

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Durchstechflasche enthält 45,91 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenkrankung, und bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Orale Phosphatpräparate und aktive Vitamin-D-Derivate (z.B. Calcitriol) müssen 1 Woche vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden. Ein Vitamin-D-Ersatz oder eine Supplementierung (mit inaktiven Formen) kann entsprechend den lokal geltenden Leitlinien unter Überwachung der Serumkalzium- und Serumphosphatwerte begonnen oder fortgesetzt werden. Zu Behandlungsbeginn muss die Nüchtern-Serumphosphatkonzen-

tration unter dem altersbezogenen Referenzbereich liegen (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren beträgt 0,8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Dosen sollen auf 10 mg genau abgemessen werden. Die Höchstdosis beträgt 90 mg.

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

Dosiserhöhung

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

Dosissenkung

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

Dosiskonversion im Alter von 18 Jahren

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren sollen entsprechend den oben genannten Dosierungsempfehlungen behandelt werden. Im Alter von 18 Jahren sollte der Patient auf die Dosis für Erwachsene umgestellt und das nachfolgend beschriebene Dosierungsschema angewendet werden.

Dosierung bei Erwachsenen

Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 1,0 mg/kg Körpergewicht, auf die näheren 10 mg auf- bzw. abgerundet, bis zu einer Höchstdosis von 90 mg alle 4 Wochen.

Nach Beginn der Burosumab-Behandlung sind die Nüchtern-Serumphosphatwerte im ersten Monat der Behandlung alle 2 Wochen zu messen, in den anschließenden 2 Monaten alle 4 Wochen und danach je nach Bedarf. Die Nüchtern-Serumphosphatwerte sind 2 Wochen nach der vorausgegangenen Dosis Burosumab zu messen. Bewegt sich der Serumphosphatwert im Normalbereich, soll die Behandlung mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Dosissenkung

Wenn der Serumphosphatwert über der Obergrenze des Normalbereichs liegt, sollte die nächste Dosis zurückbehalten und der Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut bestimmt werden. Der Patient muss Serumphosphatwerte unterhalb des Normalbereichs aufweisen, bevor die Burosumab-Behandlung wieder aufgenommen wird. Sobald der Serumphosphatwert unter dem Normalbereich liegt, kann die Behandlung mit der Hälfte der initialen Anfangsdosis bis zu einer Höchstdosis von 40 mg alle 4 Wochen wieder aufgenommen werden. Der Serumphosphatwert sollte 2 Wochen nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt werden.

Alle Patienten

Zur Senkung des Risikos für eine ektopische Mineralisierung wird empfohlen, Nüchtern-Serumphosphatwerte im unteren Bereich des normalen Referenzbereichs für das Alter anzustreben (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Die Behandlungen können 3 Tage vor oder nach dem geplanten Behandlungstermin durchgeführt werden, wenn dies aus praktischen Gründen erforderlich ist. Wenn ein Patient eine Dosis verpasst, sollte die Behandlung mit Burosumab so bald wie möglich mit der verschriebenen Dosis wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei Kindern unter einem Jahr wurde in klinischen Studien nicht belegt.

Ältere Patienten

Zu Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung

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

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

Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Ektopische Mineralisierung

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

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

Zu einer Kontrolle des Kalzium- und Phosphat-Wertes im Urin alle 3 Monate wird geraten.

Hyperphosphatämie

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

Serumparathormon

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Anwendung von Burosumab kann zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Bei jedem Patienten, der schwere Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt, sollte die Behandlung unterbrochen (siehe

Abschnitt 4.8) und eine entsprechende medikamentöse Therapie gegeben werden.

Überempfindlichkeit

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei pädiatrischen Patienten während bis zu 64 Behandlungswochen in klinischen Prüfungen gemeldet wurden, waren: Reaktionen an der Injektionsstelle (56 %), Husten (56 %), Kopfschmerz (50 %), Fieber (43 %) Schmerz in einer Extremität (40 %), Erbrechen (39 %), Zahnabszess (35 %), erniedrigtes Vitamin D (32 %), Diarrhoe (25 %), Ausschlag (24 %), Übelkeit (15 %), Obstipation (11 %), Zahnkaries (11 %) und Myalgie (11 %).

(Siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei erwachsenen Patienten in klinischen Prüfungen gemeldet wurden, waren: Rückenschmerzen (23 %), Kopfschmerz (21 %), Zahninfektion (19 %), Restless-Legs-Syndrom (13 %), Muskelspasmen (12 %), erniedrigtes Vitamin D (15 %) und Schwindelgefühl (11 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung bei pädiatrischen Patienten beobachtet wurden.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche:

An der Injektionsstelle sind lokale Reaktionen (z. B. Urtikaria, Erythem, Ausschlag, Schwellung, blaue Flecken, Schmerz, Pruritus und Hämatom im Bereich der Injektionsstelle) aufgetreten. In den pädiatrischen Studien zeigten etwa 56 % der Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle. Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden

Tabelle 1: Gemeldete Nebenwirkungen von pädiatrischen Patienten mit XLH im Alter von > 1 Jahr.

