

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung
 CRYSVITA 20 mg Injektionslösung
 CRYSVITA 30 mg Injektionslösung
 CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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.

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 10 mg Burosumab in 0,33 ml Lösung.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Eine Fertigspritze enthält 20 mg Burosumab in 0,67 ml Lösung.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Eine Fertigspritze 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.

Eine 10 mg Fertigspritze enthält 15,30 mg Sorbitol.

Eine 20 mg Fertigspritze enthält 30,61 mg Sorbitol.

Eine 30 mg Fertigspritze 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 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologi-

ischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen.

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, 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-Serumphosphatkonzentration unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen (siehe Abschnitt 4.3).

X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked hypophosphataemia, XLH)

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit XLH 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 Dosierung soll auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet 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 darauffolgenden 2 Monaten alle 4 Wochen und anschließend nach Bedarf. Auch soll nach jeder Dosisanpassung nach 2 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 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosissenkung

Liegt der Nüchtern-Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb von 2 Wochen erneut gemessen werden. Der Nüchtern-Serumphosphat-

wert muss unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegen, damit die Burosumab-Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden kann, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist.

Dosisumstellung 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 mit XLH

Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 1,0 mg/kg Körpergewicht, auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis 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 oberhalb 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 wiederaufgenommen wird. Sobald der Serumphosphatwert unterhalb des Normalbereichs liegt, kann die Behandlung mit der Hälfte der initialen Anfangsdosis bis zu einer Höchstdosis von 40 mg alle 4 Wochen wiederaufgenommen werden. Der Serumphosphatwert sollte 2 Wochen nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt werden.

Tumorinduzierte Osteomalazie (TIO)

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit TIO im Alter von 1 bis 17 Jahren wurde anhand pharmakokinetischer Modelle und Simulationen ermittelt (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Kindern mit TIO im Alter von 1 bis 12 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden. Die Höchstdosis beträgt 90 mg.

Dosiserhöhung

Liegt der Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis schrittweise erhöht werden. Die Dosis soll zunächst um 0,6 mg/kg und danach, je nach dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung, in weiteren Schritten von 0,5 mg/kg (bis zu einer

Höchstdosis von 2,0 mg/kg) erhöht werden, wobei die Dosis in der oben beschriebenen Weise zu runden ist, bis zu einer Höchstdosis von 90 mg alle zwei Wochen. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

Dosierung bei Jugendlichen mit TIO im Alter von 13 bis 17 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren beträgt 0,3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Dosierung soll auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet werden. Die Höchstdosis beträgt 180 mg.

Dosiserhöhung

Liegt der Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis schrittweise erhöht werden. Die Dosis soll zunächst um 0,3 mg/kg und danach in weiteren Schritten von 0,2 mg/kg–0,5 mg/kg erhöht werden (Dosiserhöhung in Abhängigkeit vom Ansprechen des Serumphosphatwerts des Patienten auf die Behandlung), wobei die Dosis in der oben beschriebenen Weise zu runden ist, bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg (maximal 180 mg) alle 2 Wochen. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden. Burosumab soll nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen angepasst werden.

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

Bei allen pädiatrischen Patienten sind nach Einleitung der Burosumab-Behandlung 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. Auch soll nach jeder Dosisanpassung nach 2 Wochen der Nüchtern-Serumphosphatwert kontrolliert werden. Bewegt sich der Nüchtern-Serumphosphatwert innerhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Dosissenkung

Liegt der Serumphosphatwert oberhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, soll die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert in 2 Wochen erneut gemessen werden. Sobald der Serumphosphatwert unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs liegt, kann die Behandlung mit der Hälfte der vorherigen Dosis wiederaufgenommen werden, wobei die Dosis wie oben beschrieben zu runden ist. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden. Bleibt der Phosphatwert nach Wiederaufnahme der Behandlung mit der gewählten Dosis unterhalb des altersbezogenen Referenzbereichs, kann die Dosis weiter angepasst werden.

Dosisumstellung im Alter von 18 Jahren

Ab 18 Jahren soll der Patient auf die Dosis für Erwachsene umgestellt und das unten beschriebene Dosierungsschema angewendet werden.

Dosierung bei Erwachsenen mit TIO

Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 0,3 mg/kg Körpergewicht, auf die nächste erreichbare 10-mg-Dosis auf- bzw. abgerundet, alle 4 Wochen.

Nach Einleitung der Burosumab-Behandlung sind die Nüchtern-Serumphosphatwerte in den ersten 3 Monaten der Behandlung 2 Wochen nach jeder Dosis zu messen und danach je nach Bedarf. Bewegt sich der Serumphosphatwert innerhalb des Referenzbereichs, soll die gleiche Dosis beibehalten werden.

Dosiserhöhung

Liegt der Serumphosphatwert unterhalb des Referenzbereichs, kann die Dosis schrittweise erhöht werden. Die Dosis soll zunächst um 0,3 mg/kg und danach in weiteren Schritten von 0,2 mg/kg–0,5 mg/kg erhöht werden (Dosis in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung), bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg (maximal 180 mg) alle 4 Wochen. Der Nüchtern-Serumphosphatwert soll 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung kontrolliert werden.

Bei Patienten, deren Serumphosphatwert trotz Anwendung der Höchstdosis alle 4 Wochen weiterhin unterhalb des Referenzbereichs liegt, kann die vorherige Dosis aufgeteilt und alle 2 Wochen gegeben werden, mit schrittweisen Dosissteigerungen je nach Bedarf, wie oben beschrieben. Die Höchstdosis beträgt 2,0 mg/kg (maximal 180 mg) alle 2 Wochen.

Dosissenkung

Liegt der Serumphosphatwert oberhalb des Referenzbereichs, sollte die nächste Dosis zurückbehalten und der Nüchtern-Serumphosphatwert in 2 Wochen erneut bestimmt werden. Der Patient muss Serumphosphatwerte unterhalb des Referenzbereichs aufweisen, bevor die Burosumab-Behandlung wiederaufgenommen wird. Sobald der Serumphosphatwert unterhalb des Referenzbereichs liegt, kann die Behandlung mit ungefähr der Hälfte der vorherigen Dosis alle 4 Wochen wiederaufgenommen werden. Der Serumphosphatwert sollte 2 Wochen nach jeder Dosisänderung erneut bestimmt werden.

Bleibt der Phosphatwert nach Wiederaufnahme der Behandlung mit der gewählten Dosis unterhalb des Referenzbereichs, kann die Dosis weiter angepasst werden.

Dosisunterbrechung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit TIO

Wenn sich ein Patient einer Behandlung des zugrundeliegenden Tumors (d. h. einem chirurgischen Eingriff oder einer Radiotherapie) unterzieht, soll die Burosumab-Behandlung unterbrochen werden.

Nach Abschluss der Behandlung des zugrundeliegenden Tumors sollen die Serumphosphatwerte nochmals kontrolliert werden, bevor die Behandlung mit Burosumab

wiederaufgenommen wird. Die Wiederaufnahme der Burosumab-Behandlung soll mit der ursprünglichen Anfangsdosis des Patienten geschehen, wenn der Serumphosphatwert unterhalb der Untergrenze des Normalbereichs bleibt. Zur Aufrechterhaltung des Serumphosphatwerts im altersbezogenen Normalbereich sind die oben beschriebenen empfohlenen Dosisanpassungen zu befolgen.

Die Behandlung soll bei allen Patienten mit TIO abgesetzt werden, wenn der behandelnde Arzt den Eindruck hat, dass trotz Anwendung der Höchstdosis keine bedeutsame Besserung der biochemischen oder klinischen Marker für das Ansprechen zu beobachten ist.

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 wiederaufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei pädiatrischen Patienten mit XLH unter einem Alter von einem Jahr wurde in klinischen Studien nicht belegt.

Tumorinduzierte Osteomalazie (TIO)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Burosumab bei pädiatrischen Patienten mit TIO 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 Oberarm, 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.

Bei manchen Patienten kann eine Selbstanwendung/Anwendung durch eine Betreuungsperson mit der Durchstechflasche und/oder der Fertigspritze in Frage kommen. Sobald keine unmittelbaren Dosisanpassungen mehr zu erwarten sind, kann die Anwendung von einer Person vorgenommen werden, die sachgerecht in die Injektionstechniken eingewiesen worden ist. Nach der Einleitung der Behandlung oder nach einer Dosisänderung sollte die erste Selbstanwendung einer Dosis unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen. Die klinische Überwachung des Patienten, einschließlich der Überwachung der Phosphat Spiegel, muss je nach Bedarf und entsprechend den Anweisungen weiter unten fortgesetzt werden. Der für Patienten bestimmte Abschnitt „Hinweise zur Anwendung“ am Ende der Packungsbeilage enthält eine ausführliche Anleitung.

4.3 Gegenanzeigen

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

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 in der Patientenakte 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 Kreatinin-Werte im Plasma alle 6 Monate (bei Kindern von 1–2 Jahren alle 3 Monate) oder je nach Bedarf empfohlen.

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

Hyperphosphatämie

Der Nüchtern-Serumphosphatwert 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.

Zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie muss die Behandlung mit Burosumab bei Patienten mit tumorinduzierter Osteomalazie unterbrochen werden, wenn sie sich einer Behandlung des zugrunde liegenden Tumors unterziehen. Die Burosumab-Behandlung soll nur dann wiederaufgenommen werden, wenn der Serumphosphatwert des Patienten unterhalb der Untergrenze des Normalbereichs bleibt (siehe Abschnitt 4.2).

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

CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen

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

CRYSVITA 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 15,30 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 30,61 mg Sorbitol pro Fertigspritze; dies entspricht 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dieses Arzneimittel enthält 45,91 mg Sorbitol pro Fertigspritze; 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/Metabolite 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 Burosumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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 hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Burosumab kann ein Schwindelgefühl auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten (> 10%) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei pädiatrischen Patienten mit XLH in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abge-

geschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 214 Wochen beziehen (mit einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Husten (55 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (54 %), Fieber (50 %), Kopfschmerz (48 %), Erbrechen (46 %), Schmerz in einer Extremität (42 %), Zahnabszess (40 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Diarrhoe (27 %), Übelkeit (21 %), Ausschlag (20 %), Obstipation (12 %) und Zahnkaries (11 %).

Die häufigsten (> 10 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei erwachsenen Patienten mit XLH oder erwachsenen Patienten mit TIO in klinischen Prüfungen gemeldet wurden und die sich auf abgeschlossene Langzeitstudien mit einer maximalen Burosumab-Exposition von 300 Wochen beziehen (mit einem variablen Expositionszeitraum im Sicherheitskollektiv), waren: Rückenschmerzen (30 %), Reaktion an der Injektionsstelle (29 %), Kopfschmerz (28 %), Zahninfektion (28 %), erniedrigtes Vitamin D (28 %), Muskelkrämpfe (18 %), Restless-Legs-Syndrom (16 %), Schwindelgefühl (16 %) und Obstipation (13 %) (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 (XLH, pädiatrische Patienten) und in Tabelle 2 (XLH und TIO, erwachsene Patienten) aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt, die nach folgender Konvention definiert sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Kinder und Jugendliche mit XLH:

An der Injektionsstelle sind lokale Reaktionen (z. B. Urtikaria, Erythem, Ausschlag, Schwellung, Bluterguss, Schmerz, Pruritus und Hämatom im Bereich der Injektionsstelle) aufgetreten. In den pädiatrischen Studien zeigten etwa 54 % der Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, traten innerhalb von 1 Tag nach der Injektion des Arzneimittels auf, hielten meist 1 bis 3 Tage an, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Die Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Allgemeinen im Schweregrad als leicht eingestuft, erforderten keine Behandlung und klangen in fast allen Fällen wieder ab.

Bei Patienten mit XLH betrug im placebo-kontrollierten Behandlungszeitraum von

Tabelle 1: Gemeldete Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten mit XLH im Alter von 1 bis 17 Jahren, die in klinischen Studien (N = 120) und nach der Markteinführung beobachtet wurden

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	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
	Sehr häufig	Schwindelgefühl ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen Übelkeit Diarrhoe Obstipation Zahnkaries
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ⁴
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
		Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle ⁵ Fieber
		Erniedrigtes Vitamin D ⁶
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Phosphorwerte im Blut ⁷
	Nicht bekannt	

- ¹ Zahnabszess beinhaltet: *Zahnabszess, Zahninfektion und Zahnschmerzen*
- ² Husten beinhaltet: *Husten und Husten mit Auswurf*
- ³ Schwindelgefühl 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, Pruritus 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: Beobachtete Nebenwirkungen bei Erwachsenen (N = 203) mit XLH (N = 176) und TIO (N = 27) in klinischen Studien

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeitskategorie	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	Sehr häufig	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag ³
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen
	Sehr häufig	Muskelkrämpfe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle ⁴
		Erniedrigtes Vitamin D ⁵
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Phosphorwerte im Blut ⁶
	Häufig	

- ¹ Zahninfektion beinhaltet: *Zahnabszess, Zahninfektion und Zahnschmerzen*
- ² Kopfschmerz beinhaltet: *Kopfschmerz und Missempfindungen im Kopf*
- ³ Ausschlag beinhaltet: *Ausschlag, papulöser Ausschlag und erythematöser Ausschlag*
- ⁴ Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltet: *Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Hautfleck an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle und Entzündung an der Injektionsstelle*
- ⁵ Erniedrigtes Vitamin D beinhaltet: *Vitamin-D-Mangel, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt und Vitamin D erniedrigt*
- ⁶ Erhöhte Phosphorwerte im Blut beinhaltet: *Phosphorwerte im Blut erhöht und Hyperphosphatämie*

Studie UX023-CL303 die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle 12%, sowohl in der Burosumab- als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe (Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem, Ausschlag, Bluterguss, Schmerzen, Pruritus und Hämatom).

Bei Patienten mit TIO betrug die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle 22% (Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle), wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht.

Überempfindlichkeit

Kinder und Jugendliche mit XLH:
 Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Reaktionen an der Injektionsstelle, Ausschlag, Urtikaria, Anschwellen des Gesichts, Dermatitis usw.) wurden bei 39% der Kinder und Jugendlichen gemeldet, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Alle gemeldeten Reaktionen waren leicht bis mittelschwer.

Erwachsene mit XLH oder TIO:
 Die Überempfindlichkeitsreaktionen waren leicht oder mittelschwer.

Bei den Patienten mit XLH war die Inzidenz potenzieller Überempfindlichkeitsreaktionen im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 bei den mit Burosumab und Placebo behandelten Erwachsenen vergleichbar (6%).

Bei den Patienten mit TIO lag die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen (Ausschlag, arzneimittelbedingter Ausschlag und Überempfindlichkeit) bei 30%, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht.

Erniedrigtes Vitamin D

Kinder und Jugendliche mit XLH:
 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 mit XLH oder TIO:
 Von den Patienten mit XLH zeigten im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 9 Patienten (13,2%) in der Burosumab-Gruppe 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.

Von den Patienten mit TIO zeigten 11% der Patienten Hyperphosphatämien, die mittels Dosisreduktion kontrolliert werden konnten, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht.

Restless-Legs-Syndrom

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Von den Patienten mit XLH zeigten im placebokontrollierten Behandlungszeitraum von Studie UX023-CL303 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.

Von den Patienten mit TIO zeigten 11% der Patienten ein Restless-Legs-Syndrom von leichtem bis mittlerem Schweregrad, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht.

Immunogenität

Kinder und Jugendliche mit XLH:
 Insgesamt lag die Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Burosumab bei pädiatrischen Patienten, bei denen Burosumab angewendet wurde, bei 10%, wie aus Daten klinischer Studien hervorgeht. Die Inzidenz von neutralisierenden ADA bei pädiatrischen Patienten betrug 3%. Mit diesen Befunden waren keine unerwünschten Ereignisse, kein Wirksamkeitsverlust und keine Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Burosumab verbunden.

Erwachsene mit XLH oder TIO:

Die Inzidenz von Patienten mit positiven Testergebnissen auf ADA gegen Burosumab in klinischen Studien an Erwachsenen mit XLH oder TIO lag bei 15%, wie aus Daten von abgeschlossenen klinischen Langzeitstudien hervorgeht. Keiner dieser Patienten entwickelte neutralisierende ADA. Mit diesen Befunden waren keine unerwünschten Ereignisse, kein Wirksamkeitsverlust und keine Veränderungen des pharmakokinetischen Profils von Burosumab verbunden.

Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten mit TIO

Für pädiatrische Patienten mit TIO liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

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 dem

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/>
 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Burosumab vor. In pädiatrischen klinischen Studien an Patienten mit XLH 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 mit XLH 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. In klinischen Studien an Erwachsenen mit TIO wurden Dosen von bis zu 2,0 mg/kg oder einer maximalen Gesamtdosis von 184 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: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die 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 Wirksamkeitsendpunkt 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 (n = 61) beendeten den 64-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraum. Bei keinem Patienten wurde eine Dosisreduktion vorgenommen und bei 8 (28%) der mit Burosumab behandelten Patienten erfolgte eine Dosissteigerung auf 1,2 mg/kg. Es wurden insgesamt 51 Patienten in den Behandlungsverlängerungszeitraum aufgenommen, 26 Patienten in die aktive Kontrolle→Burosumab-Gruppe und 25 Patienten in die Burosumab→Burosumab-Gruppe, und bis zu 124 Wochen mit Burosumab behandelt.

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. Diese Ergebnisse blieben bis Woche 88 erhalten (n = 21).

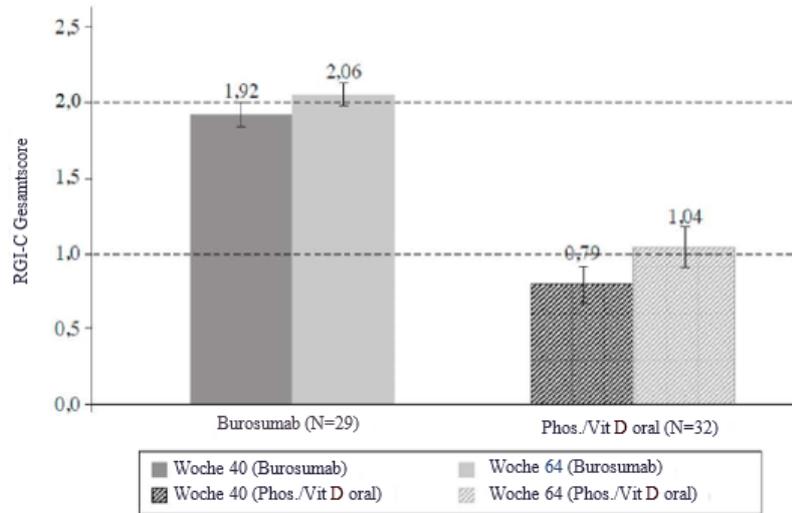
Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt für die Wochen 40 und 64 sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Diese Ergebnisse blieben bis Woche 88 erhalten (n = 21).

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

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



Woche 40 (Primäre Analyse)

Unterschied der LS-Mittelwerte: -1,14 (95%-KI: 0,83; 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	Ausgangswert	-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	Ausgangswert	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)	Ausgangswert	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)	Ausgangswert	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 vom Ausgangswert bis Woche 40 im ANCOVA-Modell.

b: Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 64 im GEE-Modell.

Verumkontrollgruppe ($p < 0,0001$; GEE-Modell) (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2

Während des Behandlungsverlängerungszeitraums (Woche 66 bis Woche 140) blieben die Ergebnisse der verlängerten Behandlung mit Burosumab in beiden Gruppen (Burosumab→Burosumab ($n = 25$) und aktive Kontrolle→Burosumab ($n = 26$)) erhalten.

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 anfangs über einen Zeitraum von 64 Wochen behandelt und erhielten alle zwei Wochen (Q2W) oder alle vier Wochen (Q4W) eine Dosis. Daran schlossen sich zwei Verlängerungszeiträume mit Behandlung Q2W bei allen Patienten an. Der erste Zeitraum dauerte bis zu 96 Wochen (insgesamt 160 Wochen) und der zweite Zeitraum für die Sicherheitsanalyse bis zu 56 Wochen.

Bei fast allen Patienten lagen zu Studienbeginn röntgenologische Nachweise einer Rachitis vor und sie waren zuvor über eine mittlere (SD) Zeitdauer von 7 (2,4) Jahren mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten behandelt worden. Diese konventionelle Therapie wurde 2–4 Wochen vor Einleitung der Burosumab-Behandlung abgesetzt. Die Burosumab-Dosis wurde an einen Zielwert für den Nüchtern-Serumphosphatwert von 3,50 bis 5,02 mg/dl (1,13 bis 1,62 mmol/l) angepasst. In den ersten 64 Wochen erhielten 26 der 52 Patienten Burosumab Q4W. Ebenfalls 26 der 52 Patienten erhielten Burosumab Q2W in einer Durchschnittsdosis (Min., Max.) von 0,73 (0,3; 1,5), 0,98 (0,4; 2,0) und 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg in Woche 16, 40 bzw. 64 und bis zu einer Höchstdosis von 2,0 mg/kg.

Burosumab erhöhte die Serumphosphat-Konzentration und den TmP/GFR-Quotienten (Quotient aus maximaler tubulärer Rückresorption von Phosphat und glomerulärer Filtrationsrate). In der Patientengruppe mit Burosumab Q2W erhöhte sich die mittlere (SD) Serumphosphat-Konzentration 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). Die erhöhten Serumphosphat Spiegel blieben bis Woche 160 erhalten ($n = 52$).

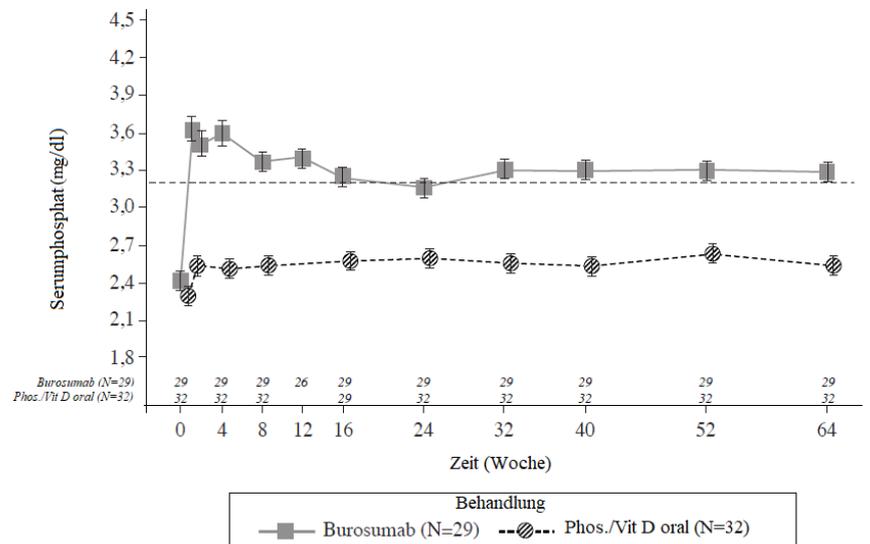
Aktivität der alkalischen Phosphatase

Die mittlere (SD) Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase (ALP) im Serum betrug bei Ausgangswert 459 (105) E/l und sank auf 369 (76) E/l in Woche 64 (-19,6%; $p < 0,0001$); die Abnahmen waren in den beiden Dosisgruppen vergleichbar. Insgesamt blieben die erniedrigten ALP-Spiegel bis Woche 160 erhalten.

Der Gehalt an knochenspezifischer alkalischer Phosphatase (BALP) im Serum betrug 165 (52) µg/l [Mittelwert (SD)] bei Ausgangswert 115 (31) µg/l in Woche 64 (mittlere Veränderung: -28,5%); die Abnahmen waren in den beiden Dosisgruppen vergleichbar. Insgesamt blieben

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

Hinweis: Die gestrichelte Linie in der Abbildung zeigt die Untergrenze des normalen Serumphosphat-Referenzbereichs, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



die erniedrigten Serum-BALP-Spiegel bis Woche 160 erhalten.

In Studie UX023-CL201 wurde der Schweregrad der pädiatrischen Rachitis mithilfe des RSS bestimmt, wie weiter oben beschrieben. Dieser wurde 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.

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 einen Behandlungszeitraum von 64 Wochen untersucht. Zwölf Patienten wurden während des Ver-

längerungszeitraums für weitere 96 Wochen mit Burosumab weiterbehandelt, wobei die maximale Behandlungsdauer 160 Wochen betrug. Bei allen Patienten lagen zu Studienbeginn röntgenologische Nachweise einer Rachitis vor und 12 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.

Die mittlere (SD) Nüchtern-Serumphosphat-Konzentration stieg 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

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	
		Q2W (N= 26)	Q4W (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 dem Ausgangswert	40	-1,06 (0,100) ($p < 0,0001$)	-0,73 (0,100) ($p < 0,0001$)
(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.

Woche 40 an und die erhöhten Spiegel blieben bis Woche 160 erhalten.

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%). Die Abnahme der Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase im Serum blieb während der Langzeitbehandlung bis Woche 160 erhalten.

Rachitis-Severity-Score (RSS; Score zur Erfassung des Schweregrads der Rachitis) Der mittlere Gesamt-RSS besserte sich von 2,92 (1,367) zu Studienbeginn auf 1,19 (0,522) in Woche 40; dies entsprach einer Veränderung des angepassten Mittelwerts (SE) gegenüber dem Ausgangswert von -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). Der RSS blieb bis Woche 64, 112 und 160 erhalten.

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 +2,21 (0,071) 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. Der RGI-C-Gesamtscore blieb bis Woche 64, 112 und 160 erhalten.

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-chromosomal ererbter Hypophosphatämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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-Derivate 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-Schmerzinterferenz, 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).

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 Stei-

figkeit gemäß WOMAC. Die Einzelheiten sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9

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 9

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 %, 63/134). Nach der Burosumab-Behandlung zeigten mehr Patienten eine Heilung

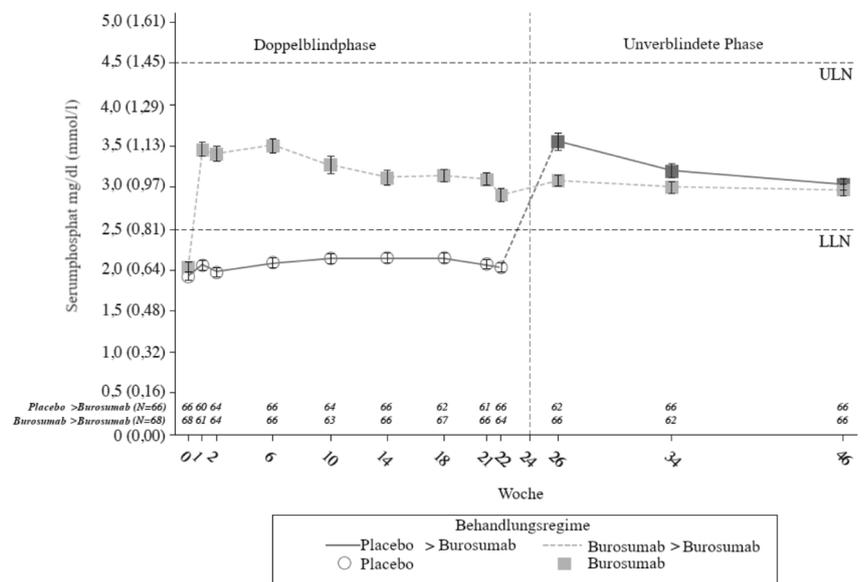
Tabelle 5: Anteil von erwachsenen Patienten, die in der Mitte des Dosisintervalls in Studie UX023-CL303 (Doppelblindphase) durchschnittliche Serumphosphatwerte über dem unteren Normalwert erreichten

	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

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

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-Derivate 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.

Klinische Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit tumorinduzierter Osteomalazie

Burosumab wurde in zwei einarmigen unverbundenen klinischen Studien untersucht, die insgesamt 27 erwachsene Patienten mit TIO einschlossen. Orales Phosphat und aktive Vitamin-D-Derivate wurden zwischen 2 und 10 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Burosumab abgesetzt. Die Patienten erhielten Burosumab in einer gewichtsabhängigen Anfangsdosis von 0,3 mg/kg

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

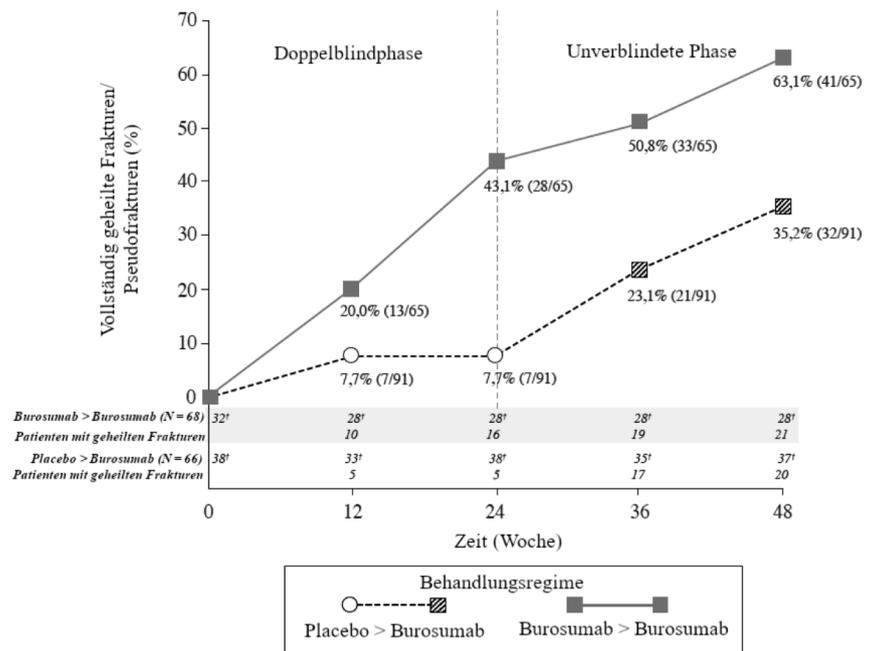
	Placebo	Burosumab
	N = 66	N = 68
Schlimmste Schmerzen gemäß BPI^a		
LS-Mittelwert (SE) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[95%-KI]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
LS-Mittelwert (SE) für den Unterschied (Burosumab-Placebo)	-0,5 (0,28)	
p-Wert	0,0919 ^c	
Physische Funktion 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)	

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



* Patienten mit analysierten aktiven Frakturen/Pseudofrakturen abzüglich fehlender Beurteilungen

alle 4 Wochen, um einen Nüchtern-Serumphosphatwert von 2,5 bis 4,0 mg/dl [0,81 bis 1,29 mmol/l] zu erreichen.

An der Studie UX023T-CL201 nahmen 14 erwachsene Patienten mit bestätigter Diagnose einer FGF23-bedingten Hypophosphatämie teil, die durch einen zugrunde liegenden Tumor hervorgerufen wurde, welcher sich nicht operativ entfernen ließ oder nicht lokalisiert werden konnte. Acht Patienten waren männlich, und die Altersspanne aller Patienten reichte von 33 bis 68 Jahre (Median 59,5 Jahre). Die mittlere (SD) Dosis von Burosumab betrug 0,83 (0,41) mg/kg in Woche 20, 0,87 (0,49) mg/kg in Woche 48, 0,77 (0,52) mg/kg in Woche 96 und 0,67 (0,54) mg/kg in Woche 144.

In die Studie KRN23-002 wurden 13 erwachsene Patienten aus Japan und Südkorea mit bestätigter TIO-Diagnose aufgenommen. Sechs Patienten waren männlich, und die Altersspanne aller Patienten reichte von 41 bis 73 Jahre (Median 58,0 Jahre). Die mittlere (SD) Dosis von Burosumab betrug 0,91 (0,59) mg/kg in Woche 48 und 0,96 (0,70) mg/kg in Woche 88.

Serumphosphat

In beiden Studien erhöhte Burosumab die mittleren Serumphosphatwerte, die während des gesamten Studienzeitraums stabil blieben, wie es in den Abbildungen 5 und 6 gezeigt ist.

Siehe Abbildungen 5 und 6

In der Studie UX023T-CL201 stieg das Verhältnis von TmP/GFR bei diesen Patienten von einem Mittelwert (SD) von 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] bei Studienbeginn auf 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] in Woche 48 und blieb bis einschließlich Woche 144 stabil. In der Studie KRN23-002 stieg das Verhältnis von TmP/GFR von einem Mittelwert (SD) von 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] bei Studienbeginn auf 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] in Woche 48.

Knochen-Histomorphometrie

In der Studie UX023T-CL201 wurden bei 11 Patienten gepaarte Knochenbiopsien entnommen; die Veränderungen wurden nach 48 Behandlungswochen bewertet. Die histomorphologischen Parameter sind in Tabelle 8 als Gruppenmittelwerte zu Studienbeginn und in Woche 48 dargestellt, gefolgt von den Mittelwerten der relativen Veränderungen der einzelnen Messungen.

Siehe Tabelle 8

Röntgenologische Auswertung

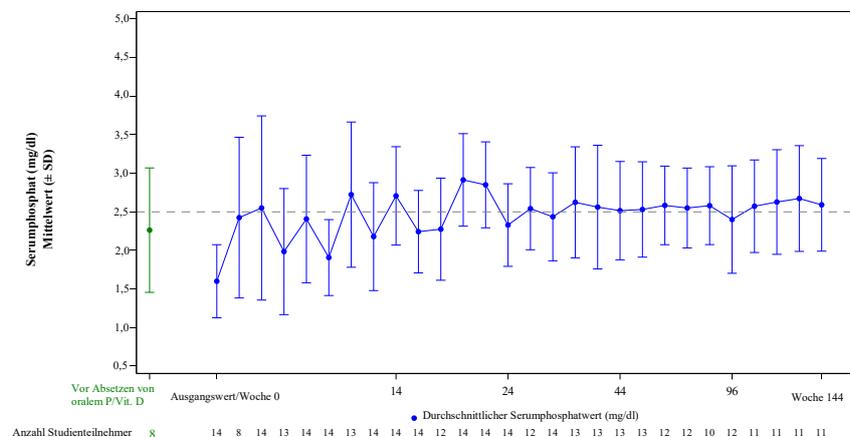
Mit ^{99m}Technetium markierte Ganzkörper-Knochenscans und Röntgenuntersuchungen des Skeletts wurden zu Behandlungsbeginn und nach der Behandlung bis Woche 144 durchgeführt, um die Anzahl der Frakturen und Pseudofrakturen zu ermitteln. Sowohl bei den Knochenscans als auch bei den Röntgenaufnahmen wurde ein Rückgang der Frakturen und Pseudofrakturen beobachtet.

Pädiatrische Patienten mit TIO

Es gibt keine klinischen Studien mit Burosumab bei pädiatrischen TIO-Patienten jedweden Alters. Die Dosierung von Buro-

Abbildung 5: Studie UX023T-CL201 Serumphosphat-Konzentration (mg/dl) (Mittelwert ± SD)

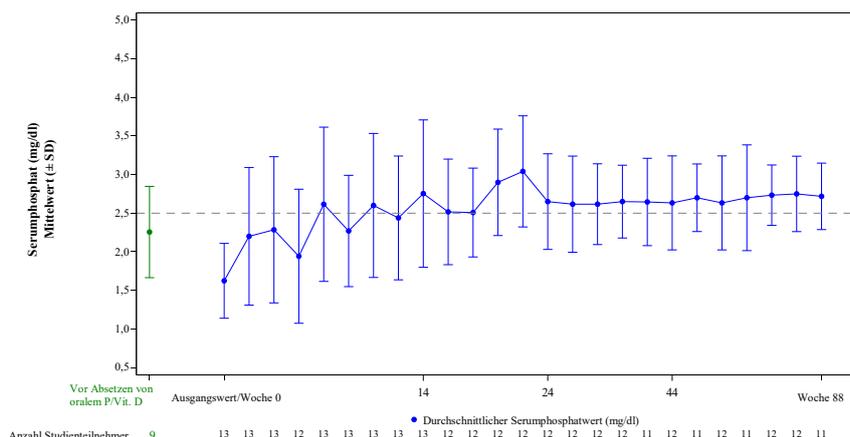
Hinweis: Die gestrichelte Linie in der Abbildung zeigt die Untergrenze des Serumphosphat-Referenzbereichs, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



* Vor dem Absetzen von oralem Phosphat/Vitamin D; diese Werte wurden vor Aufnahme in die Studie gemessen.

Abbildung 6: Studie KRN23-002 Serumphosphat-Konzentration (mg/dl) (Mittelwert ± SD)

Hinweis: Die gestrichelte Linie in der Abbildung zeigt die Untergrenze des Serumphosphat-Referenzbereichs, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



* Vor dem Absetzen von oralem Phosphat/Vitamin D; diese Werte wurden vor Aufnahme in die Studie gemessen.

Tabelle 8: Veränderungen der histomorphologischen Parameter in Studie UX023T-CL201

Parameter	Gruppen-Mittelwert (SD)		Prozentuale Veränderung der Gruppen-Mittelwerte
	Ausgangswert	Woche 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

sumab bei pädiatrischen TIO-Patienten wurde anhand pharmakokinetischer Modelle und Simulationen ermittelt (siehe Abschnitt 5.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Burosumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von tumorinduzierter Osteomalazie gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

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 Spitzenserumkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Burosumab im Serum ist über den Dosisbereich

von 0,1–2,0 mg/kg Körpergewicht dosisproportional.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Kinder und Jugendliche mit TIO

Die Anfangsdosis von Burosumab für Kinder und Jugendliche mit TIO basiert auf Populations-PK/PD-Modellen und -Simulationen, die darauf hindeuten, dass eine Anfangsdosis von 0,4 mg/kg alle 2 Wochen für Kinder im Alter von 1–12 Jahren und von 0,3 mg/kg alle 2 Wochen für Jugendliche im Alter von 13–17 Jahren bei einem Teil der pädiatrischen TIO-Patienten zu normalen Serumphosphatwerten führt. Diese können bis zu einem Maximum von 2,0 mg/kg alle 2 Wochen (die höchste simulierte Dosis) titriert werden.

Besondere Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen mit Daten von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit XLH sowie von erwachsenen Patienten mit TIO zeigten, dass Alter, Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Ausgangswert des Serumalbuminspiegels, die Ausgangswerte der Serumspiegel von alkalischem Phosphat und Alanin-Aminotransferase sowie die Ausgangswerte für die Kreatinin-Clearance $\geq 49,9$ ml/min keine aussagekräftigen Prädiktoren für die Pharmakokinetik von Burosumab waren. Basierend auf der Populations-PK-Analyse waren die PK-Eigenschaften von Burosumab bei XLH- und TIO-Patienten ähnlich.

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 Makakenafften zeigten dosisabhängige Anstiege von Serumphosphat und $1,25(OH)_2D$, welche die pharmakologischen Wirkungen von Burosumab bei diesen Tierspezies 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 Knochenstoffwechsellmarkern, Zunahmen der Kortikaldicke und -dichte sowie einer Zunahme der Gesamtknochen- und Verdichtung der Röhrenknochen. Diese Veränderungen waren eine Folge der über den Normalwert hinaus erhöhten Serumphosphatspiegel, die bei den untersuchten Dosen zu einer Beschleunigung des Knochenumsatzes und auch zu periostaler Hyperostose sowie einer Abnahme der Knochenfestigkeit bei erwachsenen Tieren, jedoch nicht bei juvenilen Tieren führten. Burosumab begünstigte keine abnormale Knochenentwicklung, da bei juvenilen Tieren keine Veränderungen der Femurlänge oder Knochenfestigkeit festzustellen waren. Die Knochenveränderungen waren mit der Pharmakologie von Burosumab und der Rolle, die Phosphat für die Knochenmineralisierung, den Knochenstoffwechsel und den Knochenumsatz spielt, vereinbar.

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

In den an trächtigen Makakenaffen durchgeführten Studien zur Fortpflanzungs- und Entwicklungstoxizität wurde bei trächtigen Weibchen, die mit 30 mg/kg Burosumab behandelt worden waren, eine moderate Mineralisierung der Plazenta beobachtet, die bei Tieren mit Serumphosphat-Höchstkonzentrationen von über ca. 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 (E 420)
- 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

CRYSVITA Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 48 Stunden bei 25° C nachgewiesen, wenn das Arzneimittel vor Licht geschützt ist.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen

Durchstechflasche aus Klarglas mit Butylgummi-Stopfen und Aluminiumversiegelung.

Packungsgröße: eine Durchstechflasche.

CRYSVITA Injektionslösung in einer Fertigspritze

Spritze aus Klarglas Typ I mit integrierter Edelstahlnadel. Die Spritze ist mit einer steifen Polypropylen-Elastomer-Nadelschutzkappe verschlossen und hat einen Kolbenstopper aus Fluorpolymer-beschichtetem Bromobutyl-Gummi.

Die verschiedenen Dosisstärken des Arzneimittels sind an den unterschiedlichen Farben des Kolbenstabes zu erkennen: 10 mg (blau), 20 mg (rot) und 30 mg (grün).

Packungsgrößen: eine Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

CRYSVITA Injektionslösung in Durchstechflaschen

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.

CRYSVITA Injektionslösung in einer Fertigspritze

Vor der Anwendung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Flüssigkeit sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis schwach bräunlich-gelb sein. Ist die Lösung trüb, verfärbt oder enthält sie Partikel, darf sie nicht verwendet werden.

Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank muss vor der Injektion von Burosumab 45 Minuten gewartet werden, bis die Fertigspritze Raumtemperatur erreicht hat.

Eine ausführliche Anleitung für die subkutane Anwendung von Burosumab in einer Fertigspritze ist am Ende der Packungsbeilage zu finden.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

- 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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2018
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

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
 D-40549 Düsseldorf

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt