectie

CRYSVITA 10 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

CRYSVITA 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

CRYSVITA 30 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

CRYSVITA 10 mg oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 10 mg burosumab in 1 ml oplossing.

CRYSVITA 20 mg oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 20 mg burosumab in 1 ml oplossing.

CRYSVITA 30 mg oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 30 mg burosumab in 1 ml oplossing.

CRYSVITA 10 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 10 mg burosumab in 0,33 ml oplossing.

CRYSVITA 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg burosumab in 0,67 ml oplossing.

CRYSVITA 30 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg burosumab in 1 ml oplossing.

Burosumab is een recombinant humaan IgG1 monoklonaal antilichaam voor FGF23 en wordt geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie met gebruik van een zoogdiercelkweek van ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen).

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 45,91 mg sorbitol.

Elke voorgevulde spuit van 10 mg bevat 15,30 mg sorbitol.

Elke voorgevulde spuit van 20 mg bevat 30,61 mg sorbitol.

Elke voorgevulde spuit van 30 mg bevat 45,91 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot licht bruingele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CRYSVITA is geïndiceerd voor de behandeling van X-gebonden hypofosfatemie (XLH), bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar met radiografisch bewijs van botziekte, en bij volwassenen.

CRYSVITA is geïndiceerd voor de behandeling van FGF23-gerelateerde hypofosfatemie bij tumorgeïnduceerde osteomalacie met fosfaturische mesenchymale tumoren die niet curatief kunnen worden geresecteerd of die niet kunnen worden gelokaliseerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar en bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met een metabole botziekte.

Dosering

Oraal fosfaat en actieve vitamine D-analogen (bijv. calcitriol) moeten 1 week vóór aanvang van de behandeling worden stopgezet. Vervanging of suppletie van vitamine D met inactieve vormen kan worden ingesteld of voortgezet conform de lokale richtlijnen, met bewaking van de serumspiegels van calcium en fosfaat. Bij aanvang moet de nuchtere serumfosfaatspiegel zich onder het referentiebereik voor leeftijd bevinden (zie rubriek 4.3).

X-gebonden hypofosfatemie (XLH)

Dosering bij kinderen en adolescenten met XLH in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar

De aanbevolen startdosis bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar is 0,8 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken toegediend. De doses moeten worden afgerond naar de dichtstbijzijnde 10 mg. De maximale dosis is 90 mg.

Na aanvang van de behandeling met burosumab moet de nuchtere serumfosfaatspiegel om de 2 weken tijdens de eerste behandelingsmaand, om de 4 weken tijdens de volgende 2 maanden en daarna indien nodig worden gemeten. De nuchtere serumfosfaatspiegel moet ook worden gemeten 2 weken na elke dosisaanpassing. Als de nuchtere serumfosfaatspiegel zich binnen het referentiebereik voor leeftijd bevindt, moet dezelfde dosis worden aangehouden.

Dosisverhoging

Als de nuchtere serumfosfaatspiegel zich onder het referentiebereik voor leeftijd bevindt, kan de dosis stapsgewijs met 0,4 mg/kg worden verhoogd tot een maximale dosis van 2,0 mg/kg (maximale dosis van 90 mg). De nuchtere serumfosfaatspiegel moet 2 weken na aanpassing van de dosis worden gemeten. De dosis burosumab mag niet vaker dan om de 4 weken worden aangepast.

Dosisverlaging

Als de nuchtere serumfosfaatspiegel zich boven het referentiebereik voor leeftijd bevindt, moet de volgende dosis worden uitgesteld en de nuchtere serumfosfaatspiegel binnen 2 weken opnieuw worden gemeten. De nuchtere serumfosfaatspiegel van de patiënt moet zich onder het referentiebereik voor

leeftijd bevinden om burosumab opnieuw op te starten met de helft van de eerdere dosis, waarbij de hoeveelheid wordt afgerond zoals hierboven beschreven.

Overstappen op andere dosis op de leeftijd van 18 jaar

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar moeten worden behandeld op basis van de hierboven vermelde leidraad voor dosering. Op de leeftijd van 18 jaar moet de patiënt overstappen op de dosis voor volwassenen en het hieronder vermelde doseringsschema.

Dosering bij volwassenen met XLH

De aanbevolen startdosis bij volwassenen is 1,0 mg/kg lichaamsgewicht, afgerond naar de dichtstbijzijnde 10 mg en tot een maximale dosis van 90 mg, om de 4 weken toegediend.

Na aanvang van de behandeling met burosumab moet de nuchtere serumfosfaatspiegel om de 2 weken tijdens de eerste behandelingsmaand, om de 4 weken tijdens de volgende 2 maanden en daarna indien nodig worden gemeten. De nuchtere serumfosfaatspiegel moet worden gemeten 2 weken na de vorige dosis burosumab. Als de serumfosfaatspiegel zich binnen het normale bereik bevindt, moet dezelfde dosis worden aangehouden.

Dosisverlaging

Als de serumfosfaatspiegel zich boven de bovengrens van het normale bereik bevindt, moet de volgende dosis worden uitgesteld en de serumfosfaatspiegel binnen 2 weken opnieuw worden gemeten. De serumfosfaatspiegel van de patiënt moet zich onder het normale bereik bevinden voordat opnieuw wordt gestart met burosumab. Wanneer de serumfosfaatspiegel zich onder het normale bereik bevindt, kan de behandeling opnieuw worden opgestart met de helft van de aanvankelijke startdosis tot een maximale dosis van 40 mg om de 4 weken. De serumfosfaatspiegel moet 2 weken na elke wijziging van de dosis opnieuw worden gemeten.

Tumorgeïnduceerde osteomalacie (TIO)

De dosering bij kinderen en adolescenten met TIO in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar is bepaald op basis van farmacokinetische modellering en simulatie (zie rubriek 5.2).

Dosering bij kinderen met TIO in de leeftijd van 1 tot en met 12 jaar

De aanbevolen startdosis voor kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 12 jaar is 0,4 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken toegediend. De doses moeten worden afgerond naar de dichtstbijzijnde 10 mg. De maximale dosis is 90 mg.

Dosisverhoging

Als de serumfosfaatspiegel zich onder het referentiebereik voor leeftijd bevindt, kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd. De dosis moet in een eerste stap met 0,6 mg/kg worden verhoogd en, afhankelijk van de respons van de patiënt op de behandeling, in volgende stappen met 0,5 mg/kg (tot een maximale dosis van 2,0 mg/kg), waarbij de hoeveelheid wordt afgerond zoals hierboven beschreven, tot een maximale dosis van 90 mg om de 2 weken toegediend. De nuchtere serumfosfaatspiegel moet 2 weken na aanpassing van de dosis worden gemeten. De dosis burosumab mag niet vaker dan om de 4 weken worden aangepast.

Dosering bij adolescenten met TIO in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar

De aanbevolen startdosis voor adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar is 0,3 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken toegediend. De doses moeten worden afgerond naar de dichtstbijzijnde 10 mg. De maximale dosis is 180 mg.

Dosisverhoging

Als de serumfosfaatspiegel zich onder het referentiebereik voor leeftijd bevindt, kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd. De dosis moet in een eerste stap met 0,3 mg/kg worden verhoogd en vervolgens met stappen van 0,2 mg/kg tot 0,5 mg/kg (dosisverhoging afhankelijk van de serumfosfaatrespons van de patiënt op de behandeling), waarbij de hoeveelheid wordt afgerond zoals

hierboven beschreven, tot een maximale dosis van 2,0 mg/kg (maximale dosis 180 mg) om de 2 weken toegediend. De nuchtere serumfosfaatspiegel moet 2 weken na aanpassing van de dosis worden gemeten. De dosis burosumab mag niet vaker dan om de 4 weken worden aangepast.

Dosering bij kinderen en adolescenten met TIO in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar

Na aanvang van de behandeling met burosumab moet bij elke pediatrische patiënt de nuchtere serumfosfaatspiegel om de 2 weken tijdens de eerste behandelingsmaand, om de 4 weken tijdens de volgende 2 maanden en daarna indien nodig worden gemeten. De nuchtere serumfosfaatspiegel moet ook worden gemeten 2 weken na elke dosisaanpassing. Als de nuchtere serumfosfaatspiegel zich binnen het referentiebereik voor leeftijd bevindt, moet dezelfde dosis worden aangehouden.

Dosisverlaging

Als de serumfosfaatspiegel zich boven het referentiebereik voor leeftijd bevindt, moet de volgende dosis worden uitgesteld en de nuchtere serumfosfaatspiegel binnen 2 weken opnieuw worden gemeten. Wanneer de serumfosfaatspiegel zich onder het referentiebereik voor leeftijd bevindt, kan de behandeling opnieuw worden opgestart met de helft van de eerdere dosis, waarbij de hoeveelheid wordt afgerond zoals hierboven beschreven. De nuchtere serumfosfaatspiegel moet 2 weken na aanpassing van de dosis worden gemeten. Als de spiegel onder het referentiebereik voor leeftijd blijft nadat de behandeling opnieuw is gestart, kan de dosis verder worden aangepast.

Overstappen op andere dosis op de leeftijd van 18 jaar

Op de leeftijd van 18 jaar moet de patiënt overstappen op de dosis voor volwassenen en het hieronder vermelde doseringsschema.

Dosering bij volwassenen met TIO

De aanbevolen startdosis voor volwassenen is 0,3 mg/kg lichaamsgewicht, afgerond naar de dichtstbijzijnde 10 mg, om de 4 weken toegediend.

Na aanvang van de behandeling met burosumab moet de nuchtere serumfosfaatspiegel tijdens de eerste 3 behandelingsmaanden 2 weken na elke dosis en daarna indien nodig worden gemeten. Als de serumfosfaatspiegel zich binnen het referentiebereik bevindt, moet dezelfde dosis worden aangehouden.

Dosisverhoging

Als de serumfosfaatspiegel zich onder het referentiebereik bevindt, kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd. De dosis moet in een eerste stap met 0,3 mg/kg worden verhoogd en vervolgens met stappen van 0,2 mg/kg tot 0,5 mg/kg (dosis afhankelijk van de respons van de patiënt op de behandeling) tot een maximale dosis van 2,0 mg/kg (maximale dosis 180 mg), om de 4 weken toegediend. De nuchtere serumfosfaatspiegel moet 2 weken na aanpassing van de dosis worden gemeten.

Voor patiënten bij wie de serumfosfaatspiegel onder het referentiebereik blijft ondanks toediening van de maximale dosis om de 4 weken, kan de eerdere dosis worden verdeeld en om de 2 weken worden toegediend, waarbij de dosis indien nodig zoals hierboven beschreven stapsgewijs kan worden verhoogd tot een maximale dosis van 2,0 mg/kg om de 2 weken (maximale dosis 180 mg).

Dosisverlaging

Als de serumfosfaatspiegel zich boven het referentiebereik bevindt, moet de volgende dosis worden uitgesteld en de nuchtere serumfosfaatspiegel binnen 2 weken opnieuw worden gemeten. De serumfosfaatspiegel van de patiënt moet zich onder het referentiebereik bevinden voordat opnieuw wordt gestart met burosumab. Wanneer de serumfosfaatspiegel zich onder het referentiebereik bevindt, kan de behandeling opnieuw worden opgestart met ongeveer de helft van de eerdere dosis, om de 4 weken toegediend. De serumfosfaatspiegel moet 2 weken na elke wijziging van de dosis opnieuw worden gemeten.

Als de spiegel onder het referentiebereik blijft nadat de behandeling opnieuw is gestart, kan de dosis verder worden aangepast.

Onderbreking van de toediening bij pediatrische en volwassen patiënten met TIO

Als een patiënt een behandeling van de onderliggende tumor ondergaat (d.w.z. chirurgische excisie of radiotherapie), moet de behandeling met burosumab worden onderbroken.

Wanneer de behandeling van de onderliggende tumor is voltooid, moet de serumfosfaatspiegel opnieuw worden beoordeeld voordat de behandeling met burosumab opnieuw wordt gestart. De behandeling met burosumab moet worden hervat met de aanvankelijke startdosis van de patiënt als de serumfosfaatspiegel onder de ondergrens van het normale referentiebereik blijft. Volg de aanbevolen dosisaanpassing zoals hierboven beschreven om de serumfosfaatspiegel binnen het normale referentiebereik voor leeftijd te houden.

Voor alle patiënten met TIO geldt dat de behandeling moet worden stopgezet als de behandelend arts van oordeel is dat er geen betekenisvolle verbetering van biochemische of klinische markers van respons wordt waargenomen ondanks toediening van de maximale dosis.

Alle patiënten

Om het risico op ectopische mineralisatie te verminderen, wordt aanbevolen te streven naar een nuchtere serumfosfaatspiegel die zich in de ondergrens van het normale referentiebereik voor leeftijd bevindt (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Indien het om praktische redenen nodig is, mogen behandelingen tot 3 dagen vóór of na de geplande datum van de behandeling worden toegediend. Als een patiënt een dosis heeft gemist, moet de toediening van burosumab zo snel mogelijk worden hervat met de voorgeschreven dosis.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen

Burosumab is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Burosumab mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige of terminale nierziekte (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

X-gebonden hypofosfatemie (XLH)

De veiligheid en werkzaamheid van burosumab bij pediatrische patiënten met XLH jonger dan één jaar zijn niet vastgesteld in klinische onderzoeken.

Tumorgeïnduceerde osteomalacie (TIO)

De veiligheid en werkzaamheid van burosumab bij pediatrische patiënten met TIO zijn niet vastgesteld in klinische onderzoeken.

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Burosumab moet in de bovenarm, buik, bil of dij worden geïnjecteerd.

De maximale hoeveelheid geneesmiddel per injectieplaats is 1,5 ml. Als er meer dan 1,5 ml op een bepaalde doseringsdag moet worden toegediend, moet de totale hoeveelheid geneesmiddel worden verdeeld en op twee of meer verschillende injectieplaatsen worden toegediend. De injectieplaatsen moeten worden afgewisseld en zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van mogelijke reacties (zie rubriek 4.4).

Voor de verwerking van burosumab voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Voor sommige patiënten kan zelftoediening of toediening door een verzorger met ofwel de injectieflacon en/of de voorgevulde spuit geschikt zijn. Zodra er geen onmiddellijke dosisaanpassingen worden verwacht, kan de toediening worden uitgevoerd door een persoon die terdege getraind is in injectietechnieken. De eerste zelf toegediende dosis na aanvang van de behandeling of na een dosisaanpassing moet plaatsvinden onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De klinische controle van de patiënt, waaronder controle van het fosfaatgehalte, moet worden voortgezet zoals vereist en zoals hieronder wordt beschreven. Aan het einde van de bijsluiters vindt u een gedetailleerde rubriek 'Instructies voor gebruik' voor de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met oraal fosfaat, actieve vitamine D-analogen (zie rubriek 4.5).

Nuchtere serumfosfaatspiegel boven het normale bereik voor leeftijd wegens het risico op hyperfosfatemie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden in het dossier van de patiënt.

Ectopische mineralisatie

Ectopische mineralisatie, die zich manifesteert in de vorm van nefrocalcinose, is waargenomen bij patiënten met XLH die behandeld werden met oraal fosfaat en actieve vitamine D-analogen; deze geneesmiddelen moeten ten minste 1 week vóór het opstarten van de behandeling met burosumab worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Het wordt aanbevolen om de patiënt te controleren op tekenen en symptomen van nefrocalcinose, bijv. door middel van een ultrasonografie van de nieren, en dit bij aanvang van de behandeling en elke 6 maanden tijdens de eerste 12 maanden van de behandeling, en vervolgens jaarlijks. Het wordt aanbevolen om alkalische fosfatase, calcium, parathyreoïdaal hormoon (PTH) en creatinine in het plasma om de 6 maanden (om de 3 maanden voor kinderen in de leeftijd van 1 - 2 jaar) of wanneer dit is aangewezen, te controleren.

Er wordt voorgesteld om het calcium- en fosfaatgehalte in de urine om de 3 maanden te controleren.

Hyperfosfatemie

De nuchtere serumfosfaatspiegels moeten worden gecontroleerd wegens het risico op hyperfosfatemie. Om het risico op ectopische mineralisatie te verminderen, wordt aanbevolen om te streven naar een nuchtere serumfosfaatspiegel die zich in de ondergrens van het normale referentiebereik voor leeftijd bevindt. Het kan nodig zijn om de toediening te onderbreken en/of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2). Het wordt aanbevolen om de postprandiale serumfosfaatspiegel periodiek te meten.

Om hyperfosfatemie te voorkomen moet de behandeling met burosumab worden onderbroken bij patiënten met tumorgeïnduceerde osteomalacie die een behandeling van de onderliggende tumor ondergaan. De behandeling met burosumab mag alleen opnieuw worden gestart als de

serumfosfaatspiegel van de patiënt onder de ondergrens van het normale referentiebereik blijft (zie rubriek 4.2).

Serumspiegel parathyreoïdaal hormoon

Tijdens de behandeling met burosumab zijn bij sommige XLH-patiënten verhogingen in de serumspiegel van parathyreoïdaal hormoon waargenomen. Het wordt aanbevolen om de serumspiegel van parathyreoïdaal hormoon periodiek te meten.

Injectieplaatsreacties

De toediening van burosumab kan leiden tot lokale injectieplaatsreacties. De toediening moet worden onderbroken bij elke patiënt die een ernstige injectieplaatsreactie ervaart (zie rubriek 4.8) en er moet een gepaste medische behandeling worden toegediend.

Overgevoeligheid

Wanneer er ernstige overgevoeligheidsreacties optreden, moet de toediening van burosumab worden stopgezet en een geschikte medische behandeling worden ingesteld.

Hulpstof met bekend effect

CRYSVITA oplossing voor injectie in injectieflacons

Dit middel bevat 45,91 mg sorbitol per injectieflacon, overeenkomend met 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 10 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Dit middel bevat 15,30 mg sorbitol per voorgevulde spuit, overeenkomend met 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Dit middel bevat 30,61 mg sorbitol per voorgevulde spuit, overeenkomend met 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Dit middel bevat 45,91 mg sorbitol per voorgevulde spuit, overeenkomend met 45,91 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van burosumab met oraal fosfaat en actieve vitamine D-analogen is gecontra-indiceerd, aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op hyperfosfatemie en hypercalciëmie (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden wanneer burosumab gecombineerd wordt met calcimimetica (met name middelen die het effect van calcium op weefsels imiteren door de calciumreceptor te activeren). Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen is niet onderzocht in klinisch onderzoek en kan hypocalciëmie mogelijk verergeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van burosumab bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Burosumab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of burosumab/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met burosumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek zijn effecten op de mannelijke voortplantingsorganen aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van burosumab op de vruchtbaarheid bij de mens. Er is geen specifiek vruchtbaarheidsonderzoek met burosumab uitgevoerd bij dieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Burosumab heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van burosumab kan duizeligheid optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van voltooide langetermijnonderzoeken met een maximale blootstelling aan burosumab van 214 weken (met variabele blootstellingsperiode voor de hele veiligheidspopulatie) waren tijdens klinische onderzoeken de meest voorkomende bijwerkingen (> 10%) die gemeld zijn bij pediatrie patiënten met XLH: hoesten (55%), injectieplaatsreacties (54%), pyrexie (50%), hoofdpijn (48%), braken (46%), pijn in extremiteit (42%), tandabsces (40%), vitamine D verlaagd (28%), diarree (27%), nausea (21%), rash (20%), constipatie (12%) en tandcariës (11%).

De meest voorkomende (> 10%) bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken gemeld zijn bij volwassen patiënten met XLH of volwassen patiënten met TIO op basis van voltooide langetermijnonderzoeken tot een maximale blootstelling aan burosumab van 300 weken (met een blootstellingsperiode die varieert binnen de veiligheidspopulatie) waren: rugpijn (30%), injectieplaatsreacties (29%), hoofdpijn (28%), tandinfectie (28%), vitamine D verlaagd (28%), spierspasmen (18%), rusteloze benensyndroom (16%), duizeligheid (16%) en constipatie (13%) (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Lijsten van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen worden weergegeven in Tabel 1 (XLH, pediatrie patiënten) en Tabel 2 (XLH en TIO, volwassen patiënten).

De bijwerkingen worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie categorieën, die als volgt worden gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar met XLH, waargenomen tijdens klinische onderzoeken (N=120) en nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeër vaak	Tandabces ¹
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeër vaak	Hoesten ²
Zenuwstelselaandoeningen	Zeër vaak	Hoofdpijn
	Zeër vaak	Duizeligheid ³
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeër vaak	Braken Nausea Diarree Constipatie Tandcariës
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeër vaak	Rash ⁴
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeër vaak	Myalgie
		Pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeër vaak	Injectieplaatsreactie ⁵ Pyrexie
Onderzoeken	Zeër vaak	Vitamine D verlaagd ⁶
	Niet bekend	Bloed fosfor verhoogd ⁷

¹Tandabces omvat: *tandabces, tandinfectie en tandpijn*

²Hoesten omvat: *hoesten en productieve hoest*

³Duizeligheid omvat: *duizeligheid en duizeligheid bij inspanning*

⁴Rash omvat: *rash, rash erythematous, rash gegeneraliseerd, rash pruritus, rash maculo-papulair en pustuleuze rash*

⁵Injectieplaatsreactie omvat: *injectieplaatsreactie, injectieplaatserytheem, injectieplaatspruritus, zwelling van injectieplaats, injectieplaatspijn, injectieplaatsrash, injectieplaatskneuzing, injectieplaatsverkleuring, ongemak op injectieplaats, injectieplaatshematoom, injectieplaatshemorragie, injectieplaatsverharding, vlek op injectieplaats en injectieplaatsurticaria*

⁶Vitamine D verlaagd omvat: *vitamine D-deficiëntie, bloed 25-hydroxycholecalciferol verlaagd en vitamine D verlaagd*

⁷Bloed fosfor verhoogd omvat: *bloed fosfor verhoogd en hyperfosfatemie*

Tabel 2: Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen (N=203) met XLH (N=176) en TIO (N=27)

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeerv vaak	Tandinfectie ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeerv vaak	Hoofdpijn ²
	Zeerv vaak	Duizeligheid
	Zeerv vaak	Rusteloze benensyndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeerv vaak	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash ³
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Zeerv vaak	Rugpijn
	Zeerv vaak	Spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeerv vaak	Injectieplaatsreactie ⁴
Onderzoeken	Zeerv vaak	Vitamine D verlaagd ⁵
	Vaak	Bloed fosfor verhoogd ⁶

¹Tandinfectie omvat: *tandabces, tandinfectie en tandpijn*

²Hoofdpijn omvat: *hoofdpijn en hoofdongemak*

³Rash omvat: *rash, rash papulair en rash erythema*

⁴Injectieplaatsreactie omvat: *injectieplaatsreactie, injectieplaatserytheem, injectieplaatspruritus, zwelling van injectieplaats, injectieplaatspijn, injectieplaatsrash, injectieplaatskneuzing, injectieplaatsverkleuring, ongemak op injectieplaats, injectieplaatshematoom, injectieplaatshemorragie, injectieplaatsverharding, vlek op injectieplaats, injectieplaatsurticaria, injectieplaatsovergevoeligheid en injectieplaatsontsteking*

⁵Vitamine D verlaagd omvat: *vitamine D-deficiëntie, bloed 25-hydroxycholecalciferol verlaagd en vitamine D verlaagd*

⁶Bloed fosfor verhoogd omvat: *bloed fosfor verhoogd en hyperfosfatemie*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

Pediatrie patiënten met XLH:

Op de injectieplaats zijn lokale reacties (bijv. urticaria, erytheem, rash, zwelling, blauwe plek, pijn, pruritus en hematoom op de injectieplaats) opgetreden. Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken had in pediatrie onderzoeken ongeveer 54% van de patiënten een injectieplaatsreactie. De injectieplaatsreacties waren doorgaans mild van ernst, traden binnen 1 dag na toediening van het geneesmiddel op, duurden meestal 1 tot 3 dagen, vereisten geen behandeling en verdwenen in bijna alle gevallen.

Volwassen patiënten met XLH of TIO:

De injectieplaatsreacties waren doorgaans mild van ernst, vereisten geen behandeling en verdwenen in bijna alle gevallen.

Bij patiënten met XLH bedroeg de frequentie van injectieplaatsreacties tijdens de placebogecontroleerde behandelingsperiode van onderzoek UX023-CL303 12% bij zowel de behandelingsgroep die burosumab kreeg als de groep die placebo kreeg (injectieplaatsreactie, injectieplaatserytheem, injectieplaatsrash, injectieplaatskneuzing, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus en injectieplaatshematoom).

Bij patiënten met TIO bedroeg de frequentie van injectieplaatsreacties 22% (injectieplaatsreactie, injectieplaatspijn en zwelling van injectieplaats) op basis van gegevens afkomstig van voltooide langetermijnonderzoeken.

Overgevoeligheid

Pediatrie patiënten met XLH:

Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken werden overgevoelighedsreacties (bijv. injectieplaatsreacties, rash, urticaria, zwelling aangezicht, dermatitis enz.) gemeld bij 39% van de pediatrie patiënten. Alle gemelde reacties waren mild of matig van ernst.

Volwassen patiënten met XLH of TIO:

Overgevoeligheidsreacties waren mild of matig van ernst.

Bij patiënten met XLH was de incidentie van mogelijke overgevoeligheidsreacties tijdens de placebogecontroleerde behandelingsperiode van onderzoek UX023-CL303 vergelijkbaar (6%) bij volwassenen behandeld met burosumab en volwassenen behandeld met placebo.

Bij patiënten met TIO was de frequentie van overgevoeligheidsreacties (rash, geneesmiddelen-eruptie en overgevoeligheid) 30% op basis van gegevens afkomstig van voltooide langetermijnonderzoeken.

Vitamine D verlaagd

Pediatrische patiënten met XLH:

Een verlaging van de serumspiegel van 25-hydroxy-vitamine D is na aanvang van de behandeling met burosumab waargenomen bij ongeveer 8% van de pediatrische patiënten, mogelijk veroorzaakt door een verhoogde omzetting naar geactiveerd 1,25-dihydroxy-vitamine D. Middels suppletie met inactief vitamine D werd herstel van de normale plasmawaarden verkregen.

Hyperfosfatemie

Volwassen patiënten met XLH of TIO:

Bij patiënten met XLH hadden 9 proefpersonen (13,2%) in de burosumabgroep ten minste één keer hoge serumfosfaatspiegels tijdens de placebogecontroleerde behandelingsperiode van onderzoek UX023-CL303; bij 5 van die 9 proefpersonen waren een of meerdere in het protocol gespecificeerde dosisverlagingen vereist. Na aanvang van de behandeling met burosumab in de voortgezette open-label behandelingsperiode hadden 8 proefpersonen (12,1%) in de groep van placebo→burosumab hoge serumfosfaatspiegels. Bij vier van deze 8 proefpersonen waren een of meerdere in het protocol gespecificeerde dosisverlagingen vereist. De dosis voor alle patiënten die voldeden aan de in het protocol gespecificeerde criteria, werd met 50% verlaagd. Bij een enkele patiënt (1%) was een tweede dosisverlaging vereist vanwege aanhoudende hyperfosfatemie.

Op basis van gegevens afkomstig van voltooide klinische langetermijnonderzoeken had 11% van de patiënten met TIO een voorval van hyperfosfatemie waarvoor de dosis werd verlaagd.

Rusteloze benensyndroom

Volwassen patiënten met XLH of TIO:

Bij patiënten met XLH had tijdens de placebogecontroleerde behandelingsperiode van onderzoek UX023-CL303 ongeveer 12% van de behandelingsgroep met burosumab en 8% in de placebogroep een verergering van het rusteloze benensyndroom ten opzichte van de uitgangssituatie of kreeg voor het eerst het rusteloze benensyndroom van milde tot matige ernst.

Op basis van gegevens afkomstig van voltooide klinische langetermijnonderzoeken had 11% van de patiënten met TIO een voorval van rusteloze benensyndroom van milde tot matige ernst.

Immunogeniciteit

Pediatrische patiënten met XLH:

Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken bedroeg de incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA, *anti-drug antibodies*) bij pediatrische patiënten die burosumab toegediend kregen in totaal 10%. De incidentie van neutraliserende ADA bedroeg 3% bij pediatrische patiënten. Deze bevindingen gingen niet gepaard met bijwerkingen, een verlies van werkzaamheid of veranderingen in het farmacokinetische profiel van burosumab.

Volwassen patiënten met XLH en TIO:

Op basis van gegevens afkomstig van voltooide klinische langetermijnonderzoeken bedroeg de incidentie van patiënten die positief testten voor ADA's tegen burosumab 15% in klinische onderzoeken met volwassenen met XLH of TIO. Geen van deze patiënten ontwikkelde neutraliserende ADA's. Deze bevindingen gingen niet gepaard met bijwerkingen, een verlies van werkzaamheid of veranderingen in het farmacokinetische profiel van burosumab.

Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met TIO

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met TIO (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van burosumab. In klinisch onderzoek met pediatrische XLH-patiënten werd burosumab zonder dosisbeperkende toxiciteit toegediend bij doses tot 2,0 mg/kg lichaamsgewicht, met een maximale dosis van 90 mg om de 2 weken. In klinisch onderzoek met volwassen XLH-patiënten werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen bij doses tot 1,0 mg/kg of een maximale totale dosis van 128 mg om de 4 weken. In klinisch onderzoek met volwassen TIO-patiënten werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen tot doses van 2,0 mg/kg of een maximale dosis van 184 mg om de 4 weken.

Behandeling

Bij overdosering wordt aanbevolen om met burosumab te stoppen en de biochemische respons te controleren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, andere geneesmiddelen die de botstructuur en -mineralisatie beïnvloeden, ATC-code: M05BX05.

Werkingsmechanisme

Burosumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam (IgG1) dat zich bindt aan fibroblast groeifactor 23 (FGF23) en de activiteit ervan remt. Door de remming van FGF23 verhoogt burosumab de tubulaire reabsorptie van fosfaat uit de nieren en verhoogt het de serumconcentratie van 1,25-dihydroxy-vitamine D.

Klinische werkzaamheid bij pediatrische patiënten met XLH

Onderzoek UX023-CL301

In pediatrisch onderzoek UX023-CL301 werden 61 patiënten in de leeftijd van 1 tot 12 jaar (56% vrouwelijk; 44% mannelijk, leeftijd bij eerste dosis gemiddeld (SD): 6,3 (3,31) jaar) gerandomiseerd naar behandeling met burosumab (n=29) of actieve controle (n=32; oraal fosfaat en actief vitamine D). Bij het begin van deelname aan het onderzoek dienden alle patiënten ten minste 6 maanden behandeling met oraal fosfaat en actief vitamine D te hebben ontvangen. Alle patiënten hadden radiografisch bewijs van botziekte door XLH (*Rickets Severity Score* ≥ 2). De aanvangsdosis voor burosumab was 0,8 mg/kg om de 2 weken en de dosis werd verhoogd naar 1,2 mg/kg bij onvoldoende respons, gemeten aan de hand van de nuchtere serumfosfaatspiegel. De patiënten die gerandomiseerd waren naar de groep met actieve controlebehandeling kregen dagelijks meerdere doses oraal fosfaat en actief vitamine D.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in de ernst van rachitis in week 40, beoordeeld aan de hand van de score op de RGI-C (*Radiographic Global Impression of change*) voor de groep met burosumab vergeleken met de groep met actieve controlebehandeling.

De RGI-C is een relatieve beoordelingsschaal waarbij de rachitis van een patiënt vóór en na de behandeling vergeleken wordt met behulp van een schaalverdeling van 7 punten, ter beoordeling van

de verandering in dezelfde afwijkingen die met behulp van de RSS werden beoordeeld (zoals hieronder wordt beschreven). De scores gaan van -3 (ernstige verergering van rachitis) tot +3 (volledige genezing van rachitis).

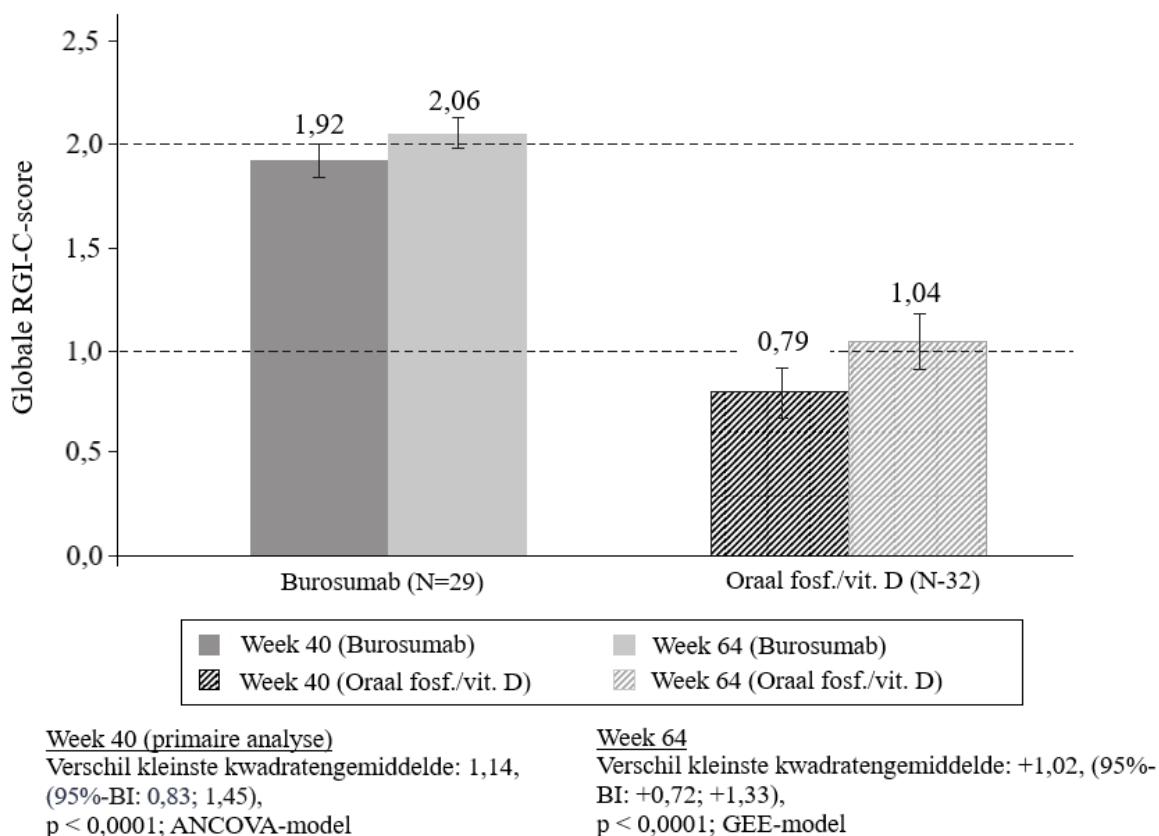
De ernst van pediatrische rachitis werd gemeten met behulp van de RSS, een radiografische scoringsmethode op basis van de graad van metafysaire rafeling, uitholling en grootte van aantasting van de groeischijf. In onderzoek UX023-CL301 werd de RSS beoordeeld met behulp van een vooraf gedefinieerde schaal voor specifieke afwijkingen in polsen en knieën.

Alle patiënten (n=61) voltooiden de 64 weken durende, gerandomiseerde behandelperiode. Er waren geen patiënten bij wie de dosis werd verlaagd en bij 8 patiënten die burosumab kregen (28%) werd de dosis verhoogd tot 1,2 mg/kg. In totaal werden 51 patiënten opgenomen in de verlengingsperiode van behandeling: 26 patiënten in de groep actieve controle→burosumab en 25 patiënten in de groep burosumab→burosumab. Ze werden gedurende maximaal 124 weken met burosumab behandeld.

Primaire werkzaamheidsresultaten

Bij behandeling met burosumab werd in week 40 meer genezing van rachitis gezien dan bij behandeling met actieve controle. Dit effect bleef behouden in week 64, zoals weergegeven in Figuur 1. Deze resultaten bleven behouden tot week 88 (n=21).

Figuur 1: Globale RGI-C-score (gemiddelde ± SE) – Primair werkzaamheidseindpunt in week 40 en 64 (volledige analyseset)



Secundaire werkzaamheidsresultaten

De resultaten van de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten voor week 40 en 64 zijn weergegeven in Tabel 3. Deze resultaten bleven behouden tot week 88 (n=21).

Tabel 3: Resultaten van secundaire werkzaamheidseindpunten

Eindpunt	Week	Actieve controle Kleinste kwadraten- gemiddelde (SE)	Burosumab Kleinste kwadraten- gemiddelde (SE)	Vershil (burosumab – actieve controle)
Misvorming van onderste ledemaat; beoordeeld aan de hand van RGI-C (GEE-model)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95%-BI: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95%- BI: +0,57; +1,37] p < 0,0001
Lengte; Z-score	Uitgangssituatie	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95%-BI: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95%-BI: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Ernst van rachitis, totale RSS-score	Uitgangssituatie	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95%- BI -1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95%- BI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Alkalische fosfatase in serum (E/l)	Uitgangssituatie	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95%- BI: -138; -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95%- BI: -192; -102] p < 0,0001
Zes-minuten wandetest (m)	Uitgangssituatie	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95%- BI: -0,3; 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95%-BI: 2; 89]; p = 0,0399

a: de verandering in week 40 ten opzichte van de uitgangssituatie volgens ANCOVA-model.

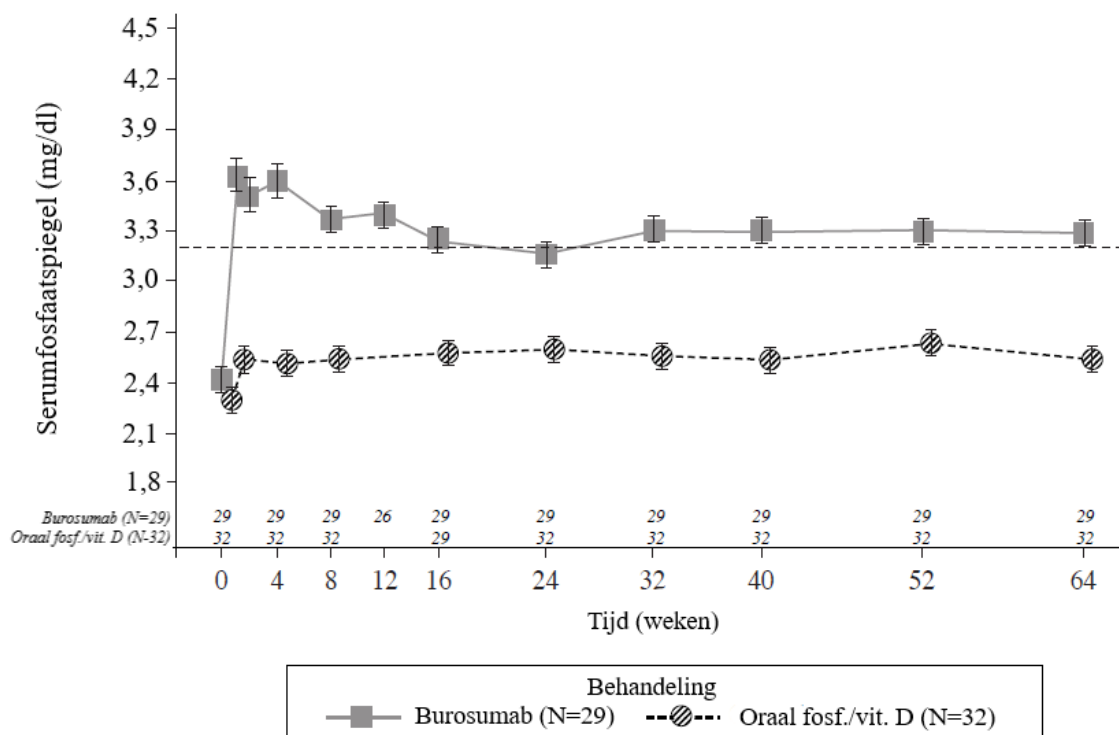
b: de verandering in week 64 ten opzichte van de uitgangssituatie volgens GEE-model.

Serumfosfaat

Bij ieder onderzoeksbezoek waarin in beide groepen de serumfosfaatspiegel werd gemeten, waren de veranderingen in de serumfosfaatspiegel ten opzichte van de uitgangssituatie groter in de groep die burosumab kreeg dan in de groep met actieve controlebehandeling ($p < 0,0001$; GEE-model) (Figuur 2).

Figuur 2: Serumfosfaatspiegel en verandering ten opzichte van de uitgangssituatie (mg/dl) (gemiddelde \pm SE) per behandelgroep (PD-analyseset)

NB: De onderbroken lijn in de figuur geeft de ondergrens van het normale referentiebereik voor de serumfosfaatspiegel weer; 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Tijdens de verlengingsperiode van behandeling (week 66 tot en met week 140), de verlenging van de behandeling met burosumab in beide groepen (burosumab→burosumab (n=25) en actieve controle→burosumab (n=26)), bleven de resultaten behouden.

Onderzoek UX023-CL201

In pediatrisch onderzoek UX023-CL201, werden 52 pediatrische patiënten in de leeftijd van 5 tot 12 jaar (gemiddelde 8,5 jaar; SD 1,87) met XLH gedurende een initiële periode van 64 weken behandeld en kregen zij ofwel om de twee weken (Q2W) of om de vier weken (Q4W) een dosis toegediend. Dit werd gevolgd door twee verlengingsperioden met toediening Q2W voor alle patiënten, de eerste periode gedurende maximaal 96 weken (in totaal 160 weken) en een verdere periode gedurende maximaal 56 weken voor de veiligheidsanalyse.

Bijna alle patiënten hadden radiografisch bewijs van rachitis in de uitgangssituatie en hadden eerder oraal fosfaat en vitamine D-analogen toegediend gekregen voor een gemiddelde (SD) duur van 7 (2,4) jaar. Deze conventionele therapie werd 2 - 4 weken vóór de start van burosumab stopgezet. De dosis burosumab werd aangepast om te streven naar een nuchtere serumfosfaatspiegel van 3,50 tot 5,02 mg/dl (1,13 tot 1,62 mmol/l). In de eerste 64 weken kregen 26 van de 52 patiënten burosumab Q4W toegediend. Zesentwintig van de 52 patiënten kregen burosumab Q2W toegediend met een gemiddelde dosis (min., max.) van 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) en 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg respectievelijk in week 16, 40 en 64, en tot een maximale dosis van 2,0 mg/kg.

Burosumab verhoogde de serumfosfaatspiegel en verhoogde de maximale tubulaire reabsorptie van fosfaat (TmP)/GFR. In de Q2W-groep steeg de gemiddelde (SD) serumfosfaatspiegel van 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) in de uitgangssituatie naar 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) in week 40 en bleef tot week 64 gehandhaafd op 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). De verhoogde serumfosfaatspiegels bleven behouden tot week 160 (n=52).

Activiteit van alkalische fosfatase

De gemiddelde (SD) totale activiteit van alkalische fosfatase (ALP) in het serum bedroeg 459 (105) E/l in de uitgangssituatie en daalde naar 369 (76) E/l in week 64 (-19,6%; $p < 0,0001$); dalingen waren vergelijkbaar voor de twee dosisgroepen. In het algemeen bleven verlaagde serumspiegels voor ALP behouden tot week 160.

De serumspiegel van alkalische fosfatase afkomstig van de botten (BALP) bedroeg 165 (52) $\mu\text{g/l}$ [gemiddelde (SD)] in de uitgangssituatie en 115 (31) $\mu\text{g/l}$ in week 64 (gemiddelde verandering: -28,5%); dalingen waren vergelijkbaar voor de twee dosisgroepen. In het algemeen bleven verlaagde serumspiegels voor BALP behouden tot week 160.

In onderzoek UX023-CL201 werd de ernst van pediatrische rachitis gemeten met behulp van de RSS, zoals hierboven beschreven. De RSS werd beoordeeld met behulp van een vooraf gedefinieerde schaal voor specifieke afwijkingen in polsen en knieën. Als aanvulling op de RSS-beoordeling werd de RGI-C-beoordelingsschaal gebruikt. De resultaten zijn samengevat in Tabel 4.

Tabel 4: Respons van rachitis bij kinderen in de leeftijd van 5 - 12 jaar die burosumab toegediend kregen in onderzoek UX023-CL201

Eindpunt	Duur van burosumab (week)	Omvang effect	
		Q2W (N=26)	Q4W (N=26)
Totale RSS-score Gemiddelde (SD) in de uitgangssituatie Kleinste kwadratengemiddelde voor verandering (SE) t.o.v. de uitgangssituatie in totale score ^a (verlaagde RSS-score wijst op verbetering van de ernst van rachitis)	40	1,92 (1,2) -1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	1,67 (1,0) -0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
	64	-1,00 (0,1) ($p < 0,0001$)	-0,84 (0,1) ($p < 0,0001$)
Globale RGI-C-score Kleinste kwadratengemiddelde voor score (SE) ^a (positief wijst op genezing)	40	+1,66 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,47 (0,1) ($p < 0,0001$)
	64	+1,56 (0,1) ($p < 0,0001$)	+1,58 (0,1) ($p < 0,0001$)

a) De schattingen met betrekking tot de kleinste kwadratengemiddelden en p-waarden zijn afkomstig van een *generalised estimation equation model* rekening houdend met de RSS in de uitgangssituatie, de bezoeken en het behandelingsschema en de interactie ertussen.

Onderzoek UX023-CL205

In pediatrisch onderzoek UX023-CL205 werd burosumab beoordeeld bij 13 XLH-patiënten in de leeftijd van 1 tot 4 jaar (gemiddelde 2,9 jaar; SD 1,1) gedurende een behandelingsperiode van 64 weken. Twaalf patiënten zetten de behandeling met burosumab voort gedurende nog eens 96 weken tijdens de verlengingsperiode, tot een maximale duur van 160 weken. Alle patiënten hadden radiografisch bewijs van rachitis in de uitgangssituatie en 12 patiënten hadden oraal fosfaat en vitamine D-analogen gekregen voor een gemiddelde (SD) duur van 16,7 (14,4) maanden. Deze

conventionele therapie werd 2 - 6 weken vóór de start van burosumab stopgezet. De patiënten kregen burosumab toegediend in een dosis van 0,8 mg/kg om de 2 weken.

De gemiddelde (SD) nuchtere serumfosfaatspiegel steeg van 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) in de uitgangssituatie naar 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) in week 40 en de verhoogde spiegels bleven behouden tot week 160.

Activiteit van alkalische fosfatase in het serum

De gemiddelde (SD) totale activiteit van alkalische fosfatase in het serum bedroeg 549 (193,8) E/l in de uitgangssituatie en daalde naar 335 (87,6) E/l in week 40 (gemiddelde verandering: -36,3%). Verlaagde totale activiteit van alkalische fosfatase in serum bleef behouden met langdurige behandeling tot week 160.

Rickets Severity Score (RSS)

De gemiddelde totale RSS verbeterde van 2,92 (1,367) in de uitgangssituatie naar 1,19 (0,522) in week 40, wat overeenkomt met een verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het kleinste kwadratengemiddelde (SE) voor de verandering van -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). De RSS bleef behouden tot week 64, 112 en 160.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)

Na 40 weken behandeling met burosumab was het kleinste kwadratengemiddelde (SE) voor de globale RGI-C-score +2,21 (0,071) bij alle 13 patiënten ($p < 0,0001$), wat wijst op genezing van rachitis. Alle 13 patiënten werden beschouwd als RGI-C-responders, gedefinieerd door een globale RGI-C-score $\geq +2,0$. De globale RGI-C-score bleef behouden tot week 64, 112 en 160.

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

Klinische werkzaamheid bij volwassenen met XLH

Onderzoek UX023-CL303

Onderzoek UX023-CL303 is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 134 volwassen patiënten met XLH. Het onderzoek bestond uit een 24 weken durende placebogecontroleerde behandelingsfase, gevolgd door een 24 weken durende open-label periode waarbij alle patiënten burosumab toegediend kregen. Tijdens het onderzoek waren oraal fosfaat en actieve vitamine D-analogen niet toegelaten. Burosumab werd toegediend in een dosis van 1 mg/kg om de 4 weken. Het primaire eindpunt voor dit onderzoek was normalisering van de serumfosfaatspiegel gedurende de gehele 24 weken durende dubbelblinde periode. De belangrijkste secundaire eindpunten bestonden uit ergste pijn, gemeten aan de hand van de BPI-schaal (*Brief Pain Inventory*), en stijfheid en lichamelijk functioneren, gemeten aan de hand van de WOMAC-index (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*). Verkennende eindpunten bestonden uit genezing van fractuur en pseudofractuur, enthesopathie, een 6-minuten wandeltest, interferentie van pijn volgens de BPI, ergste vermoeidheid volgens de BFI (*Brief Fatigue Inventory*) en algehele vermoeidheidsscore volgens de BFI.

Bij opname in het onderzoek bedroeg de gemiddelde leeftijd van de patiënten 40 jaar (bereik: 19 tot 66 jaar); 35% was mannelijk. 66 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo en 68 naar behandeling met burosumab; in de uitgangssituatie bedroeg de gemiddelde (SD) serumfosfaatspiegel 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] en 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] in respectievelijk de placebogroep en de burosumabgroep.

Wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt: tot en met week 24 bereikte een groter percentage van de met burosumab behandelde patiënten een gemiddelde serumfosfaatspiegel hoger dan de ondergrens van normaal (LLN, *lower limit of normal*) dan patiënten in de placebogroep (Tabel 5 en Figuur 3).

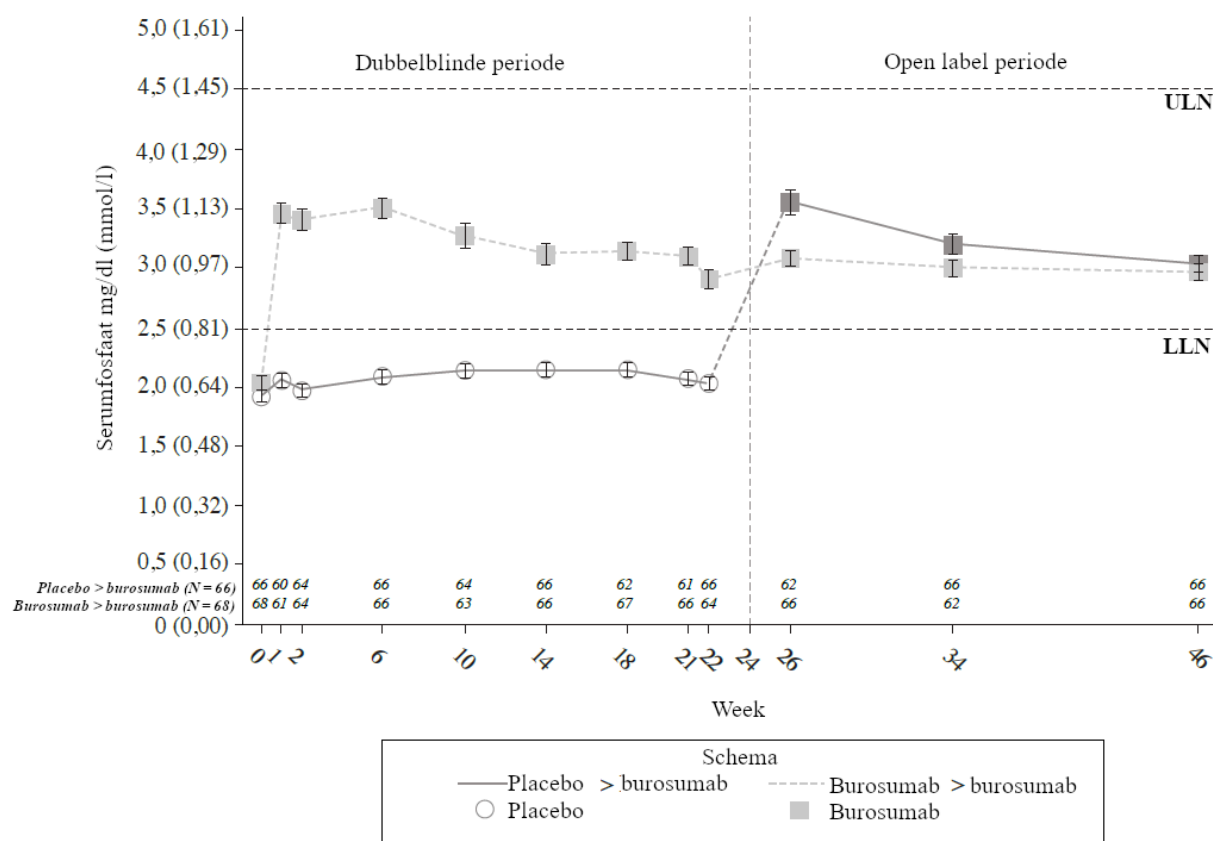
Tabel 5: Percentage volwassen patiënten die gemiddelde serumfosfaatspiegels bereikten hoger dan de LLN in het midden van het dosisinterval in onderzoek UX023-CL303 (dubbelblinde periode)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Bereikte tot en met week 24 een gemiddelde serumfosfaatspiegel > LLN tijdens het midden van de dosisintervallen - % (n)	7,6% (5/66)	94,1% (64/68)
95%-BI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-waarde ^a		< 0,0001

De 95%-BI's worden berekend met de Wilson-scoremethode.

^a p-waarde is afkomstig van de Cochran-Mantel-Haenszel-toets (CMH-toets) voor verband tussen het bereiken van het primaire eindpunt en de behandelingsgroep, gecorrigeerd voor randomisatiestratificaties.

Figuur 3: Gemiddelde (± SE) piekconcentraties serumfosfaat (mg/dl [mmol/l])



LLN, ondergrens van normaal; ULN, bovengrens van normaal van het referentiebereik voor serumfosfaat.

Door de patiënt gemelde pijn, lichamelijk functioneren en stijfheid

Voor de veranderingen in door de patiënt gemelde pijn (BPI), lichamelijk functioneren (WOMAC-index) en stijfheid (WOMAC-index) in week 24 ten opzichte van de Ausgangssituation werd een groter verschil waargenomen bij burosumab dan bij placebo. Het gemiddelde (SE) verschil tussen de behandelingsgroepen (burosumab-placebo) bereikte in week 24 statistische significantie voor stijfheid volgens WOMAC. Details zijn weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Veranderingen in de score voor door de patiënt gemelde pijn, lichamelijk functioneren en stijfheid in week 24 ten opzichte van de uitgangssituatie en analyse van het verschil in week 24

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
Ergste pijn volgens BPI^a		
Kleinstekwadratengemiddelde (SE) voor verandering t.o.v. de uitgangssituatie	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95%-BI's]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Kleinstekwadratengemiddelde (SE) voor verschil (burosumab-placebo)	-0,5 (0,28)	
p-waarde	0,0919 ^c	
Lichamelijk functioneren volgens WOMAC-index^b		
Kleinstekwadratengemiddelde (SE) voor verandering t.o.v. de uitgangssituatie	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95%-BI's]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
Kleinstekwadratengemiddelde (SE) voor verschil	-4,9 (2,5)	
p-waarde	0,0478 ^c	
Stijfheid volgens WOMAC-index^b		
Kleinstekwadratengemiddelde (SE) voor verandering t.o.v. de uitgangssituatie	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95%-BI's]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
Kleinstekwadratengemiddelde (SE) voor verschil (burosumab-placebo)	-8,12 (3,2)	
p-waarde	0,0122	
^a De score voor het item 'ergste pijn' volgens BPI varieert van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn)		
^b De domeinen 'lichamelijk functioneren' en 'stijfheid' volgens WOMAC-index variëren van 0 (beste gezondheid) tot 100 (slechtste gezondheid)		
^c Niet significant na Hochberg-correctie		

6-minuten wandeltest

Deze inspanningstest werd uitgevoerd bij alle patiënten bij de uitgangssituatie, in week 12, 24, 36 en 48 (kleinstekwadratengemiddelde voor verschil in verandering ten opzichte van de uitgangssituatie, burosumab → placebo; Tabel 7). Verbeteringen bleven optreden tot en met week 48, waarbij de gewandelde afstand toenam van 357 m bij de uitgangssituatie tot 393 m in week 48. Patiënten die van placebo op burosumab overstapten, bereikten vergelijkbare verbeteringen na een behandeling van 24 weken.

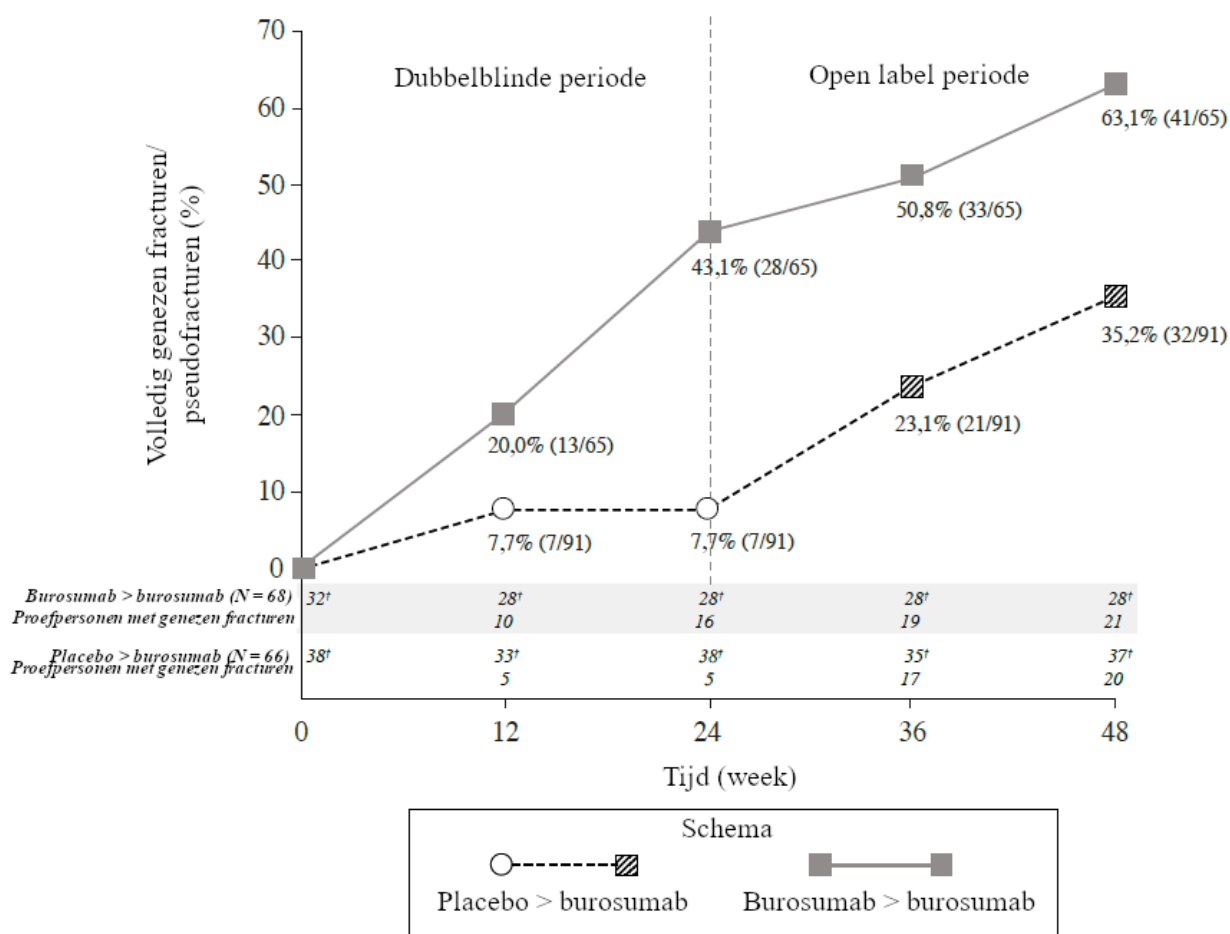
Tabel 7: Afstand van 6-minuten wandeltest (SD) bij de uitgangssituatie en in week 24; kleinstekwadratengemiddelde voor verschil (SE)

6-minuten wandeltest, m(SD)	Placebo	Burosumab
Uitgangssituatie	367 (103)	357 (109)
Week 24	369 (103)	382 (108)
Kleinstekwadratengemiddelde voor verschil burosumab-placebo (SE)	20 (7,7)	

Radiografische evaluatie van fractures en pseudofractures

In onderzoek UX023-CL303 werd bij de uitgangssituatie een skeletonderzoek uitgevoerd om osteomalaciegerelateerde fractures en pseudofractures te identificeren. Bij de uitgangssituatie had 52% (70/134) van de patiënten ofwel actieve fractures (12%, 16/134) of actieve pseudofractures (47%, 63/134). Na behandeling met burosumab vertoonden meer patiënten genezing van de fractures en pseudofractures dan in de placebogroep (Figuur 4). Tijdens de placebogecontroleerde behandelingsperiode tot en met week 24 werden in totaal 6 nieuwe fractures of pseudofractures waargenomen bij 68 patiënten die burosumab toegediend kregen, in vergelijking met 8 nieuwe afwijkingen bij 66 patiënten die placebo toegediend kregen. Van het aantal nieuwe fractures die vóór week 48 werden waargenomen, waren aan het einde van het onderzoek de meeste (10/18) volledig of gedeeltelijk genezen.

Figuur 4: Percentage van genezen actieve fractures en pseudofractures in onderzoek UX023-CL303



In de uitgangssituatie bedroeg de gemiddelde (SD) totale last voor calcaneale enthesopathie (som van superieur en inferieur calcaneusspoor) 5,64 (3,12) cm in de burosumabgroep en 5,54 (3,1) cm in de placebogroep. In week 24 bedroeg de gemiddelde (SD) totale last voor calcaneale enthesopathie 5,90 (3,56) cm in de groep van burosumab→burosumab en 4,07 (2,38) cm in de groep van placebo→burosumab.

Voor de verkennende eindpunten van interferentie van pijn volgens de BPI, ergste vermoeidheid volgens de BFI en algemene vermoeidheidsscore volgens de BFI werd geen betekenisvol verschil waargenomen tussen de behandelingsgroepen.

Bothistomorfometrie bij volwassenen

Onderzoek UX023-CL304

Onderzoek UX023-CL304 is een 48 weken durend, open-label onderzoek met een enkele groep van volwassen patiënten met XLH waarmee de effecten van burosumab werden beoordeeld met betrekking tot de verbetering van osteomalacie, vastgesteld door middel van histologische en histomorfometrische beoordeling van biopten van de crista iliaca. Patiënten kregen 1,0 mg/kg burosumab om de 4 weken toegediend. Tijdens het onderzoek waren oraal fosfaat en actieve vitamine D-analogen niet toegelaten.

In het onderzoek werden 14 patiënten opgenomen. Bij opname in het onderzoek bedroeg de gemiddelde leeftijd van de patiënten 40 jaar (bereik: 25 tot 52 jaar); 43% was mannelijk. Na een behandeling van 48 weken in onderzoek UX023-CL304 waren van 11 patiënten paarsgewijze biopten beschikbaar; genezing van osteomalacie werd bij alle tien evalueerbare patiënten waargenomen, zoals werd aangetoond met een vermindering van het osteoïdvolume/botvolume (OV/BV) van een gemiddelde (SD) score van 26,1% (12,4) in de uitgangssituatie tot 11,9% (6,6). De osteoïddikte (O.Th) nam bij 11 evalueerbare patiënten af van een gemiddelde (SD) van 17,2 (4,1) micrometer tot 11,6 (3,1) micrometer.

Klinische werkzaamheid bij volwassen patiënten met tumorgeïnduceerde osteomalacie

Burosumab werd beoordeeld in twee open-label onderzoeken met een enkele groep waarin in totaal 27 volwassen TIO-patiënten werden opgenomen. De toediening van oraal fosfaat en actieve vitamine D-analogen werd stopgezet tussen de 2 en 10 weken vóór aanvang van de behandeling met burosumab. De patiënten kregen burosumab om de 4 weken toegediend met een op gewicht gebaseerde startdosis van 0,3 mg/kg om een nuchtere serumfosfaatspiegel van 2,5 tot 4,0 mg/dl [0,81 tot 1,29 mmol/l] te bereiken.

In onderzoek UX023T-CL201 werden 14 volwassen patiënten opgenomen met een bevestigde diagnose van FGF23-gerelateerde hypofosfatemie, veroorzaakt door een onderliggende tumor die niet chirurgisch kon worden verwijderd of kon worden gelokaliseerd. 8 patiënten waren mannen en de leeftijd van alle patiënten varieerde van 33 jaar tot 68 jaar (mediaan 59,5 jaar). De gemiddelde (SD) dosis burosumab bedroeg 0,83 (0,41) mg/kg in week 20, 0,87 (0,49) mg/kg in week 48, 0,77 (0,52) mg/kg in week 96 en 0,67 (0,54) mg/kg in week 144.

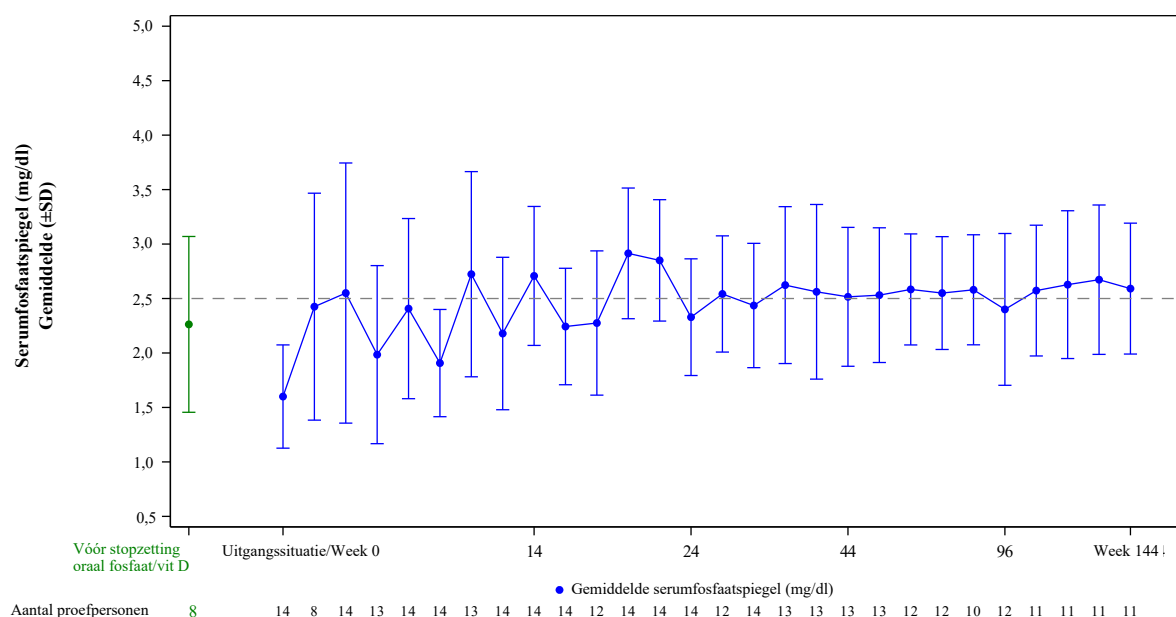
In onderzoek KRN23-002 werden 13 volwassen patiënten uit Japan en Zuid-Korea opgenomen met een bevestigde diagnose van TIO. 6 patiënten waren mannen en de leeftijd van alle patiënten varieerde van 41 jaar tot 73 jaar (mediaan 58,0 jaar). De gemiddelde (SD) dosis burosumab bedroeg 0,91 (0,59) mg/kg in week 48 en 0,96 (0,70) mg/kg in week 88.

Serumfosfaat

In beide onderzoeken verhoogde burosumab de gemiddelde serumfosfaatspiegels en deze bleven gedurende de hele onderzoeksperiode stabiel, zoals wordt weergegeven in respectievelijk Figuur 5 en 6.

Figuur 5: Onderzoek UX023T-CL201 – Serumfosfaatspiegel (mg/dl) (gemiddelde ± SD)

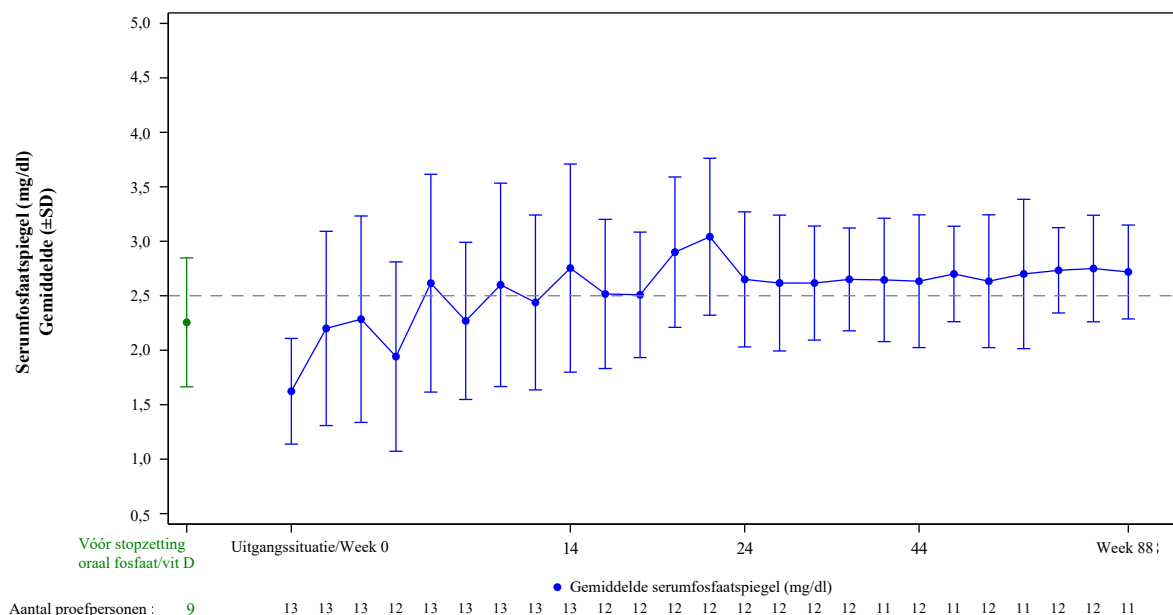
Opmerking: de stippellijn in de figuur geeft de ondergrens van het referentiebereik voor de serumfosfaatspiegel aan, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Vóór stopzetting van oraal fosfaat/vitamine D; deze waarden werden vóór opname in het onderzoek gemeten

Figuur 6: Onderzoek KRN23-002 – Serumfosfaatspiegel (mg/dl) (gemiddelde ± SD)

Opmerking: de stippellijn in de figuur geeft de ondergrens van het referentiebereik voor de serumfosfaatspiegel aan, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Vóór stopzetting van oraal fosfaat/vitamine D; deze waarden werden vóór opname in het onderzoek gemeten

In onderzoek UX023T-CL201 nam bij deze patiënten de TmP/GFR-verhouding toe van een gemiddelde (SD) van 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] in de uitgangssituatie tot 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] in week 48 en bleef deze stabiel tot en met week 144. In onderzoek KRN23-002 nam de TmP/GFR-verhouding toe van een gemiddelde (SD) van 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] in de uitgangssituatie tot 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] in week 48.

Bothistomorfometrie

In onderzoek UX023T-CL201 waren van 11 patiënten paarsgewijze botbiopten beschikbaar. De veranderingen werden beoordeeld na 48 weken behandeling. De histomorfologische parameters worden in Tabel 8 hieronder weergegeven als gemiddelde metingen per groep in de uitgangssituatie en in week 48, gevolgd door het gemiddelde van de relatieve veranderingen van individuele metingen.

Tabel 8: Veranderingen in histomorfologische parameters in onderzoek UX023T-CL201

Parameter	Gemiddelde (SD) score per groep		Procentuele verandering in gemiddelde waarden per groep
	Uitgangssituatie	Week 48	
OV/BV (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
OS/BS (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
O.Th (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

OV/BV: osteoïdvolume/botvolume; OS/BS: osteoïdoppervlak/botoppervlak; O.Th: osteoïddikte

Radiografische evaluatie

Om het aantal fractures en pseudofractures te beoordelen, werden in de uitgangssituatie en tot week 144 na de behandeling met ^{99m}technetium gemerkte botskans van het gehele lichaam en röntgenonderzoeken van het skelet uitgevoerd. Zowel op de botskans als op de röntgenopnamen werd een vermindering van fractures en pseudofractures waargenomen.

Pediatrische patiënten met TIO

Er zijn geen klinische onderzoeken met burosumab bij pediatrische patiënten van welke leeftijd dan ook met TIO. De dosering van burosumab bij pediatrische patiënten met TIO is bepaald op basis van farmacokinetische modellering en simulatie (zie rubriek 5.2).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met burosumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van tumorgeïnduceerde osteomalacie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Burosumab wordt nagenoeg volledig geabsorbeerd vanuit subcutane injectieplaatsen in de bloedsomloop. Na subcutane toediening duurt het ongeveer 7 - 13 dagen (mediaan) om maximale serumconcentraties (T_{max}) van burosumab te bereiken. De piekserumconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder de serumconcentratie/tijd-curve (AUC) van burosumab is dosisproportioneel in het dosisbereik van 0,1 - 2,0 mg/kg.

Distributie

Bij patiënten met XLH benadert het waargenomen distributievolume van burosumab het plasmavolume, wat op een beperkte extravasculaire distributie wijst.

Biotransformatie

Burosumab bestaat uitsluitend uit aminozuren en koolhydraten als natuurlijk immunoglobuline en de kans is klein dat het via metabole mechanismen in de lever wordt geëlimineerd. Verwacht wordt dat het metabolisme en de eliminatie de klaringswegen van immunoglobuline volgen, wat resulteert in afbraak tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren.

Eliminatie

Gezien de moleculaire grootte van burosumab wordt niet verwacht dat het rechtstreeks wordt uitgescheiden. De klaring van burosumab is afhankelijk van het lichaamsgewicht en bedraagt naar

schatting respectievelijk 0,290 l/dag en 0,136 l/dag bij een gemiddelde volwassen (70 kg) en pediatrische (30 kg) XLH-patiënt, met een overeenkomstige halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor dispositie in serum die varieert van ongeveer 16 tot 19 dagen. Rekening houdend met de $t_{1/2}$ -schattingen bedraagt de geschatte tijd voor het bereiken van het plateau van *steady-state* blootstellingen ongeveer 67 dagen. Na toediening van meerdere doses aan pediatrische proefpersonen bereiken de waargenomen dalconcentraties in serum 8 weken na het begin van de behandeling een plateau.

Lineariteit/non-lineariteit

Burosumab vertoont een niet-tijdgebonden farmacokinetiek die lineair is met de dosis in het subcutane dosisbereik van 0,1 tot 2,0 mg/kg.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Met de subcutane toedieningsweg wordt bij proefpersonen met XLH of TIO een directe farmacokinetische/farmacodynamische relatie waargenomen tussen de serumspiegel van burosumab en verhogingen in de serumfosfaatspiegel die goed wordt beschreven door een E_{\max}/EC_{50} -model. De serumspiegels van burosumab en fosfaat, evenals de TmP/GFR, vertoonden parallele verhogingen en verlagingen en bereikten maximale concentraties op ongeveer hetzelfde tijdstip na elke dosis, wat een directe farmacokinetische/farmacodynamische relatie ondersteunt. De AUC voor de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de serumspiegel van fosfaat, TmP/GFR en $1,25(OH)_2D$ nam lineair toe naarmate de AUC van burosumab steeg.

Pediatrische farmacokinetiek/farmacodynamiek

Er is geen significant verschil waargenomen in de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij pediatrische patiënten vergeleken met die bij volwassen patiënten. De klaring en het distributievolume van burosumab zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten met TIO

De startdosis van burosumab voor pediatrische patiënten met TIO is gebaseerd op farmacokinetische/farmacodynamische populatiemodellering en -simulaties die aangeven dat een startdosis van 0,4 mg/kg om de 2 weken voor kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 12 jaar en 0,3 mg/kg om de 2 weken voor adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar er naar verwachting zal toe leiden dat een deel van de pediatrische patiënten met TIO een normale serumfosfaatspiegel bereikt. Deze doses kunnen stapsgewijs worden verhoogd tot maximaal 2,0 mg/kg om de 2 weken (de hoogste gesimuleerde dosis).

Speciale populaties

Een farmacokinetische populatieanalyse met gegevens van pediatrische en volwassen proefpersonen met XLH en volwassen proefpersonen met TIO duidde erop dat leeftijd, geslacht, ras, etnische afkomst, uitgangswaarde voor serumalbumine, uitgangswaarde voor alkalische fosfatase in serum, uitgangswaarde voor alanineaminotransferase in serum en uitgangswaarde voor creatinineklaring $\geq 49,9$ ml/min geen significante voorspellende factoren waren voor de farmacokinetiek van burosumab. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse waren de farmacokinetische eigenschappen van burosumab vergelijkbaar bij patiënten met XLH en patiënten met TIO.

Postprandiaal effect op serumfosfaatspiegel en serumcalciumspiegel

Het effect van burosumab op de serumfosfaatspiegel en serumcalciumspiegel na voeding werd onderzocht in twee deelonderzoeken (onderzoek UX023-CL301 en UX023-CL303): 13 pediatrische patiënten (> 3 jaar) en 26 volwassen patiënten (24-65 jaar oud). De serumfosfaatspiegel en serumcalciumspiegel werden bij pediatrische patiënten gemeten aan het einde van het behandelingsinterval en bij volwassenen in het midden van het interval. Bloedmonsters werden afgenomen na een nuchtere periode en nogmaals 1-2 uur na een standaardmaaltijd.

Behandeling met burosumab leidde bij pediatrische of volwassen proefpersonen in de deelonderzoeken niet tot postprandiale afwijkingen boven de voor de leeftijd gecorrigeerde bovengrenzen van normaal voor de serumfosfaatspiegel of de serumcalciumspiegel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische onderzoeken met normale dieren werden bijwerkingen waargenomen bij blootstellingen die resulteerden in een serumfosfaatspiegel boven de normale limieten. Deze effecten kwamen overeen met een overdreven respons op de remming van normale FGF23-concentraties met als gevolg een suprafysiologische verhoging van de serumfosfaatspiegel die de bovengrens van normaal overschreed.

Onderzoek bij konijnen en volwassen en juveniele cynomolgusapen toonde dosisafhankelijke verhogingen in de serumspiegel van fosfaat en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, wat de farmacologische werking van burosumab bij deze diersoorten bevestigt. Ectopische mineralisatie van verschillende weefsels en organen (bijv. nieren, hart, longen en aorta), en in sommige gevallen daaruit voortvloeiende secundaire gevolgen (bijv. nefrocalcinose), veroorzaakt door hyperfosfatemie werd waargenomen bij normale dieren met doses burosumab die resulteerden in een serumfosfaatspiegel bij dieren van meer dan ongeveer 8 mg/dl (2,6 mmol/l). In een XLH-muismodel werd een significante afname van de incidentie van ectopische mineralisatie waargenomen bij equivalente serumfosfaatspiegels, wat erop wijst dat het risico op mineralisatie kleiner is in de aanwezigheid van overmatig FGF23.

Boteffecten die bij volwassen en juveniele apen werden gezien, waren veranderingen in markers voor botmetabolisme, toename in de dikte en densiteit van corticaal bot, verhoogde densiteit van alle botten en verdikking van pijpbeenderen. Deze veranderingen waren een gevolg van serumfosfaatspiegels die hoger waren dan normaal, waardoor de botturnover versnelde en ook leidde tot periostale hyperostose en een afname van de botsterkte bij volwassen dieren, maar niet bij juveniele dieren met de doses die getest werden. De abnormale botontwikkeling werd niet bevorderd door burosumab, aangezien er geen veranderingen in de femurlengte of botsterkte werden waargenomen bij juveniele dieren. De botveranderingen kwamen overeen met de farmacologie van burosumab en de rol van fosfaat bij botmineralisatie, -metabolisme en -turnover.

In onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering met een maximale duur van 40 weken bij cynomolgusapen werd bij mannelijke apen mineralisatie van rete testis/seminifereuze tubuli waargenomen. Er werden echter geen veranderingen waargenomen bij de analyse van sperma. In deze onderzoeken werden geen nadelige effecten op de vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen.

In het onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd bij drachtige cynomolgusapen werd een matige mineralisatie van de placenta waargenomen bij drachtige dieren die 30 mg/kg burosumab toegediend gekregen en bij dieren met een piekserumfosfaatconcentratie van meer dan ongeveer 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Er werd een verkorting van de drachtperiode en een gerelateerde verhoogde incidentie van vroeggeboorte waargenomen bij drachtige apen met doses $\geq 0,3$ mg/kg, wat overeenkwam met blootstellingen aan burosumab van $\geq 0,875$ tot 1,39 maal de verwachte klinische niveaus. Burosumab werd teruggevonden in het serum van foetussen, wat erop wijst dat burosumab over de placenta naar de foetus werd getransporteerd. Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten. Er werd geen ectopische mineralisatie waargenomen bij foetussen of nakomelingen en burosumab had geen effect op de pre- en postnatale groei, inclusief de overlevingskansen van de nakomelingen.

In preklinisch onderzoek is ectopische mineralisatie waargenomen bij normale dieren, het vaakst in de nieren, wanneer burosumab werd toegediend in doses die resulteerden in serumfosfaatspiegels van meer dan 8 mg/dl (2,6 mmol/l). Noch nieuwe of klinisch betekenisvolle verergering van nefrocalcinose noch ectopische mineralisatie is waargenomen in klinisch onderzoek met XLH-patiënten die met burosumab behandeld werden om normale serumfosfaatspiegels te bereiken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
D-sorbitol (E 420)
Polysorbaat 80
L-methionine
Zoutzuur 10% (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

CRYSVITA oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Bij gebruik is chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 48 uur bij 25°C indien beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bij gebruik de bewaartijden en -condities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

CRYSVITA oplossing voor injectie in injectieflacons

Heldere, glazen injectieflacon met butylrubber stop en aluminium sluitzegel.

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

CRYSVITA oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Spuut van helder glas type I met een ingezette roestvrijstalen naald. De spuit is gesloten met een stugge naaldbescherming van polypropyleen en elastomeer en een zuigerstop van met fluorpolymeer gelamineerd broombutylrubber.

De verschillende sterktes van het geneesmiddel zijn te onderscheiden doordat de zuigerstangen verschillende kleuren hebben:

10 mg (blauw), 20 mg (rood) en 30 mg (groen).

Verpakkingsgrootte van één voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

CRYSVITA oplossing voor injectie in injectieflacons

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De injectieflacon niet schudden vóór gebruik.

Burosumab moet worden toegediend met behulp van aseptische technieken en steriele wegwerpspuiten en -injectienaalden.

CRYSVITA oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Vóór toediening moet de oplossing visueel worden geïnspecteerd. De vloeistof moet helder tot licht melkachtig, kleurloos tot licht geelbruin zijn. Als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat, mag de oplossing niet worden gebruikt.

Nadat de voorgevulde spuit uit de koelkast is genomen, moet de spuit gedurende 45 minuten op kamertemperatuur komen voordat burosumab wordt geïnjecteerd.

Uitgebreide instructies voor subcutane toediening van burosumab in een voorgevulde spuit worden aan het einde van de bijsluiter gegeven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 februari 2018
Datum van laatste verlenging: 21 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in

module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS 10 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CRYSVITA 10 mg oplossing voor injectie
burosumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 10 mg burosumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbaat 80, L-methionine, zoutzuur 10% en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1262/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CRYSVITA 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CRYSVITA 10 mg injectievloeistof
burosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS 20 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CRYSVITA 20 mg oplossing voor injectie
burosumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 20 mg burosumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbaat 80, L-methionine, zoutzuur 10% en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1262/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CRYSVITA 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CRYSVITA 20 mg injectievloeistof
burosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS 30 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CRYSVITA 30 mg oplossing voor injectie
burosumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 30 mg burosumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbaat 80, L-methionine, zoutzuur 10% en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1262/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CRYSVITA 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON 30 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CRYSVITA 30 mg injectievloeistof
burosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR VOORGEVULDE SPIJT VAN 10 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CRYSVITA 10 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
burosumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 10 mg burosumab in 0,33 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbaat 80, L-methionine, zoutzuur 10% en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1262/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CRYSVITA 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJTEL VAN 10 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CRYSVITA 10 mg injectievloeistof
burosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,33 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR VOORGEVULDE SPIJT VAN 20 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CRYSVITA 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
burosumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg burosumab in 0,67 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbaat 80, L-methionine, zoutzuur 10% en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1262/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CRYSVITA 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJTEL VAN 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CRYSVITA 20 mg injectievloeistof
burosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,67 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR VOORGEVULDE SPIJT VAN 30 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CRYSVITA 30 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
burosumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg burosumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbaat 80, L-methionine, zoutzuur 10% en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1262/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CRYSVITA 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJTEL VAN 30 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CRYSVITA 30 mg injectievloeistof
burosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

CRYSVITA, 10 mg, oplossing voor injectie
CRYSVITA, 20 mg, oplossing voor injectie
CRYSVITA, 30 mg, oplossing voor injectie

burosumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CRYSVITA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CRYSVITA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is CRYSVITA?

CRYSVITA bevat de werkzame stof burosumab. Dit is een soort geneesmiddel dat een humaan monoklonaal antilichaam wordt genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van X-gebonden hypofosfatemie (XLH). Het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar, en bij volwassenen.

CRYSVITA wordt gebruikt voor de behandeling van tumorgeïnduceerde osteomalacie (TIO) wanneer de tumor die deze aandoening veroorzaakt, niet kan worden verwijderd of gevonden. Het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren van 1 tot en met 17 jaar, en bij volwassenen.

Wat is X-gebonden hypofosfatemie (XLH)?

X-gebonden hypofosfatemie (XLH) is een genetische aandoening.

- Mensen met XLH hebben hogere gehalten van een hormoon dat fibroblast groeifactor 23 (FGF23) wordt genoemd.
- FGF23 verlaagt de hoeveelheid fosfaat in het bloed.
- Het lage fosfaatgehalte kan:
 - leiden tot botten die mogelijk niet goed verhard en, bij kinderen en jongeren van 1 tot en met 17 jaar, niet goed kunnen groeien
 - leiden tot pijn en stijfheid in botten en gewrichten.

Wat is tumorgeïnduceerde osteomalacie (TIO)?

- Mensen met TIO hebben hogere gehalten van een hormoon dat FGF23 wordt genoemd en dat wordt aangemaakt door bepaalde soorten tumoren.
- FGF23 verlaagt de hoeveelheid fosfaat in het bloed.

- Het lage fosfaatgehalte kan leiden tot zachter worden van de botten, zwakke spieren, moeheid, botpijn en breuken.

Hoe werkt dit middel?

CRYSVITA hecht zich vast aan FGF23 in het bloed, waardoor FGF23 niet meer werkt en het fosfaatgehalte in het bloed stijgt zodat een normaal fosfaatgehalte kan worden bereikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U neemt fosfaatsupplementen of bepaalde vitamine D-supplementen in (met zogenaamd ‘actief vitamine D’, bijv. calcitriol).
- U heeft al een hoog fosfaatgehalte in uw bloed (‘hyperfosfatemie’).
- U heeft een ernstige nierziekte of nierfalen.

Allergische reacties

Stop met CRYSVITA en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, aangezien dit tekenen van een allergische reactie kunnen zijn:

- huiduitslag en jeuk over het hele lichaam
- ernstige zwelling van oogleden, mond of lippen (angio-oedeem)
- kortademigheid
- snelle hartslag
- zweten.

Gebruik dit middel niet als een van de zaken hierboven op u van toepassing is. Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Huidreacties

U kunt huidreacties krijgen op de plaats waar de injectie is toegediend; zie rubriek 4 voor meer informatie. Vertel het uw arts als deze reacties ernstig zijn.

Onderzoeken en controles

Uw arts zal tijdens uw behandeling het fosfaatgehalte en het calciumgehalte in uw bloed en urine controleren en kan ook echografie van de nieren uitvoeren om het risico op hyperfosfatemie (te veel fosfaat in het bloed) en ectopische mineralisatie (ophoping van calcium in weefsels zoals de nieren) te verlagen. Het gehalte parathyreoïdaal hormoon in uw serum zal ook af en toe gecontroleerd worden.

Kinderen jonger dan 1 jaar

Dit middel mag niet worden toegediend bij kinderen jonger dan 1 jaar omdat de veiligheid en de effecten van dit geneesmiddel niet zijn onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CRYSVITA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Gebruik dit middel niet en vertel het uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- fosfaatsupplementen
- bepaalde vitamine D-supplementen (met zogenaamd ‘actief vitamine D’, bijv. calcitriol). Er zijn bepaalde vitamine D-supplementen die u wel mag blijven of gaan gebruiken. Uw arts zal u zeggen welke middelen dit zijn.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u geneesmiddelen gebruikt die op dezelfde manier als calcium in het lichaam werken (“calcimimetica”). Als deze samen worden gebruikt, kunnen ze het calciumgehalte in het bloed verlagen.
- als u een TIO-patiënt bent en u een behandeling gaat krijgen voor de onderliggende tumor (d.w.z. radiotherapie of operatieve verwijdering). Als dat het geval is, zal de behandeling met CRYSVITA pas worden opgestart na de behandeling van de onderliggende tumor en als de serumfosfaatspiegel laag is.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat niet bekend is of dit middel een effect zal hebben op de baby.

CRYSVITA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Als u zwanger kunt worden, moet u een doeltreffende anticonceptiemethode (geboortebeperring) toepassen terwijl u dit middel gebruikt. Bespreek dit met uw arts.

Het is niet bekend of CRYSVITA in de moedermelk terechtkomt en risico voor pasgeborenen of zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Bespreek dit met uw arts.

Rijvaardigheid, fietsen en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat dit middel duizeligheid kan veroorzaken en uw vermogen om te fietsen, gereedschap of machines te gebruiken of een voertuig te besturen, kan beïnvloeden. Als u denkt dat dit het geval is, ga dan niet fietsen, gebruik geen gereedschap of machines en bestuur geen voertuigen en vertel dit aan uw arts.

CRYSVITA bevat sorbitol

Dit middel bevat 45,91 mg sorbitol per injectieflacon, overeenkomend met 45,91 mg/ml.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

CRYSVITA moet via een injectie onder de huid (subcutaan gebruik) in uw bovenarm, buik, bil of dij worden toegediend. Dit middel wordt aan u of uw kind toegediend door een zorgverlener. Uw arts kan ook aanbevelen dat u de injectie aan uzelf of uw kind toedient. Een zorgverlener zal u laten zien hoe u dit moet doen. De eerste zelfinjectie na het begin van de behandeling of na een dosisaanpassing moet in het bijzijn van een zorgverlener worden gegeven. Aan het einde van deze bijsluiter vindt u een gedetailleerde rubriek ‘Instructies voor gebruik’. Volg deze instructies altijd zorgvuldig op wanneer u de injectie met CRYSVITA aan uzelf of uw kind toedient.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Hoeveel van dit middel heeft u nodig?

De dosis wordt gebaseerd op uw lichaamsgewicht. Uw arts zal de juiste dosis voor u berekenen.

Dosering voor XLH en TIO

Uw dosis CRYSVITA moet als volgt worden geïnjecteerd:

- om de twee weken bij kinderen en jongeren van 1 tot en met 17 jaar;
- om de vier weken bij volwassenen.

Uw arts zal controles uitvoeren om er zeker van te zijn dat u de juiste dosis toegediend krijgt en kan uw dosis of dosisfrequentie, indien nodig, veranderen.

Maximale dosering voor XLH-patiënten

De maximale dosis die u toegediend krijgt voor de behandeling van XLH is 90 mg.

Maximale dosering voor TIO-patiënten

De maximale dosis die u toegediend krijgt voor de behandeling van TIO:

- is 90 mg voor kinderen van 1 tot en met 12 jaar
- is 180 mg voor jongeren van 13 tot en met 17 jaar en voor volwassenen

Patiënten met TIO

Als u een TIO-patiënt bent en een behandeling moet krijgen voor de onderliggende tumor (d.w.z. radiotherapie of operatieve verwijdering) wordt de behandeling met CRYSVITA door uw arts stopgezet. Wanneer de tumor is behandeld, zal uw arts uw fosfaatspiegel controleren en de behandeling met CRYSVITA opnieuw starten wanneer de serumfosfaatspiegel laag is.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft toegediend gekregen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Als u een dosis heeft gemist, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. De gemiste dosis moet zo snel mogelijk worden toegediend en uw arts zal de planning voor de volgende doses overeenkomstig aanpassen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren met XLH

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 kinderen en jongeren van 1 tot en met 17 jaar)

- Tandabsces (infectie)
- Hoesten
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Braken
- Misselijkheid
- Diarree
- Verstopping
- Tandbederf of gaatjes
- Huiduitslag
- Pijn in de spieren (myalgie) en handen en voeten
- Reacties op de plaats waar de injectie is toegediend, waaronder mogelijk:
 - roodheid of huiduitslag
 - pijn of jeuk
 - zwelling
 - bloeding of blauwe plekken

Deze injectieplaatsreacties zijn doorgaans van lichte aard, treden binnen een dag na de injectie op en verbeteren doorgaans binnen ongeveer 1 tot 3 dagen.

- Koorts
- Laag vitamine D-gehalte in uw bloed

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Toegenomen fosfaatwaarde in uw bloed

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren met TIO

De bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn niet bekend, aangezien er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd.

Bijwerkingen bij volwassenen met XLH en TIO

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 volwassenen)

- Tandabces (infectie)
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Rusteloze benensyndroom (onweerstaanbare drang om uw benen te bewegen om een onaangenaam, pijnlijk of vreemd gevoel in de benen te laten stoppen, met name vóór het slapengaan of 's nachts)
- Verstopping
- Pijn in de rug
- Spierspasmen
- Reacties op de plaats van de injectie, zoals pijn of zwelling
- Laag vitamine D-gehalte in uw bloed

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 volwassenen)

- Huiduitslag
- Toegenomen fosfaatwaarde in uw bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als het zichtbare deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Als u de injectie bij uzelf toedient, raadpleeg dan stap 5 van de 'Instructies voor gebruik' aan het einde van de bijsluiter voor instructies over het verwijderen van ongebruikte geneesmiddelen en benodigdheden.

Als u vragen heeft over wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt, stel die dan aan uw zorgverlener of apotheker.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is burosumab. Elke injectieflacon bevat ofwel 10, 20 of 30 mg burosumab.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbaat 80, L-methionine, zoutzuur 10% en water voor injecties (zie “CRYSVITA bevat sorbitol” in rubriek 2 voor meer informatie).

Hoe ziet CRYSVITA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

CRYSVITA is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot licht geelbruine oplossing voor injectie in een kleine, glazen injectieflacon. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Nederland
medinfo-nl@kyowakirin.com

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Lees goed deze instructies voor gebruik voordat u CRYSVITA gebruikt:

- Injecteer uzelf of uw kind alleen als uw arts u heeft verteld dat u dit moet doen.
- U mag alleen injecteren nadat u getraind bent in injectietechnieken. De eerste zelfinjectie na het begin van de behandeling of na een dosisaanpassing moet in het bijzijn van een zorgverlener worden gegeven.
- Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige (zorgverlener) u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw zorgverlener.
- Uw arts zal de juiste dosis voor u voorschrijven. Uw dosis wordt gemeten in milligram (mg). CRYSVITA is verkrijgbaar in injectieflacons met drie verschillende sterktes: 10 mg, 20 mg en 30 mg. Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe injectieflacon met CRYSVITA, zie stap 5 voor hoe u gebruikte injectieflacons en andere benodigdheden moet weggooien.
- Uw zorgverlener zal u vertellen hoeveel CRYSVITA u aan uzelf of uw kind moet toedienen. Het is mogelijk dat u of uw kind meer dan één injectieflacon toegediend moet krijgen om de juiste dosis te verkrijgen.
- Als uw zorgverlener u heeft verteld dat er meer dan één injectie nodig is om uw benodigde dosis te geven, moet u de volgende stappen 2-5 voor elke injectie herhalen. Gebruik voor elke injectie nieuwe benodigdheden en een andere plaats op uw lichaam.
- Gebruik alleen de spuit en naalden die zijn bijgeleverd of die door uw zorgverlener zijn voorgeschreven om de injectie toe te dienen.
 - Gebruik altijd de grote naald om de vloeistof op te trekken en denk eraan om die daarna te vervangen door de kleine naald om de vloeistof te injecteren.
 - Wanneer u een verkeerde spuit of naald gebruikt, kan dit leiden tot een verkeerde dosis of kan dit de injectie pijnlijker maken.
- Wanneer CRYSVITA aan een jong kind wordt toegediend, kan het handig zijn als er nog iemand anders aanwezig is ter ondersteuning.
- Gebruik CRYSVITA niet als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Stop met het gebruik van CRYSVITA als u tijdens of na de injectie een allergische reactie krijgt en neem onmiddellijk contact op met uw zorgverlener. Zie rubriek 2 van de bijsluiter voor meer informatie.

Stap 1. Benodigdheden verzamelen en inspecteren

Neem de injectieflacons met CRYSVITA die u nodig heeft uit de koelkast.

Controleer de sterkte op het etiket van elke injectieflacon.

Zorg ervoor dat u het juiste aantal injectieflacons heeft dat overeenkomt met de dosis in mg, zoals uw zorgverlener u heeft aanbevolen.

Neem bij twijfel contact op met uw zorgverlener.

Laat de injectieflacons gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen. Verwarm de injectieflacons op geen enkele andere manier, zoals met heet water of in een magnetron. Plaats de injectieflacons niet in direct zonlicht.

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (vermeld na EXP) op het etiket van de injectieflacon.

Inspecteer de vloeistof in de injectieflacon. U mag er niet mee schudden.

Gebruik de injectieflacon niet als:

- de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken;
- de vloeistof verkleurd of troebel is of deeltjes bevat. De CRYSVITA-vloeistof moet helder tot licht melkachtig en kleurloos tot licht geelbruin zijn.



Plaats alles wat u nodig heeft op een schoon, vlak oppervlak. Voor elke injectie heeft u het volgende nodig:

- A. injectieflacon met CRYSVITA voor injectie,
- B. één spuit met zuiger,
- C. één grote naald voor op de spuit om CRYSVITA op te trekken,
- D. één kleine naald voor op de spuit om CRYSVITA te injecteren,
- E. alcoholdoekjes,
- F. naaldencontainer,
- G. pleister (indien nodig),
- H. gaasje of wattenbolletje.

Neem contact op met uw zorgverlener als u deze benodigdheden niet heeft.

Uw zorgverlener zal u uitleg geven over het gebruik van de verschillende naalden.

De **grote naald** wordt gebruikt om CRYSVITA uit de injectieflacon op te trekken.

De **kleine naald** wordt gebruikt om CRYSVITA te injecteren.

Neem bij twijfel contact op met uw zorgverlener voordat u dit middel gebruikt.

Gebruik geen benodigdheden waarbij onderdelen ontbreken of die op een of andere manier beschadigd zijn.

Verwijder de doppen pas van de naalden wanneer u klaar bent om ze te gebruiken.

Was uw handen grondig met water en zeep voordat u met stap 2 begint.

Stap 2. CRYSVITA optrekken en de injectie voorbereiden

Verwijder de afsluitdop van de injectieflacon om de rubber stop vrij te maken.

Maak de rubber stop schoon met een alcoholdoekje en laat drogen. Raak de rubber stop na het schoonmaken niet meer aan.



Neem de **grote** naald en verwijder deze uit de steriele verpakking, maar laat de beschermkap op de naald zitten.

Om de naald op de spuit te bevestigen, houdt u met de ene hand de **grote** naald aan de beschermkap vast en houdt u met de andere hand de spuit aan de cilinder vast.

Afhankelijk van de benodigdheden die u heeft meegekregen:

- moet u de naald erop duwen en met de klok mee op de spuit draaien totdat deze vastzit
- **of** moet u de naald erop duwen totdat deze stevig vastzit.

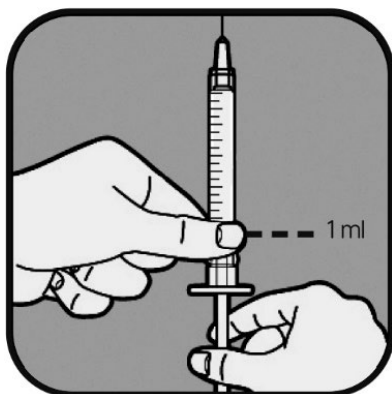
Raak de naald zelf of het uiteinde van spuit waarop de naald moet worden bevestigd, niet aan.

Wanneer de naald stevig is bevestigd, houdt u de spuit aan de cilinder vast met de naald naar boven gericht.

Verwijder de dop van de naald door hem er recht af te trekken.
Gooi de naalddop niet weg.

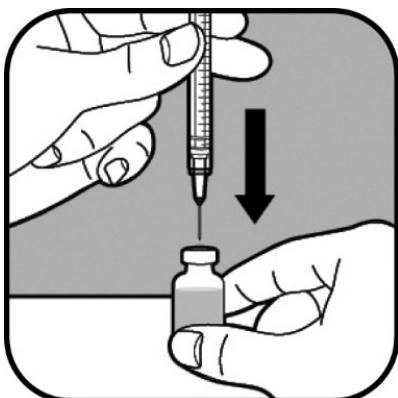
Raak de naald niet aan en zorg ervoor dat de naald niet in contact komt met een oppervlak wanneer de dop verwijderd is.

Gebruik de spuit niet als u deze heeft laten vallen nadat de dop is verwijderd of als de naald beschadigd lijkt te zijn.



Uw zorgverlener zal u vertellen hoeveel vloeistof u moet injecteren. Dit is doorgaans 1 ml per injectie. Uw zorgverlener zal u tonen welk maatstreepje u moet gebruiken als u minder dan 1 ml moet injecteren. Gebruik altijd het maatstreepje dat overeenkomt met uw dosis. Neem bij twijfel contact op met uw zorgverlener voordat u dit middel gebruikt.

Trek de zuiger van de spuit op totdat het uiteinde van de zuiger op één lijn staat met het maatstreepje dat overeenkomt met uw dosis. Hierdoor wordt de spuit met lucht gevuld.

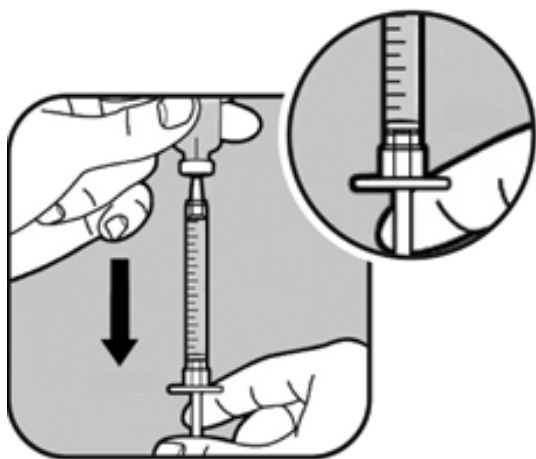


Houd de injectieflacon op een vlak oppervlak. Duw de grote naald langzaam door de rubber stop en in de injectieflacon. Zorg ervoor dat het uiteinde van de naald niet in aanraking komt met de vloeistof in de injectieflacon. Als het uiteinde van de naald in aanraking komt met de vloeistof, trekt u de naald langzaam terug totdat deze de vloeistof niet meer raakt.

Duw de zuiger langzaam in de spuit. Hierdoor wordt er lucht van de spuit in de injectieflacon geduwd.



Houd de naald in de injectieflacon en keer de injectieflacon om. Zorg ervoor dat het uiteinde van de naald zich op de bodem van de vloeistof bevindt.



Trek de zuiger langzaam terug op om de spuit te vullen totdat het uiteinde van de zuiger op één lijn staat met het maatstreepje dat overeenkomt met uw dosis.

Houd het uiteinde van de naald de hele tijd in de vloeistof.

Controleer of de vloeistof in de spuit luchtballen bevat.



Als u luchtballen ziet:

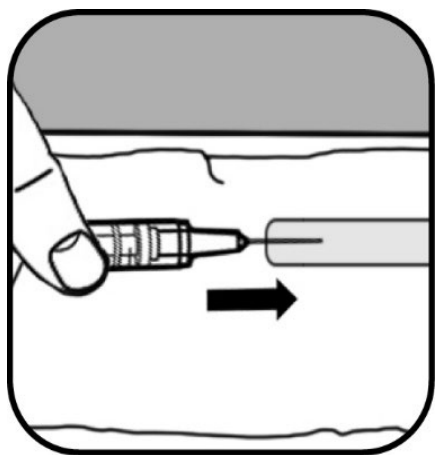
- houd de spuit rechtop terwijl de naald nog in de injectieflacon zit,
- tik zachtjes met een vinger op de cilinder om de luchtballen in beweging te brengen,
- wanneer de luchtballen zich bovenaan bevinden, duwt u de zuiger langzaam in om de luchtballen eruit te duwen.

Controleer uw dosis opnieuw aan de hand van de maatstreepjes op de spuit.

Trek, indien nodig, wat meer vloeistof op om de zuiger op één lijn te laten komen met het maatstreepje dat overeenkomt met uw dosis.

Controleer opnieuw op luchtballen en herhaal dit proces, indien nodig.

Wanneer er geen luchtballen in de spuit zitten, trekt u de spuit en de naald recht uit de injectieflacon.



Verwijder de grote naald uit de spuit.

- Om dit te doen, neemt u de dop van de grote naald en plaatst u hem op een vlak oppervlak.
- Schuif de grote naald met één hand in de dop en 'schep' de dop op om hem op de naald te zetten zonder uw andere hand te gebruiken. Zo vermijdt u dat u zich verwondt. Gebruik vervolgens uw andere hand om de dop vast te klikken.
- Afhankelijk van uw behoeften, moet u:
 - de grote naald met de dop erop tegen de klok in draaien om deze van de spuit te verwijderen,
 - of moet u de grote naald met de dop erop recht van de spuit trekken en in de naaldcontainer plaatsen.

Neem de **kleine** naald en verwijder deze uit de steriele verpakking, maar laat de dop op de naald zitten.

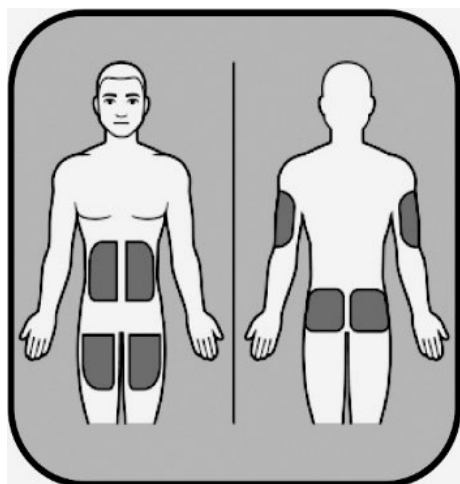
Om de naald op de spuit te bevestigen, houdt u met de ene hand de **kleine** naald aan de beschermdop vast en houdt u met de andere hand de spuit aan de cilinder vast.

Afhankelijk van de behoeften die u heeft meegekregen:

- moet u de naald erop duwen en met de klok mee op de spuit draaien totdat deze vastzit
- **of** moet u de naald erop duwen totdat deze stevig vastzit.

Raak de naald zelf of het uiteinde van de spuit waaraan de naald moet worden bevestigd, niet aan.

Stap 3. De injectieplaats voorbereiden



De injectie moet worden toegediend in de vetlaag net onder de huid. U moet een injectieplaats kiezen. Als u de injectie bij uzelf toedient, zijn geschikte gebieden:

- de buikstreek, de bovenkant van de dijen

Als u de injectie bij iemand anders toedient, zijn geschikte gebieden:

- de buikstreek, bovenkant van de dijen, buitenkant van de bovenarmen, billen

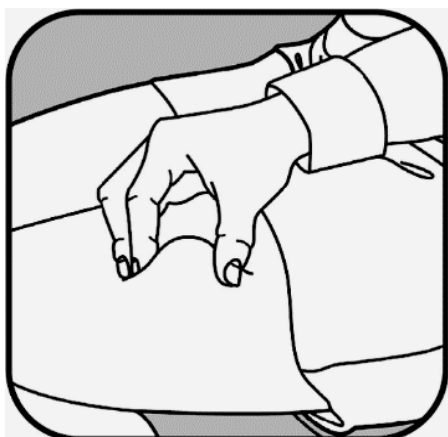
Geef geen injectie:

- in een gebied dat pijnlijk of rood is, of waar zich een blauwe plek of huidbeschadiging bevindt
- in een gebied met striemen of littekens (waaronder brandwonden)
- rechtstreeks in een moedervlek of in een gebied rond een moedervlek.

Gebruik voor elke injectie een andere plaats als u meer dan één injectie toedient. Maak elke injectieplaats schoon met een nieuw alcoholdoekje en laat de huid drogen.

CRYSVITA moet in schone, droge huid worden geïnjecteerd.

Stap 4. CRYSVITA injecteren



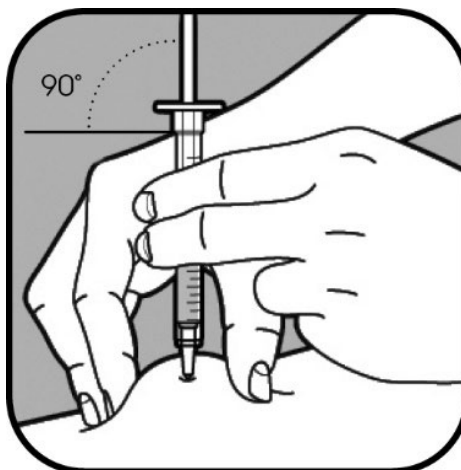
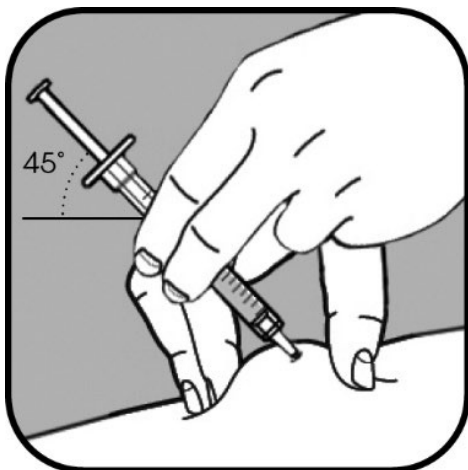
Verwijder de dop van de kleine naald door hem er recht af te trekken.

Knijs de huid stevig samen tussen uw duim en vingers waardoor er een gebied van ongeveer 5 cm breed ontstaat.

Houd de spuit tussen de duim en wijsvinger van uw dominante hand.

De naald moet in uw huid worden ingebracht onder een hoek van 45 graden of 90 graden.

Uw zorgverlener zal u tonen welke hoek u moet gebruiken.



Gebruik een snelle beweging, alsof u een dartpijlje gooit, om de naald in te brengen in de samengeknepen huid.

Duw niet op de zuiger terwijl u de naald inbrengt.



Beweeg de naald niet heen en weer nadat deze is ingebracht.

Blijf de huid samenknijpen.

Duw de zuiger gedurende 30 seconden langzaam in de spuit totdat de spuit leeg is.



Nadat u de volledige dosis heeft toegediend, verwijdt u de injectie door de spuit er zachtjes recht uit te trekken.

Laat de samengeknepen huid los.

Druk een paar seconden op de injectieplaats met een wattenbolletje of gaasje om het bloeden te stoppen. Breng een pleister aan, indien nodig.

Wrijf niet over de injectieplaats.

Om verwondingen te vermijden, mag u de dop niet meer op de kleine naald zetten. Plaats de naald zonder dop in de naaldencontainer.

Stap 5. Na elke injectie

Plaats uw gebruikte naalden, doppen en spuitjes in de naaldencontainer; injectieflacons moeten worden weggegooid in overeenstemming met uw lokale richtlijnen.

Gooi naalden of spuitjes niet weg in de vuilnisbak.

Bewaar geen injectieflacons met overgebleven geneesmiddel voor toekomstig gebruik en geef ze niet door aan anderen.

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u uw lokale richtlijnen volgen om een andere naaldencontainer aan te vragen en om de volle container op de juiste manier af te voeren.

Herinnering: Als u meer dan één injectie toedient, moet u voor elke injectie stap 2-5 herhalen. Gebruik voor elke injectie nieuwe benodigdheden.

Noteer de datum van de injectie en alle plaatsen waar u heeft geïnjecteerd, zodat u voor de volgende injectie andere plaatsen gebruikt.

De volgende link brengt u naar een filmpje waarin wordt getoond hoe u de injectie moet voorbereiden en toedienen: www.myinject.eu

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

CRYSVITA, 10 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
CRYSVITA, 20 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
CRYSVITA, 30 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

burosumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CRYSVITA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CRYSVITA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is CRYSVITA?

CRYSVITA bevat de werkzame stof burosumab. Dit is een soort geneesmiddel dat een humaan monoklonaal antilichaam wordt genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van X-gebonden hypofosfatemie (XLH). Het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar, en bij volwassenen.

CRYSVITA wordt gebruikt voor de behandeling van tumorgeïnduceerde osteomalacie (TIO) wanneer de tumor die deze aandoening veroorzaakt, niet kan worden verwijderd of gevonden. Het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren van 1 tot en met 17 jaar, en bij volwassenen.

Wat is X-gebonden hypofosfatemie (XLH)?

X-gebonden hypofosfatemie (XLH) is een genetische aandoening.

- Mensen met XLH hebben hogere gehalten van een hormoon dat fibroblast groeifactor 23 (FGF23) wordt genoemd.
- FGF23 verlaagt de hoeveelheid fosfaat in het bloed.
- Het lage fosfaatgehalte kan:
 - leiden tot botten die mogelijk niet goed verhard en, bij kinderen en jongeren van 1 tot en met 17 jaar, niet goed kunnen groeien
 - leiden tot pijn en stijfheid in botten en gewrichten.

Wat is tumorgeïnduceerde osteomalacie (TIO)?

- Mensen met TIO hebben hogere gehalten van een hormoon dat FGF23 wordt genoemd en dat wordt aangemaakt door bepaalde soorten tumoren.
- FGF23 verlaagt de hoeveelheid fosfaat in het bloed.

- Het lage fosfaatgehalte kan leiden tot zachter worden van de botten, zwakke spieren, moeheid, botpijn en breuken.

Hoe werkt dit middel?

CRYSVITA hecht zich vast aan FGF23 in het bloed, waardoor FGF23 niet meer werkt en het fosfaatgehalte in het bloed stijgt zodat een normaal fosfaatgehalte kan worden bereikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U neemt fosfaatsupplementen of bepaalde vitamine D-supplementen in (met zogenaamd ‘actief vitamine D’, bijv. calcitriol).
- U heeft al een hoog fosfaatgehalte in uw bloed (‘hyperfosfatemie’).
- U heeft een ernstige nierziekte of nierfalen.

Allergische reacties

Stop met CRYSVITA en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, aangezien dit tekenen van een allergische reactie kunnen zijn:

- huiduitslag en jeuk over het hele lichaam
- ernstige zwelling van oogleden, mond of lippen (angio-oedeem)
- kortademigheid
- snelle hartslag
- zweten.

Gebruik dit middel niet als een van de zaken hierboven op u van toepassing is. Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Huidreacties

U kunt huidreacties krijgen op de plaats waar de injectie is toegediend; zie rubriek 4 voor meer informatie. Vertel het uw arts als deze reacties ernstig zijn.

Onderzoeken en controles

Uw arts zal tijdens uw behandeling het fosfaatgehalte en het calciumgehalte in uw bloed en urine controleren en kan ook echografie van de nieren uitvoeren om het risico op hyperfosfatemie (te veel fosfaat in het bloed) en ectopische mineralisatie (ophoping van calcium in weefsels zoals de nieren) te verlagen. Het gehalte parathyreoïdaal hormoon in uw serum zal ook af en toe gecontroleerd worden.

Kinderen jonger dan 1 jaar

Dit middel mag niet worden toegediend bij kinderen jonger dan 1 jaar omdat de veiligheid en de effecten van dit geneesmiddel niet zijn onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CRYSVITA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Gebruik dit middel niet en vertel het uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- fosfaatsupplementen
- bepaalde vitamine D-supplementen (met zogenaamd ‘actief vitamine D’, bijv. calcitriol). Er zijn bepaalde vitamine D-supplementen die u wel mag blijven of gaan gebruiken. Uw arts zal u zeggen welke middelen dit zijn.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u geneesmiddelen gebruikt die op dezelfde manier als calcium in het lichaam werken (“calcimimetica”). Als deze samen worden gebruikt, kunnen ze het calciumgehalte in het bloed verlagen.
- als u een TIO-patiënt bent en u een behandeling gaat krijgen voor de onderliggende tumor (d.w.z. radiotherapie of operatieve verwijdering). Als dat het geval is, zal de behandeling met CRYSVITA pas worden opgestart na de behandeling van de onderliggende tumor en als de serumfosfaatspiegel laag is.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat niet bekend is of dit middel een effect zal hebben op de baby.

CRYSVITA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Als u zwanger kunt worden, moet u een doeltreffende anticonceptiemethode (geboortebepierking) toepassen terwijl u dit middel gebruikt. Bespreek dit met uw arts.

Het is niet bekend of CRYSVITA in de moedermelk terechtkomt en risico voor pasgeborenen of zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Bespreek dit met uw arts.

Rijvaardigheid, fietsen en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat dit middel duizeligheid kan veroorzaken en uw vermogen om te fietsen, gereedschap of machines te gebruiken of een voertuig te besturen, kan beïnvloeden. Als u denkt dat dit het geval is, ga dan niet fietsen, gebruik geen gereedschap of machines en bestuur geen voertuigen en vertel dit aan uw arts.

CRYSVITA bevat sorbitol

CRYSVITA, 10 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: Dit middel bevat 15,30 mg sorbitol per voorgevulde spuit.

CRYSVITA, 20 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: Dit middel bevat 30,61 mg sorbitol per voorgevulde spuit.

CRYSVITA, 30 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: Dit middel bevat 45,91 mg sorbitol per voorgevulde spuit.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

CRYSVITA moet via een injectie onder de huid (subcutaan gebruik) in uw bovenarm, buik, bil of dij worden toegediend. Dit middel kan aan u worden toegediend door een zorgverlener. Uw arts kan ook aanbevelen dat u of uw verzorger de injectie met CRYSVITA toedient. Als de arts zelfinjectie voorstelt, zal een zorgverlener u vóór de eerste zelfinjectie een training geven om te laten zien hoe u of uw verzorger op de juiste wijze CRYSVITA moet gebruiken.

De eerste zelfinjectie na het begin van de behandeling of na een dosisaanpassing moet in het bijzijn van een zorgverlener worden gegeven. Aan het einde van deze bijsluiter vindt u een gedetailleerde rubriek ‘Instructies voor gebruik’ voor het gebruik van de voorgevulde spuit. Volg deze instructies zorgvuldig op wanneer u de injectie met CRYSVITA aan uzelf of uw kind toedient.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Hoeveel van dit middel heeft u nodig?

De dosis wordt gebaseerd op uw lichaamsgewicht. Uw arts zal de juiste dosis voor u berekenen.

Dosering voor XLH en TIO

Uw dosis CRYSVITA moet als volgt worden geïnjecteerd:

- om de twee weken bij kinderen en jongeren van 1 tot en met 17 jaar;
- om de vier weken bij volwassenen.

Uw arts zal controles uitvoeren om er zeker van te zijn dat u de juiste dosis toegediend krijgt en kan uw dosis of dosisfrequentie, indien nodig, veranderen.

Maximale dosering voor XLH-patiënten

De maximale dosis die u toegediend krijgt voor de behandeling van XLH is 90 mg.

Maximale dosering voor TIO-patiënten

De maximale dosis die u toegediend krijgt voor de behandeling van TIO:

- is 90 mg voor kinderen van 1 tot en met 12 jaar
- is 180 mg voor jongeren van 13 tot en met 17 jaar en voor volwassenen

Patiënten met TIO

Als u een TIO-patiënt bent en een behandeling moet krijgen voor de onderliggende tumor (d.w.z. radiotherapie of operatieve verwijdering) wordt de behandeling met CRYSVITA door uw arts stopgezet. Wanneer de tumor is behandeld, zal uw arts uw fosfaatspiegel controleren en de behandeling met CRYSVITA opnieuw starten wanneer de serumfosfaatspiegel laag is.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft toegediend gekregen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Als u een dosis heeft gemist, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. De gemiste dosis moet zo snel mogelijk worden toegediend en uw arts zal de planning voor de volgende doses overeenkomstig aanpassen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren met XLH

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 kinderen en jongeren van 1 tot en met 17 jaar)

- Tandabces (infectie)
- Hoesten
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Braken
- Misselijkheid
- Diarree
- Verstopping
- Tandbederf of gaatjes
- Huiduitslag
- Pijn in de spieren (myalgie) en handen en voeten
- Reacties op de plaats waar de injectie is toegediend, waaronder mogelijk:
 - roodheid of huiduitslag
 - pijn of jeuk

- zwelling
- bloeding of blauwe plekken

Deze injectieplaatsreacties zijn doorgaans van lichte aard, treden binnen een dag na de injectie op en verbeteren doorgaans binnen ongeveer 1 tot 3 dagen.

- Koorts
- Laag vitamine D-gehalte in uw bloed

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Toegenomen fosfaatwaarde in uw bloed

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren met TIO

De bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn niet bekend, aangezien er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd.

Bijwerkingen bij volwassenen met XLH en TIO

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 volwassenen)

- Tandabces (infectie)
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Rusteloze benensyndroom (onweerstaanbare drang om uw benen te bewegen om een onaangenaam, pijnlijk of vreemd gevoel in de benen te laten stoppen, met name vóór het slapengaan of 's nachts)
- Verstopping
- Pijn in de rug
- Spierspasmen
- Reacties op de plaats van de injectie, zoals pijn of zwelling
- Laag vitamine D-gehalte in uw bloed

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 volwassenen)

- Huiduitslag
- Toegenomen fosfaatwaarde in uw bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als het zichtbare deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Als u de injectie bij uzelf toedient, raadpleeg dan stap 4 van de 'Instructies voor gebruik' aan het einde van de bijsluiter voor instructies over het verwijderen van ongebruikte geneesmiddelen en benodigdheden.

Als u vragen heeft over wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt, stel die dan aan uw zorgverlener of apotheker.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is burosumab.

Voorgevulde spuit van 10 mg:

Elke voorgevulde spuit bevat 10 mg burosumab in 0,33 ml oplossing.

Voorgevulde spuit van 20 mg:

Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg burosumab in 0,67 ml oplossing.

Voorgevulde spuit van 30 mg:

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg burosumab in 1 ml oplossing.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, D-sorbitol (E 420), polysorbaat 80, L-methionine, zoutzuur 10% en water voor injecties (zie "CRYSVITA bevat sorbitol" in rubriek 2 voor meer informatie).

Hoe ziet CRYSVITA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

CRYSVITA is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot licht geelbruine oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit.

De verschillende sterktes van het geneesmiddel zijn te onderscheiden doordat de zuigerstangen verschillende kleuren hebben:

10 mg (blauw), 20 mg (rood) en 30 mg (groen).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nederland

medinfo-nl@kyowakirin.com

Fabrikant

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 10-12

37081 Göttingen

Duitsland

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

De volgende instructies voor gebruik zijn bedoeld voor:

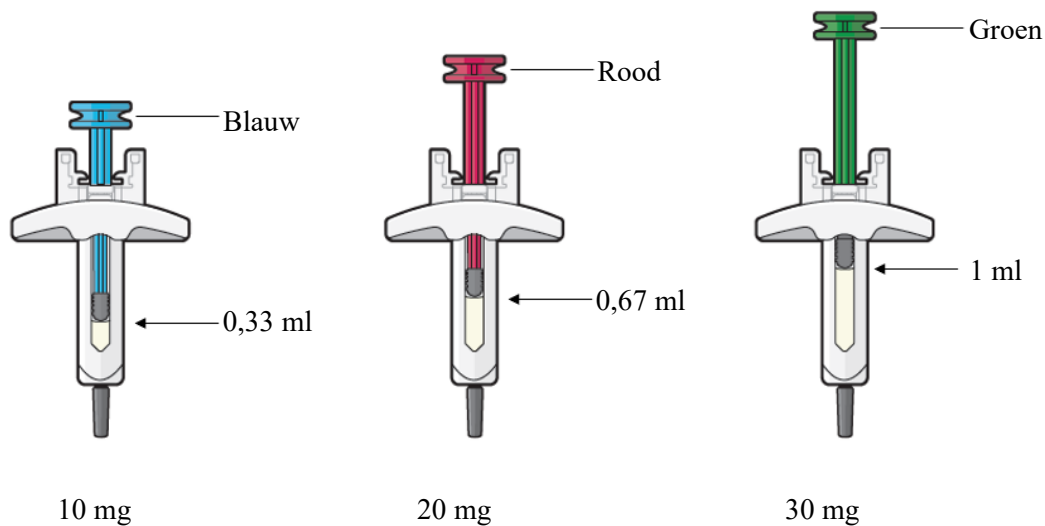
- zelftoediening
- toediening door een verzorger of zorgverlener

Lees goed deze instructies voor gebruik voordat u CRYSVITA gebruikt:

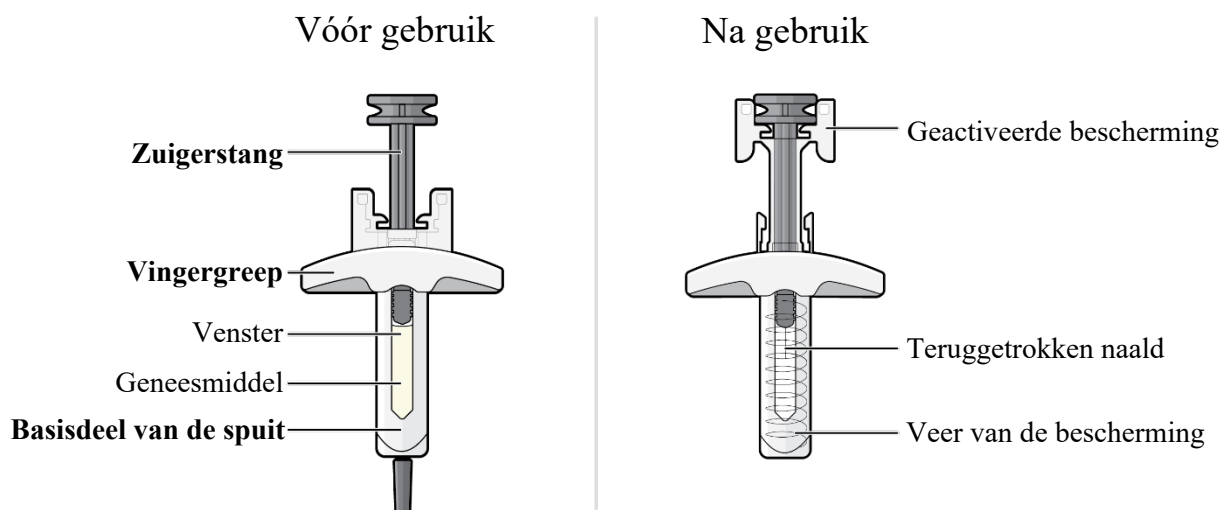
- Geef dit geneesmiddel alleen aan uzelf of iemand anders als uw arts u heeft verteld dat u dit moet doen.
- U mag dit geneesmiddel alleen aan uzelf of iemand anders geven nadat u getraind bent in injectietechnieken. De eerste zelfinjectie na het begin van de behandeling of na een dosisaanpassing moet in het bijzijn van een arts, apotheker of verpleegkundige (zorgverlener) worden gegeven.
- Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw zorgverlener u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw zorgverlener.
- Uw arts zal de juiste dosis voor u voorschrijven. Uw dosis wordt gemeten in milligram (mg).
- Uw zorgverlener zal u vertellen hoeveel CRYSVITA u aan uzelf of iemand anders moet toedienen. Het is mogelijk dat u meer dan één voorgevulde spuit nodig heeft om de juiste dosis te verkrijgen.
- Als uw zorgverlener u heeft verteld dat er meer dan één injectie nodig is om uw benodigde dosis te geven, moet u de volgende stappen 2-4 voor elke injectie herhalen.
- Gebruik voor elke injectie nieuwe benodigdheden.
- Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe voorgevulde spuit met CRYSVITA; zie stap 4 voor de wijze waarop u gebruikte spuiten en andere benodigdheden moet weggooien.
- Gebruik, indien mogelijk, voor elke injectie een andere plaats op uw lichaam.
- Wanneer CRYSVITA aan een jong kind wordt toegediend, kan het handig zijn als er nog iemand anders aanwezig is ter ondersteuning.
- Gebruik CRYSVITA niet als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Stop met het gebruik van CRYSVITA als u tijdens of na de injectie een allergische reactie krijgt en neem onmiddellijk contact op met uw zorgverlener. Zie rubriek 2 van de bijsluiter voor meer informatie.

CRYSVITA is verkrijgbaar in drie verschillende sterktes in een voorgevulde spuit: 10 mg (blauw), 20 mg (rood) en 30 mg (groen). De hoeveelheid vloeistof in de voorgevulde spuiten varieert per sterkte. Welke spuiten u krijgt, is afhankelijk van de dosis die aan u is voorgeschreven.

Deze instructies worden voor alle drie de sterktes gebruikt.



De onderdelen van de voorgevulde spuit met CRYSVITA worden hieronder getoond:



Stap 1. Benodigheden verzamelen en inspecteren

Vóór gebruik moet CRYSVITA in een koelkast worden bewaard. Wanneer u CRYSVITA bij uzelf of iemand anders moet toedienen, neem CRYSVITA dan uit de koelkast, maar laat het in de doos. Plaats de doos op een schoon, vlak oppervlak.

Bekijk de dozen met CRYSVITA om de sterkte op elke voorgevulde spuit die u heeft gekregen, te controleren.

Zorg ervoor dat u het juiste aantal spuiten heeft, en de juiste sterktes van elke voorgevulde spuit die overeenkomen met de dosis in mg, zoals uw zorgverlener u heeft aanbevolen.

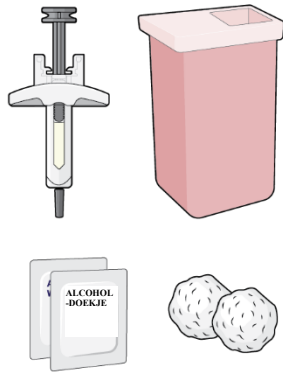
Neem bij twijfel contact op met uw zorgverlener.

Laat de doos met de voorgevulde spuit **gedurende 45 minuten** op kamertemperatuur komen. Verwarm de voorgevulde spuit op **geen enkele** andere manier, zoals met heet water of in een magnetron. Plaats de voorgevulde spuit **niet** in direct zonlicht.

Open na 45 minuten de doos en neem de plastic schaal eruit. Pak de voorgevulde spuit voorzichtig vast bij het basisdeel van de spuit en neem de spuit uit de schaal.

Til de spuit **niet** op aan de zuigerstang of de naalddop.

Raak de zuigerstang **niet** aan en verwijder de naalddop **niet** totdat u klaar bent om ze te gebruiken.



Plaats alles wat u nodig heeft op een schoon, vlak oppervlak. Voor elke injectie heeft u het volgende nodig:

- voorgevulde spuit met CRYSVITA,
- alcoholdoekjes,
- naaldencontainer,
- gaasje of wattenbolletje.

Neem contact op met uw zorgverlener als u deze benodigdheden niet heeft.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de naalddop ontbreekt of niet stevig is aangebracht.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als die op enige manier is gebarsten of gebroken.

Controleer de sterkte op het etiket van elke voorgevulde spuit.

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (vermeld na EXP) op het etiket van elke voorgevulde spuit.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum ervan is verstreken.

Inspecteer de vloeistof in de voorgevulde spuit. U mag er niet mee schudden.

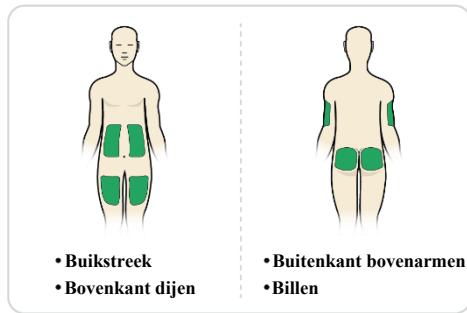
De CRYSVITA-vloeistof moet helder tot licht melkachtig en kleurloos tot licht geelbruin zijn.

Opmerking: het is normaal dat het geneesmiddel luchtbelletjes bevat. Luchtbelletjes zijn niet schadelijk voor u en hebben geen invloed op uw dosis.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vloeistof verkleurd of troebel is of deeltjes bevat.

Was uw handen grondig met water en zeep voordat u met stap 2 begint.

Stap 2. De injectieplaats voorbereiden



De injectie moet worden toegediend in de vetlaag net onder de huid. U moet een injectieplaats kiezen. Als u de injectie bij uzelf toedient, zijn geschikte gebieden:

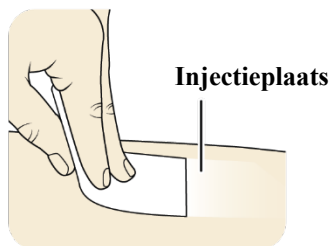
- de buikstreek, de bovenkant van de dijen

Als u de injectie bij iemand anders toedient, zijn geschikte gebieden:

- de buikstreek, bovenkant van de dijen, buitenkant van de bovenarmen, billen

Geef **geen** injectie:

- in een gebied dat pijnlijk of rood is, of waar zich een blauwe plek of huidbeschadiging bevindt
- in een gebied met striemen of littekens (waaronder brandwonden)
- rechtstreeks in een moedervlek of in een gebied rond een moedervlek.



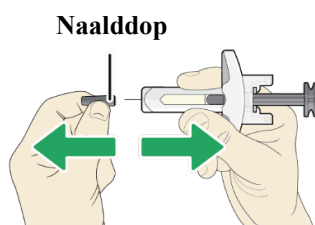
Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje en laat aan de lucht drogen.

Raak de schoongemaakte injectieplaats **niet** aan en blaas er **niet** op.

Gebruik voor elke injectie een **andere plaats** als u meer dan één injectie toedient. Maak elke injectieplaats schoon met een nieuw alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen.

CRYSVITA moet in schone, droge huid worden geïnjecteerd.

Stap 3. CRYSVITA injecteren



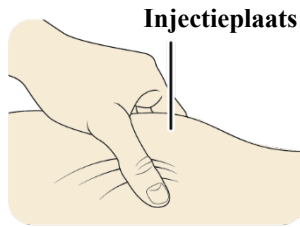
Houd het **basisdeel van de spuit** met één hand vast en met de **naalddop van u weg gericht**. Trek met uw andere hand de **naalddop er recht af**.

Draai de naalddop **niet**.

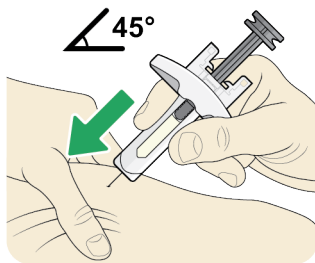
Gooi de naalddop weg in een goedgekeurde naaldencontainer.

- Raak de naald en zuigerstang **niet** aan.
- Laat de naald **niet** in aanraking komen met een oppervlak wanneer de dop is verwijderd.

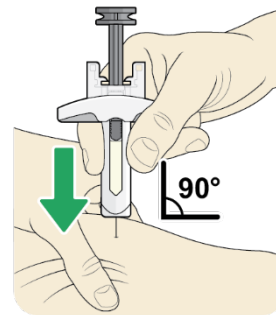
- Gebruik de spuit **niet** als u die laat vallen nadat de dop is verwijderd of als de naald beschadigd lijkt te zijn.



Knijp, zonder de schoongemaakte injectieplaats aan te raken, de huid rondom stevig samen tussen uw duim en vingers waardoor er een gebied van ongeveer 5 cm breed ontstaat.



OF



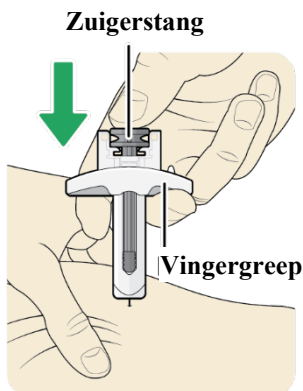
Houd de spuit tussen de duim en wijsvinger van uw dominante hand.

De naald moet in de huid worden ingebracht onder een hoek van **45 graden of 90 graden**.

Uw zorgverlener zal u tonen welke hoek u moet gebruiken.

Gebruik een snelle beweging, alsof u een dartpijlje gooit, om de naald in te brengen in de samengeknepen huid.

Duw **niet** op de zuiger terwijl u de naald inbrengt.



Beweeg de naald niet heen en weer nadat deze is ingebracht.

Blijf de huid samenknijpen.

Pak de **vingergreep** met één hand vast en **duw** de **zuigerstang langzaam en gelijkmatig** helemaal naar beneden totdat de spuit leeg is.

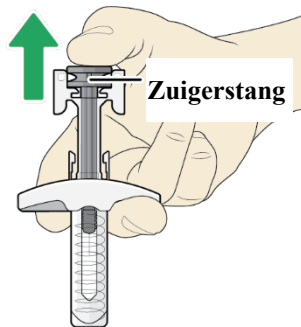
Verwijder de naald nog **niet**.

Nadat u de volledige dosis heeft toegediend, **houdt u de spuit in dezelfde hoek als tijdens de injectie** en verwijdt u de spuit door deze er zachtjes recht uit te trekken.

Kantel de spuit **niet** terwijl u deze verwijdt.

Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Laat de samengeknepen huid los.



Laat de zuigerstang los. De bescherming wordt geactiveerd en bedekt de naald.

Om verwondingen te vermijden, mag u de dop **niet** meer op de naald zetten.

Raak een onbedekte naald **niet** aan.

Als er een bloeding is, druk dan een paar seconden op de injectieplaats met een wattenbolletje of gaasje.

Stap 4. Na elke injectie

Plaats uw gebruikte doppen en spuiten in de naaldencontainer.
Gooi spuiten **niet** weg in de vuilnisbak.

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u uw lokale richtlijnen volgen om een andere naaldencontainer aan te vragen en om de volle container op de juiste manier af te voeren.

Herinnering: Als u meer dan één injectie toedient, moet u voor elke injectie stap 2-4 herhalen. Gebruik voor elke injectie nieuwe benodigdheden.

Noteer de datum van de injectie en noteer alle plaatsen waar u heeft geïnjecteerd, zodat u, als dat mogelijk is, voor de volgende injectie andere plaatsen kunt gebruiken.