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Zahnabszess ¹
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten ²
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Häufig	Schwindel ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen Übelkeit Diarrhoe Obstipation Zahnkaries
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ⁴
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Sehr häufig	Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle ⁵ Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig	Erniedrigtes Vitamin D ⁶
	Nicht bekannt	Erhöhte Phosphorwerte im Blut ⁷

- ¹ Zahnabszess beinhaltet: *Zahnabszess, Zahninfektion und Zahnschmerzen*
- ² Husten beinhaltet: *Husten und Husten mit Auswurf*
- ³ Schwindel beinhaltet: *Schwindel und Belastungsschwindel*
- ⁴ Ausschlag beinhaltet: *Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, juckender Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag und pustulöser Ausschlag*
- ⁵ Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltet: *Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Verfärbung der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Hautfleck an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle.*
- ⁶ Erniedrigtes Vitamin D beinhaltet: *Vitamin-D-Mangel, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt und Vitamin D erniedrigt.*
- ⁷ Erhöhte Phosphorwerte im Blut beinhaltet: *Phosphorwerte im Blut erhöht und Hyperphosphatämie*

Tabelle 2: Gemeldete Nebenwirkungen bei Erwachsenen mit XLH (N = 176)

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Zahninfektion ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz ²
	Sehr häufig	Schwindelgefühl
	Sehr häufig	Restless-Legs-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen
	Sehr häufig	Muskelkrämpfe
Untersuchungen	Sehr häufig	Erniedrigtes Vitamin D ³
	Häufig	Erhöhte Phosphorwerte im Blut ⁴

- ¹ Zahninfektion beinhaltet: *Zahnabszess und Zahninfektion*
- ² Kopfschmerz beinhaltet: *Kopfschmerz und Missempfindungen im Kopf*
- ³ Erniedrigtes Vitamin D beinhaltet: *Vitamin-D-Mangel, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt und Vitamin D erniedrigt*
- ⁴ Erhöhte Phosphorwerte im Blut beinhaltet: *Phosphorwerte im Blut erhöht und Hyperphosphatämie*

im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, traten innerhalb von 1 Tag nach der Injektion des Arzneimittels auf, hielten etwa 1 bis 3 Tage an, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Erwachsene:

Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle betrug 12%, sowohl in der Burosumab- als auch in der Placebo-Behand-

lungsgruppe (Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem, Ausschlag, Bluterguss, Schmerzen, Juckreiz und Hämatom). Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht, traten innerhalb von 1 Tag nach der Injektion des Arzneimittels auf, dauerten etwa 1 bis 3 Tage, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Überempfindlichkeit

Kinder und Jugendliche:

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Ausschlag an der Injektionsstelle, Ausschlag, Urtikaria, Anschwellen des Gesichts, Dermatitis) wurden bei 18% der Kinder und Jugendlichen gemeldet. Alle gemeldeten Reaktionen waren leicht bis mittelschwer.

Erwachsene Patienten:

Die Inzidenz potenzieller Überempfindlichkeitsreaktionen war bei den mit Burosumab und Placebo behandelten Erwachsenen vergleichbar (6%). Die Ereignisse waren leicht bis mittelschwer.

Erniedrigtes Vitamin D

Kinder und Jugendliche:

Nach Beginn der Burosumab-Behandlung wurde bei etwa 8% der Kinder und Jugendlichen ein erniedrigter 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel festgestellt, der möglicherweise auf eine verstärkte Umwandlung in aktiviertes 1,25-Dihydroxy-Vitamin D zurückzuführen ist. Eine Supplementierung mit inaktivem Vitamin D konnte die Plasmaspiegel erfolgreich normalisieren.

Hyperphosphatämie

Erwachsene:

In der Doppelblindphase von Studie UX023-CL303 zeigten 9 Patienten (13,2%) in der Burosumab-Gruppe während des placebo-kontrollierten Behandlungszeitraums mindestens einmal hohe Serumphosphatwerte; bei 5 dieser 9 Patienten waren Dosisreduktionen gemäß den Vorgaben im Prüfplan erforderlich. Nach Beginn der Burosumab-Behandlung in der unverblindeten Fortsetzungsphase der Behandlung zeigten 8 Patienten (12,1%) in der Placebo→Burosumab-Gruppe hohe Serumphosphatspiegel. Vier dieser 8 Patienten benötigten Dosisreduktionen gemäß den Vorgaben im Prüfplan. Bei allen Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien erfüllten, wurde die Dosis um 50% reduziert. Ein einziger Patient (1%) benötigte eine zweite Dosisreduktion wegen anhaltender Hyperphosphatämie.

Restless-Legs-Syndrom

Erwachsene:

Bei den Erwachsenen zeigten etwa 12% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Burosumab und 8% der Patienten in der Placebogruppe eine Verschlechterung des Restless-Legs-Syndroms gegenüber der Ausgangssituation oder ein neu auftretendes Restless-Legs-Syndrom von leichtem bis mittlerem Schweregrad.

Immunogenität:

Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Insgesamt lag die Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Burosumab bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen, denen Burosumab verabreicht wurde, bei < 10%. Die Inzidenz von neutralisierenden ADA betrug 3,2%, und neutralisierende ADA wurden nur bei Kindern und Jugendlichen gefunden. Mit diesen Befunden waren keine unerwünschten Ereignisse, kein Wirksamkeitsverlust und keine Veränderungen des pharmakokinetischen Profils verbunden.

CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden:

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit XLH

Studie UX023-CL301

In der pädiatrischen Studie UX023-CL301 wurden 61 Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren (56% weiblich; 44% männlich, Alter bei der ersten Dosis: mittleres Alter,

Standardabweichung (SD, *standard deviation*): 6,3 (3,31) Jahre) randomisiert einer Behandlung mit Burosumab (n = 29) oder der Verumkontrolle (n = 32; orales Phosphat und aktives Vitamin D) zugeteilt. Bei Eintritt in die Studie mussten alle Patienten über eine Zeitdauer von mindestens 6 Monaten mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D vorbehandelt worden sein. Alle Patienten hatten röntgenologische Nachweise einer Knochenerkrankung aufgrund von XLH (Score für den Schweregrad der Rachitis ≥ 2). Burosumab wurde mit einer Dosis von 0,8 mg/kg alle 2 Wochen begonnen und auf 1,2 mg/kg erhöht, wenn Messungen der Nüchtern-Serumphosphat Spiegel zeigten, dass kein ausreichendes Ansprechen erzielt wurde. Die Patienten, die randomisiert der Verumkontrollgruppe zugewiesen wurden, erhielten mehrere tägliche Dosen von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Veränderung des Schweregrades der Rachitis in Woche 40, bewertet anhand des RGI-C (Radiographic Global Impression of Change)-Scores im Vergleich zwischen der Burosumab-Gruppe und der Gruppe mit Verumkontrolle.

Die RGI-C ist eine relative Bewertungsskala zum Vergleich der Rachitis eines Patienten vor und nach der Behandlung. Dazu wird eine 7 Punkte umfassende Ordinalskala herangezogen, mit der die Veränderungen bei den gleichen Anomalien bewertet werden, die mit dem RSS beurteilt wurden (wie weiter unten beschrieben). Die Scores reichen von -3 (starke Verschlechterung der Rachitis) bis +3 (vollständige Ausheilung der Rachitis).

Der Schweregrad der pädiatrischen Rachitis wurde mithilfe des RSS gemessen. Diese Bewertungsmethode für Röntgenaufnahmen misst den Schweregrad der Ausfransung oder Becherung der Metaphyse

und die Beteiligung der Wachstumsfuge. In Studie UX023-CL301 wurde der RSS mithilfe einer vorab festgelegten Skala zugewiesen, welche die spezifischen Anomalien der Handgelenke und Knie erfasste.

Alle Patienten beendeten mindestens 64 Wochen der randomisierten Behandlung; bei keinem Patienten wurde eine Dosisreduktion vorgenommen und bei 8 (28%) der mit Burosumab behandelten Patienten erfolgte eine Dosissteigerung auf 1,2 mg/kg.

Primäre Wirksamkeitsergebnisse

Unter der Behandlung mit Burosumab wurde in Woche 40 eine umfangreichere Heilung der Rachitis im Vergleich zur Verumkontrolle festgestellt, und diese Wirkung blieb auch in Woche 64 erhalten, wie in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Abbildung 1

Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse für den sekundären Wirksamkeitseindpunkt sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Serumphosphat

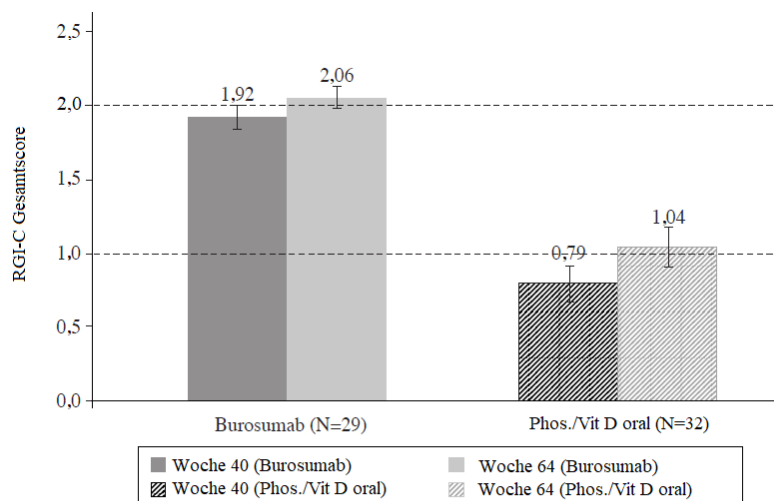
Bei jedem Besuchstermin der Studie, bei dem die Serumphosphatwerte in beiden Gruppen gemessen wurden, waren die Veränderungen der Serumphosphatwerte gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) in der Burosumab-Gruppe größer als in der Verumkontrollgruppe ($p < 0,001$; GEE-Modell) (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 5

Studie UX023-CL201

In der pädiatrischen Studie UX023-CL201 wurden 52 Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren (mittleres Alter 8,5 Jahre; Standardabweichung (SD) 1,87) mit XLH über 64 Wochen behandelt. Bei fast allen Patienten lagen zu Studienbeginn röntgenologische Nachweise einer Rachitis vor und

Abbildung 1: RGI-C-Gesamtscore (Mittelwert \pm SE) – Primärer Wirksamkeitseindpunkt in Woche 40 und 64 (vollständiges Analyseset)



Woche 40 (Primäre Analyse)

Unterschied der LS-Mittelwerte: 1,14 (95% KI: 0,3; 1,45), $p < 0,0001$, ANCOVA-Modell

Woche 64

Unterschied der LS-Mittelwerte: +1,02 (95% KI: +0,72; +1,33), $p < 0,0001$. GEE-Modell

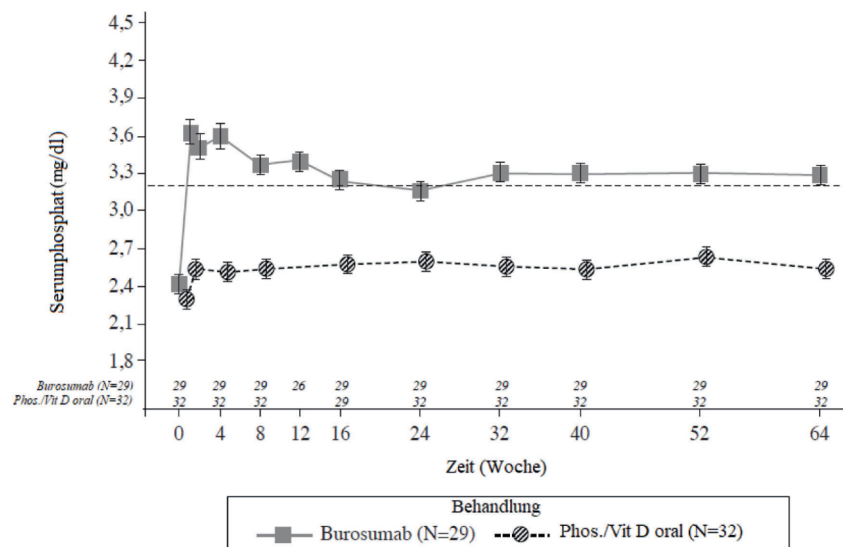
Tabelle 3 Ergebnisse für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt

Endpunkt	Woche	Verumkontrolle LS-Mittelwert (SE)	Burosumab LS-Mittelwert (SE)	Unterschied (Burosumab – Verumkontrolle)
Deformität der unteren Gliedmaßen; bewertet anhand der RGI-C (GEE-Modell)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [95%-KI: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [95%-KI: +0,57; +1,37] p < 0,0001
Körpergröße; Z-Score	Baseline	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [95%-KI: 0,01, 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [95%-KI: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Rachitis-Schweregrad, RSS-Gesamtscore	Baseline	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [95%-KI: -1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [95%-KI: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Serum-ALP (E/l)	Baseline	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [95%-KI: -138; -56] p < 0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [95%-KI: -192; -102] p < 0,0001
Sechs-Minuten-Gehtest (m)	Baseline	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [95%-KI: -0,3; 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [95%-KI: 2; 89]; p = 0,0399

a: Veränderung von Baseline bis Woche 40 im ANCOVA-Modell.
b: Veränderung von Baseline bis Woche 64 im GEE-Modell.

Abbildung 2: Serumphosphatkonzentration und Veränderung gegenüber Baseline (mg/dl) (Mittelwert ± SE) nach Behandlungsgruppe (PD-Analyseset)

Hinweis: Die gestrichelte Linie in der Abbildung zeigt den unteren Grenzwert des Referenzbereichs für den Serumphosphatwert, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



sie waren zuvor über eine mittlere (SD) Zeitdauer von 7 (2,4) Jahren mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten behandelt worden. Diese konventionelle Therapie wurde 2–4 Wochen vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt. Die Burosumab-Dosis wurde an einen Zielwert für den Nüchtern-Serumphosphatwert von 3,50 bis 5,02 mg/dl (1,13 bis 1,62 mmol/l) angepasst. Von den 52 Patienten erhielten 26 Burosumab alle 4 Wochen. Ebenfalls 26 der 52 Patienten erhielten Burosumab alle zwei Wochen in einer Durchschnittsdosis (Min., Max.) von 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) und 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg in Woche 16, 40 bzw. 64 und bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg.

Burosumab erhöhte die Serumphosphatkonzentration und den TmP/GFR-Quotienten (Quotient aus maximaler tubulärer Rückresorption von Phosphat und glomerulärer Filtrationsrate). In der Patientengruppe, die Burosumab alle 2 Wochen erhielt, erhöhte sich die mittlere (SD) Serumphosphatkonzentration von 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) zu Studienbeginn auf 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) in Woche 40 und blieb bis Woche 64 auf einem Wert von 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l).

Aktivität der alkalischen Phosphatase

Die mittlere (SD) Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase im Serum betrug bei Ausgangswertenerhebung 459 (105) E/l und sank auf 369 (76) E/l in Woche 64 (-19,6%; p < 0,0001).

Der Gehalt an knochenspezifischer alkalischer Phosphatase im Serum betrug 165 (52) µg/l [Mittel (SD)] bei Ausgangswertenerhebung und 115 (31) µg/l in Woche 64 (mittlere Veränderung: -28,5 %).

Der Schweregrad der pädiatrischen Rachitis wurde in Studie UX023-CL201 mithilfe des RSS bestimmt, wie weiter oben beschrieben. In Studie UX023-CL201 wurde der RSS anhand einer vorgegebenen Skala bewertet, die spezifische Anomalien der Handgelenke und Knie berücksichtigte. Als Ergänzung zur RSS-Bewertung wurde die RGI-C-Bewertungsskala verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

Studie UX023-CL205

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

In Studie UX023-CL205 stieg die mittlere (SD) Nüchtern-Serumphosphatkonzentration von 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) zu Studienbeginn auf 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) in Woche 40.

CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung

Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen mit XLH

Studie UX023-CL303

Studie UX023-CL303 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 134 erwachsenen Patienten mit XLH. Die Studie umfasste eine 24-wöchige placebokontrollierte Behandlungsphase mit einem anschließenden 24-wöchigen unverblindeten Zeitraum, in dem alle Patienten Burosumab erhielten. Orales Phosphat und aktive Vitamin-D-Analoga waren während der Studie nicht erlaubt. Burosumab wurde in einer Dosis von 1 mg/kg alle 4 Wochen verabreicht. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Normalisierung des Serumphosphats über die 24-wöchige Doppelblindphase. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten die schlimmsten Schmerzen, gemessen anhand der BPI-Skala (*Brief Pain Inventory*) sowie Steifheit und physische Funktion, gemessen anhand des WOMAC-Index (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*). Zu den explorativen Endpunkten gehörten Fraktur- und Pseudofrakturheilung, Enthesopathie, 6-Minuten-Gehtest, BPI-Schmerz-

zinterferenz, schlimmste Ermüdung gemäß BFI (*Brief Fatigue Inventory*) und der BFI Global Fatigue Score.

Bei Studieneintritt betrug das Durchschnittsalter der Patienten 40 Jahre (Bereich: 19 bis 66 Jahre) und 35 % waren männlich. 66 Patienten wurden randomisiert der Placebo-Behandlung und 68 der Burosumab-Behandlung zugewiesen. Zu Studienbeginn betrug der mittlere (SD) Serumphosphatwert 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] in der Placebo-Gruppe und 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] in der Burosumab-Gruppe.

Beim primären Wirksamkeitsendpunkt erreichte ein größerer Anteil der mit Burosumab behandelten Patienten bis einschließlich Woche 24 einen mittleren Serumphosphatwert über dem unteren Normalwert (LLN, *lower limit of normal*) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Tabelle 5 und Abbildung 3).

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 3 auf Seite 7

Patientenberichte bezüglich Schmerzen, physischer Funktion und Steifigkeit

Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 zeigte einen größeren Unterschied für Burosumab als für Placebo bei den von den Patienten berichteten Schmerzen (BPI), der physischen Funktion (WOMAC-Index) und der Steifigkeit

(WOMAC-Index). Der mittlere (SE) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Burosumab-Placebo) erreichte in Woche 24 statistische Signifikanz für die Steifigkeit gemäß WOMAC. Die Einzelheiten sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7

6-Minuten-Gehtest

Dieser Belastungstest wurde bei allen Patienten zu Studienbeginn sowie in Woche 12, 24, 36 und 48 durchgeführt (LS-Mittelwert für den Unterschied in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Burosumab→Placebo; Tabelle 7). Die Verbesserungen setzten sich bis einschließlich Woche 48 fort, wobei die Gehstrecke von 357 m zu Studienbeginn auf 393 m in Woche 48 zunahm. Patienten, die von Placebo zu Burosumab wechselten, erzielten nach 24 Wochen Behandlung ähnliche Verbesserungen.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7

Radiographische Auswertung von Frakturen und Pseudofrakturen

In Studie UX023-CL303 wurde zu Studienbeginn eine Skelettuntersuchung durchgeführt, um Osteomalazie-bedingte Frakturen und Pseudofrakturen zu identifizieren. Zu Beginn der Studie hatten 52 % (70/134) der Patienten entweder aktive Frakturen (12 %, 16/134) oder aktive Pseudofrakturen (47 %,

Tabelle 4: Ansprechen der Rachitis bei Kindern von 5 – 12 Jahren, die in Studie UX023-CL201 mit Burosumab behandelt wurden

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

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

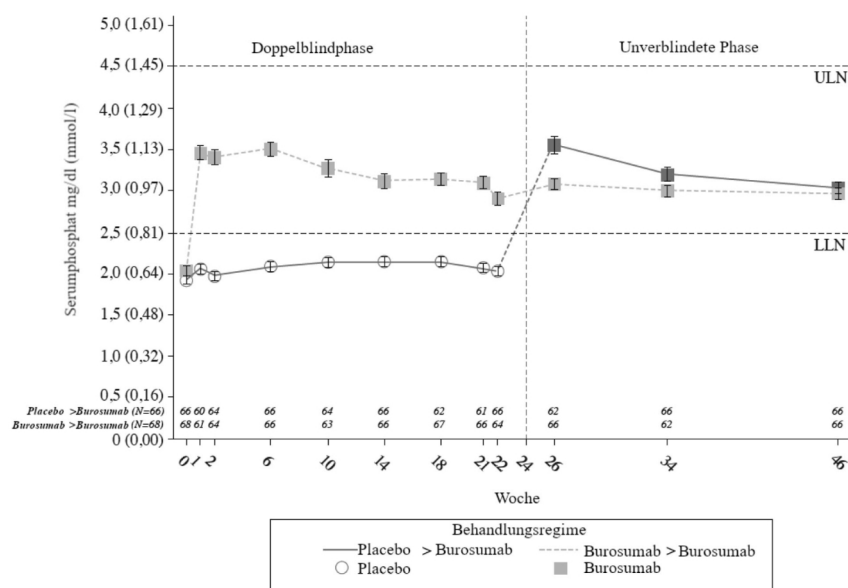
Tabelle 5: Anteil von erwachsenen Patienten, die in der Mitte des Dosisintervalls in Studie UX023-CL303 (Doppelblindphase) durchschnittliche Serumphosphatwerte über dem unteren Normalwert erreichten

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Erreichter durchschnittlicher Serumphosphatwert > LLN in der Mitte der Dosisintervalle bis einschließlich Woche 24 – n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
95 %-KI	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
p-Wert ^a		< 0,0001

Die 95 %-KI wurden nach der Wilson-Score-Methode berechnet.

^a Der p-Wert stammt aus dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test für den Zusammenhang zwischen dem Erreichen des primären Endpunkts und der Behandlungsgruppe, adjustiert um Randomisierungsstratifikationen.

Abbildung 3: Mittlere (± SE) Serumphosphat-Spitzenkonzentrationen (mg/dl [mmol/l])



LLN, unterer Normalwert (lower limit of normal); ULN, oberer Normalwert (upper limit of normal) des Serumphosphat-Referenzbereichs

Tabelle 6: Veränderung der Scores für die von den Patienten berichteten Schmerzen, physische Funktion und Steifigkeit vom Ausgangswert bis Woche 24 und Analyse des Unterschieds in Woche 24

	Placebo	Burosumab
	N = 66	N = 68
Schlimmste Schmerzen gemäß BPI^a		
LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95 %-KI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
LS-Mittelwert (SE) für den Unterschied (Burosumab-Placebo)	-0,5 (0,28)	
p-Wert	0,0919 ^c	
Physische Funktion gemäß WOMAC Index^b		
LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	+ 1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[95 % KI]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
LS-Mittelwert (SE) für den Unterschied	-4,9 (2,5)	
p-Wert	0,0478 ^c	
Steifigkeit gemäß WOMAC Index^b		
LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	+ 0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[95 % KI]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
LS-Mittelwert (SE) für den Unterschied (Burosumab-Placebo)	-8,12 (3,2)	
p-Wert	0,0122	
^a Der BPI-Score für die schlimmsten Schmerzen reicht von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen)		
^b Die WOMAC-Index-Domänen physische Funktion und Steifigkeit reichen von 0 (beste Gesundheit) bis 100 (schlechteste Gesundheit)		
^c Nach Hochberg-Anpassung nicht signifikant		

Tabelle 7: 6-Minuten-Gehstrecke (SD) zu Studienbeginn (Ausgangswert) und in Woche 24; Least-Square-Mittelwert für den Unterschied (SE)

6-Minuten-Gehtest, Mittelwert (SD)	Placebo	Burosumab
Ausgangswert	367 (103)	357 (109)
Woche 24	369 (103)	382 (108)
LS-Mittelwert für den Unterschied Burosumab-Placebo (SE)	20 (7,7)	

63/134). Nach der Burosumab-Behandlung zeigten mehr Patienten eine Heilung der Frakturen und Pseudofrakturen als in der Placebo-Gruppe (Abbildung 4). Während des placebokontrollierten Behandlungszeitraums bis Woche 24 traten bei 68 Patienten, die Burosumab erhielten, insgesamt 6 neue Frakturen oder Pseudofrakturen auf, verglichen mit 8 neuen Anomalien bei 66 Patienten, die Placebo erhielten. Von den neuen Frakturen, die vor Woche 48 entstanden, waren die meisten (10/18) am Ende der Studie geheilt oder teilweise geheilt.

Siehe Abbildung 4 auf Seite 8

Zu Studienbeginn betrug die mittlere (SD) Gesamtbelastung durch Fersenenthesopathien (Summe superiorer und inferiorer Fersensporne) 5,64 (3,12) cm in der Burosumab-Gruppe und 5,54 (3,1) cm in der Placebo-Gruppe. In Woche 24 betrug die mittlere (SD) Gesamtbelastung durch Fersenenthesopathien 5,90 (3,56) cm in der Burosumab→Burosumab Gruppe und 4,07 (2,38) cm in der Placebo→Burosumab Gruppe.

Bei den explorativen Endpunkten BPI-Schmerzinterferenz, BFI schlimmste Müdigkeit und BFI Global Fatigue Score wurden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den behandlungsarmen beobachtet.

Knochenhistomorphometrie bei Erwachsenen

Studie UX023-CL304

Bei Studie UX023-CL304 handelt es sich um eine 48-wöchige, offene, einarmige Studie an erwachsenen XLH-Patienten zur Beurteilung der Wirkungen von Burosumab auf die Besserung der Osteomalazie, die durch histologische und histomorphometrische Auswertungen von Beckenkammknochenbiopsien gemessen wurde. Die Patienten erhielten alle 4 Wochen 1,0 mg/kg Burosumab. Orales Phosphat und aktive Vitamin-D-Analoga waren während der Studie nicht erlaubt.

In die Studie wurden 14 Patienten aufgenommen und bei Studienbeginn betrug das Durchschnittsalter der Patienten 40 Jahre (Bereich 25 bis 52 Jahre), 43% waren männlich. Nach 48-wöchiger Behandlung im Rahmen von Studie UX023-CL304 standen von 11 Patienten paarige Biopsien zur Verfügung. Eine Heilung der Osteomalazie wurde bei allen zehn auswertbaren Patienten beobachtet, was durch eine Abnahme des Osteoidvolumens/Knochenvolumens (OV/BV) von einem mittleren (SD) Score von 26,1% (12,4) zu Studienbeginn auf 11,9% (6,6) nachgewiesen wurde. Die Osteoiddicke (O.Th) nahm bei 11 auswertbaren Patienten von einem Mittelwert (SD) von 17,2 (4,1) Mikrometern auf 11,6 (3,1) Mikrometer ab.

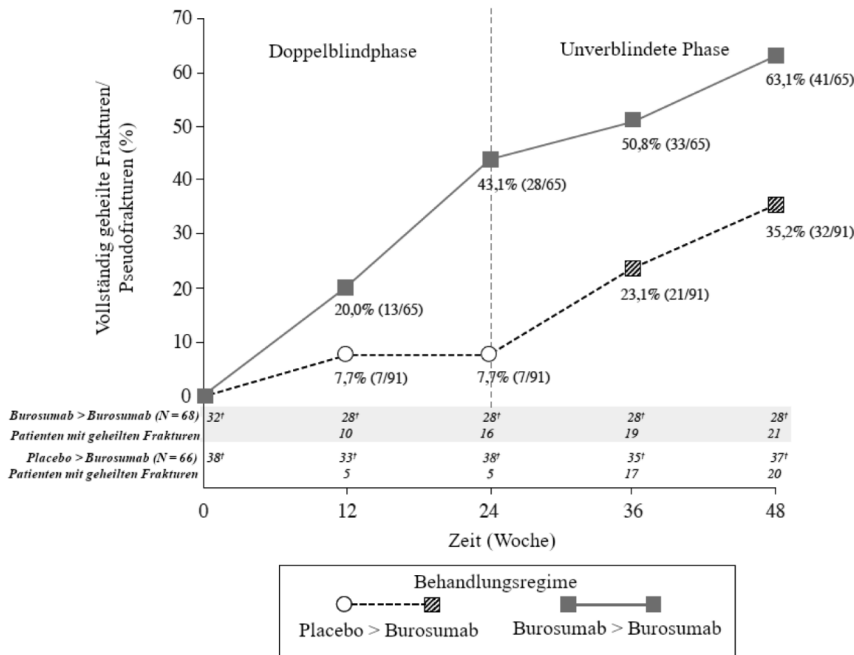
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Burosumab wird von subkutanen Injektionsstellen nahezu vollständig in den Blutkreislauf resorbiert. Nach subkutaner Anwendung liegt die mediane Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen (T_{max}) von Burosumab bei ungefähr 7–13 Tagen. Die Spitzenserumkon-

CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung

Abbildung 4: Prozentualer Anteil geheilter aktiver Frakturen und Pseudofrakturen in Studie UX023-CL303



zentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Burosumab im Serum ist über den Dosisbereich von 0,1–2,0 mg/kg Körpergewicht dosisproportional.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Aufgrund der Molekülgröße ist nicht zu erwarten, dass Burosumab direkt ausgeschieden wird. Die Clearance von Burosumab ist abhängig vom Körpergewicht und liegt bei schätzungsweise 0,290 l/Tag bei einem typischen Erwachsenen (70 kg) und bei 0,136 l/Tag bei einem pädiatrischen Patienten mit XLH (30 kg), wobei die entsprechende Dispositions-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Serum bei etwa 16 bis 19 Tagen liegt. Basierend auf den $t_{1/2}$ -Schätzungen beträgt die geschätzte Zeit bis zum Erreichen des Steady-state-Plateaus der Exposition etwa 67 Tage. Nach Anwendung mehrerer Dosen bei pädiatrischen Patienten erreichen die beobachteten Tiefstkonzentrationen im Serum 8 Wochen nach Behandlungsbeginn ein Plateau.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei Kindern und Jugendlichen

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

Besondere Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen mit Daten von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit XLH zeigten, dass Alter, Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Baseline-Serumalbuminspiegel, die Baseline-Serumspiegel von alkalischem Phosphat und Alanin-Aminotransferase sowie Baselinewerte für die

Kreatinin-Clearance $\geq 49,9$ ml/min keine aussagekräftigen Prädiktoren für die Pharmakokinetik von Burosumab waren.

Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Serumphosphat- und -kalziumspiegel

Die Wirkung von Burosumab auf den Serumphosphat- und Kalziumspiegel nach Nahrungsaufnahme wurde in zwei Teilstudien (Studie UX023-CL301 und UX023-CL303) an 13 pädiatrischen Patienten (Alter > 3 Jahre) und 26 erwachsenen Patienten (Alter 24 – 65 Jahre) untersucht. Serumphosphat- und -kalziumspiegel wurden am Ende des Behandlungsintervalls bei pädiatrischen Patienten und in der Mitte des Behandlungsintervalls bei Erwachsenen gemessen. Die Blutproben wurden nach einer Nüchternperiode und nochmals 1 – 2 Stunden nach einer standardisierten Mahlzeit entnommen.

Die Behandlung mit Burosumab führte bei keinem der pädiatrischen oder erwachsenen Patienten in den Teilstudien zu postprandialen Abweichungen über die altersangepassten Obergrenzen des Normalwerts für Serumphosphat oder Serumkalzium hinaus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien an Kaninchen und erwachsenen sowie juvenilen Makakenaffen zeigten dosisabhängige Anstiege von Serumphosphat und $1,25(OH)_2D$, welche die pharmakologischen Wirkungen von Burosumab bei diesen Tierespezies bestätigten. Bei gesunden Tieren wurde nach Burosumab-Dosen, die zu Serumphosphatkonzentrationen über ca. 8 mg/dl (2,6 mmol/l) bei den Tieren führten, ektopische Mineralisierungen in verschiedenen Geweben und Organen (z. B. Niere, Herz, Lunge und Aorta) und in manchen Fällen damit assoziierte Sekundärerkrankungen (z. B. Nephrokalzinose) infolge von Hyperphosphatämie beobachtet. In einem murinen XLH-Modell wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz von ektopischen Mineralisierungen bei äquivalenten Serumphosphatspiegeln beobachtet, was darauf schließen lässt, dass das Risiko für Mineralisierungen in Gegenwart einer übermäßig großen Menge an FGF23 geringer ist.

Die bei erwachsenen und juvenilen Affen beobachteten Knochenveränderungen bestanden in Veränderungen von Knochenstoffwechselmarkern, Zunahmen der Kortikalisdicke und -dichte sowie einer Zunahme der Gesamtknochendichte und Verdickung der Röhrenknochen. Diese Veränderungen waren eine Folge der über den Normalwert hinaus erhöhten Serumphosphatspiegel, die bei den untersuchten Dosen zu einer Beschleunigung des Knochenumsatzes und auch zu periostaler Hyperostose sowie einer Abnahme der Knochen-

festigkeit bei erwachsenen Tieren, jedoch nicht bei juvenilen Tieren führten. Burosumab begünstigte keine abnormale Knochenentwicklung, da bei juvenilen Tieren keine Veränderungen der Femurlänge oder Knochenfestigkeit festzustellen waren. Die Knochenveränderungen waren mit der Pharmakologie von Burosumab und der Rolle, die Phosphat für die Knochenmineralisierung, den Knochenstoffwechsel und den Knochenumsatz spielt, vereinbar.

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

In den an trächtigen Makakenaffen durchgeführten Studien zur Fortpflanzungs- und Entwicklungstoxizität wurde bei trächtigen Weibchen, die mit 30 mg/kg Burosumab behandelt worden waren, eine moderate Mineralisierung der Plazenta beobachtet, die bei Tieren mit Serumphosphat-Höchstkonzentrationen von über ca. 8 mg/dl (2,6 mmol/l) auftraten. Nach Dosen von $\geq 0,3$ mg/kg, die einer Burosumab-Exposition vom $\geq 0,875$ - bis 1,39-Fachen der erwarteten klinischen Exposition entsprachen, wurden eine Verkürzung der Trächtigkeitsdauer und eine damit verbundene erhöhte Inzidenz von vorzeitigen Würfen bei trächtigen Affenweibchen beobachtet. Burosumab wurde im Serum von Feten nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass Burosumab die Plazentaschranke passiert und auf den Fetus übergeht. Es gab keine Anzeichen für teratogene Wirkungen. Bei Feten oder bei den Nachkommen wurde keine ektopische Mineralisierung beobachtet und Burosumab hatte keinen Einfluss auf das prä- und postnatale Wachstum oder die Überlebensfähigkeit der Nachkommen.

In präklinischen Studien an gesunden Tieren wurden nach der Anwendung von Burosumab in Dosen, die zu Serumphosphatkonzentrationen über 8 mg/dl (2,6 mmol/l) führten, ektopische Mineralisierungen beobachtet, die am häufigsten die Niere betrafen. In klinischen Studien an XLH-Patienten, die eine Behandlung mit Burosumab zur Normalisierung der Phosphatspiegel erhielten, wurden weder eine neu aufgetretene Nephrokalzinose oder eine klinisch bedeutsame Verschlechterung einer bestehenden Nephrokalzinose noch eine ektopische Mineralisierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas mit Butylgummi-Stopfen und Aluminiumversiegelung.

Packungsgröße: eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Durchstechflasche vor der Anwendung nicht schütteln.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Februar 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

03.2021

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG – REZEPT-PFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Deutschland
Verschreibungspflichtig

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND UND ÖSTERREICH

Kyowa Kirin GmbH
Monschauer Straße 1
40549 Düsseldorf

Tel.: 0211 - 416 119-0
Fax: 0211 - 416 119 20

E-Mail Deutschland:
KyowaKirin-PhV@spm2-safety.com

E-Mail Österreich: pv@aracgmbh.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt