

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

CRYSVITA 10 mg solução injetável

CRYSVITA 20 mg solução injetável

CRYSVITA 30 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CRYSVITA 10 mg solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de burosumab em 1 ml de solução.

CRYSVITA 20 mg solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de burosumab em 1 ml de solução.

CRYSVITA 30 mg solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de burosumab em 1 ml de solução.

O burosumab é um anticorpo IgG1 monoclonal recombinante humano para o FGF23 e é produzido por tecnologia de ADN recombinante, utilizando uma cultura de células de mamífero de ovário de hamster Chinês (CHO).

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 45,91 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução translúcida a ligeiramente opalescente, incolor a castanho-amarelado pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CRYSVITA é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada a X (XLH) com evidência radiográfica de doença óssea em crianças com 1 ano de idade ou mais e em adolescentes com esqueletos em crescimento.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças ósseas metabólicas.

Posologia

O fosfato oral e os análogos da vitamina D devem ser descontinuados 1 semana antes de se iniciar o tratamento. Após a iniciação, a concentração de fosfato sérico em jejum deve encontrar-se abaixo do intervalo de referência correspondente à idade (ver secção 4.3).

A dose inicial recomendada é de 0,4 mg/kg de peso corporal e a dose de manutenção normal é de 0,8 mg/kg de burosumab administrado de 2 em 2 semanas. A dose máxima é de 90 mg. Todas as doses devem ser arredondadas para os 10 mg mais próximos.

Após o início do tratamento com burosumab, o fosfato sérico em jejum deve ser medido de 2 em 2 semanas durante o primeiro mês de tratamento, de 4 em 4 semanas durante os 2 meses seguintes e daí em diante, conforme apropriado. O fosfato sérico em jejum deve ser também medido 4 semanas após qualquer ajuste da dose. Se o fosfato sérico em jejum estiver no intervalo de referência correspondente à idade, a dose deve ser mantida.

Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que o fosfato sérico em jejum atinja esteja próximo do limite inferior do intervalo de referência normal correspondente à idade (ver secção 4.4).

Aumento da dose

Se o fosfato sérico em jejum estiver abaixo do intervalo de referência correspondente à idade, a dose poderá ser aumentada gradualmente com 0,4 mg/kg até uma dose máxima de 2,0 mg/kg (dose máxima de 90 mg). O fosfato sérico em jejum deve ser determinado 4 semanas após o ajuste da dose. O burosumab não deve ser ajustado com uma frequência superior a intervalos de 4 semanas.

Diminuição da dose

Se o fosfato sérico em jejum estiver acima do intervalo de referência correspondente à idade, deve suspender-se a dose seguinte, devendo reavaliar-se o fosfato sérico em jejum no período de 4 semanas. O doente terá de ter um fosfato sérico em jejum abaixo do intervalo de referência correspondente à idade para reiniciar o burosumab com, aproximadamente, metade da dose anterior.

Dose omissa

Se o doente omitir uma dose, o burosumab deverá ser retomado, assim que possível, com a dose anteriormente prescrita.

Populações especiais

Compromisso renal

O burosumab não foi estudado em doentes com compromisso renal. O burosumab não pode ser administrado a doentes com doença renal grave ou em fase terminal (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia do burosumab em crianças com menos de um ano de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via subcutânea.

O burosumab deve ser injetado no braço, abdómen, nádega ou coxa. O volume máximo de medicamento por local de injeção é de 1,5 ml. Se for necessário mais de 1,5 ml num determinado dia de administração da dose, o volume total de medicamento deve ser dividido e administrado em dois locais de injeção diferentes. Os locais de injeção devem ser rodados e cuidadosamente monitorizados para despistar sinais de potenciais reações (ver secção 4.4).

Para o manuseamento do burosumab antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Administração concomitante com fosfato oral, análogos da vitamina D (ver secção 4.5).

Fosfato sérico em jejum acima do intervalo normal correspondente à idade, devido ao risco de hiperfosfatemia (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mineralização ectópica

Foi observada mineralização ectópica, conforme manifestada por nefrocalcinose, em doentes com XLH tratados com fósforo oral e com análogos da vitamina D; estes medicamentos devem ser descontinuados, pelo menos, 1 semana antes de se iniciar o tratamento com burosumab (ver secção 4.2).

Recomenda-se a monitorização de sinais e sintomas de nefrocalcinose, p. ex., por ecografia renal, no início do tratamento e de 6 em 6 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento, e daí em diante, anualmente. Recomenda-se a monitorização da fosfatase alcalina, cálcio, PTH (hormona paratiroide) e creatinina no plasma de 6 em 6 meses (de 3 em 3 meses para crianças com 1-2 anos de idade) ou conforme indicado.

Sugere-se a monitorização do cálcio e fosfato na urina de 3 em 3 meses.

Hiperfosfatemia

Deve monitorizar-se o nível de fosfato sérico em jejum do doente devido ao risco de hiperfosfatemia. Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que o fosfato sérico em jejum atinja se encontre na extremidade inferior do intervalo de referência normal correspondente à idade. Poderá ser necessário interromper a dose e/ou reduzir a dose (ver secção 4.2). Aconselha-se a determinação periódica do fosfato sérico pós-prandial.

Hormona paratiroide sérica

Foram observados aumentos da hormona paratiroide sérica em alguns doentes com XLH durante o tratamento com burosumab. Aconselha-se a determinação periódica da hormona paratiroide sérica.

Reações no local de injeção

A administração de burosumab poderá resultar em reações locais no local de injeção. A administração deverá ser interrompida em qualquer doente com reações graves no local de injeção (ver secção 4.8), devendo administrar-se terapêutica médica apropriada.

Hipersensibilidade

O burosumab tem de ser descontinuado se ocorrerem reações de hipersensibilidade graves e deve iniciar-se tratamento médico apropriado.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 45,91 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 45,91 mg/ml.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante do burosumab com fosfato oral e com análogos da vitamina D é contraindicada, pois poderá causar um aumento do risco de hiperfosfatemia e hipercalcemia (ver secção 4.3).

Deve ter-se precaução ao associar-se o burosumab com medicamentos calcimiméticos (i.e. agentes que simulam o efeito do cálcio nos tecidos ativando o recetor do cálcio). A coadministração destes medicamentos não foi estudada em ensaios clínicos e poderá potencialmente exacerbar a hipocalcemia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do burosumab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

CRYSVITA não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o burosumab/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com CRYSVITA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais revelaram efeitos nos órgãos reprodutivos masculinos (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos sobre o efeito do burosumab na fertilidade humana. Não foram realizados estudos específicos de fertilidade com o burosumab em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O burosumab poderá ter uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Poderão ocorrer tonturas após a administração do burosumab.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentemente notificadas em doentes pediátricos até às 64 semanas foram reações no local de injeção (57%), cefaleias (54%), dor nas extremidades (42%), diminuição da vitamina D (28%), erupção cutânea (23%), dores de dentes (19%), abscesso dentário (14%), mialgias (14%) e tonturas (11%) (ver secção 4.4 e “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo).

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas observadas nos ensaios clínicos. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por categorias de frequência, definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas notificadas em doentes pediátricos com XLH (N=65)

| Classes de sistemas de órgãos do MedDRA | Categoria de frequência | Reação adversa |
|--|-------------------------|---------------------------|
| Infeções e infestações | Muito frequentes | Abscesso dentário |
| Doenças do sistema nervoso | Muito frequentes | Cefaleias |
| | Muito frequentes | Tonturas |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequentes | Dores de dentes |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Muito frequentes | Erupção cutânea |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Muito frequentes | Mialgias |
| | Muito frequentes | Dor nas extremidades |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito frequentes | Reação no local de reação |
| Exames complementares de diagnóstico | Muito frequentes | Diminuição da vitamina D |

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de injeção

Ocorreram reações locais (p. ex., urticária no local de injeção, eritema, erupção cutânea, inchaço, equimoses, dor, prurido e hematoma) no local de injeção. Nos estudos pediátricos, aproximadamente 57% dos doentes tiveram uma reação no local de injeção. As reações no local de injeção foram geralmente ligeiras em termos de gravidade, ocorreram no período de 1 dia após a administração do medicamento, duraram aproximadamente 1 a 3 dias, não necessitaram de qualquer tratamento e resolveram-se em quase todos os casos.

Reações cutâneas

Os potenciais acontecimentos de hipersensibilidade mais frequentes nos doentes pediátricos foram erupção cutânea (22%), erupção cutânea no local de injeção (6%) e urticária (4%). Os acontecimentos foram ligeiros ou moderados em termos de gravidade.

Imunogenicidade

Foram detetados anticorpos antifármaco (AAF) numa pequena percentagem de doentes a receber burosumab, com resultados positivos para o AAF antes da administração da dose; não se associaram a estes achados quaisquer acontecimentos adversos ou perda de eficácia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer experiência com a sobredosagem de burosumab. O burosumab foi administrado em ensaios clínicos pediátricos sem toxicidade limitante da dose, utilizando doses até 2,0 mg/kg de peso corporal com uma dose máxima de 90 mg de 2 em 2 semanas. Em ensaios clínicos em adultos, não se observou qualquer toxicidade limitante da dose com doses até 1,0 mg/kg ou com uma dose máxima total de 128 mg de 4 em 4 semanas.

Tratamento

Em caso de uma sobredosagem, recomenda-se a descontinuação do burosumab e a monitorização da resposta bioquímica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: fármacos para o tratamento de doenças ósseas, outros fármacos que afetam a estrutura e mineralização óssea, código ATC: M05BX05.

Mecanismo de ação

O burosumab é um anticorpo (IgG1) monoclonal recombinante humano que se liga ao fator de crescimento do fibroblasto-23 (FGF23), inibindo a sua atividade. Ao inibir o FGF23, o burosumab aumenta a reabsorção tubular do fosfato dos rins e aumenta a concentração sérica da 1, 25 di-hidroxi-Vitamina D.

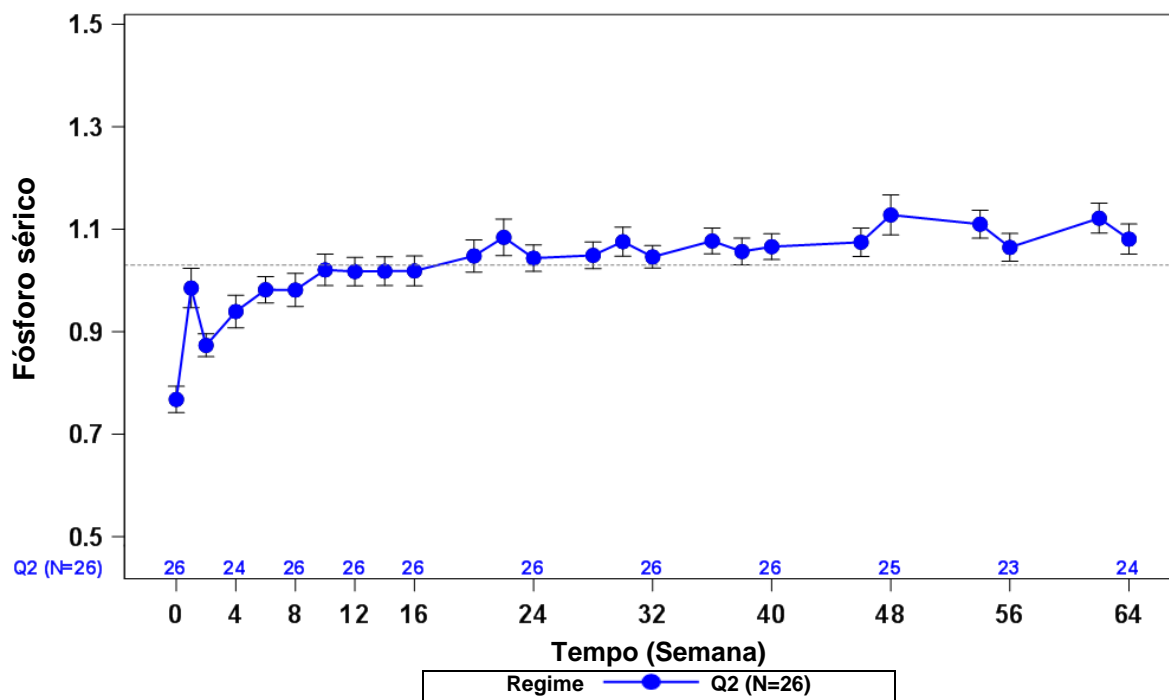
Eficácia e segurança clínicas

Estudo UX023-CL201

No estudo pediátrico UX023-CL201, foram tratados 52 doentes pediátricos com 5 a 12 anos de idade (média de 8,5 anos; DP 1,87) com XLH, durante 64 semanas. Quase todos os doentes apresentaram evidência radiográfica de raquitismo no início do estudo e tinham recebido fosfato oral e análogos da vitamina D anteriormente, durante um tempo de duração médio (DP) de 7 (2,4) anos. Esta terapêutica convencional foi descontinuada 2-4 semanas antes de iniciar o burosumab. A dose de burosumab foi ajustada de modo a atingir-se uma concentração de fósforo sérico em jejum de 1,13 a 1,62 mmol/l. Vinte e seis dos 52 doentes receberam burosumab de 4 em 4 semanas (Q4W). Vinte e seis dos 52 doentes receberam burosumab de 2 em 2 semanas (Q2W) numa dose média (mín, máx) de 0,73 (0,3; 1,5); 0,98 (0,4; 2,0) e 1,04 (0,4; 2,0) mg/kg nas semanas 16, 40 e 60, respetivamente, e até uma dose máxima de 2,0 mg/kg.

O burosumab aumentou a concentração de fosfato sérico e aumentou a TmP/TFG (reabsorção tubular renal de fosfato em função da taxa de filtração glomerular). A figura 1 apresenta as alterações na concentração de fosfato sérico ao longo do tempo. No grupo que recebeu burosumab de 2 em 2 semanas, a concentração de fosfato sérico média (DP) aumentou de 0,77 (0,13) mmol/l no início do estudo para 1,07 (0,13) mmol/l na semana 40 e manteve-se até à semana 64 com 1,08 (0,14) mmol/l.

Figura 1: Concentração de fosfato sérico (mmol/l) ao longo do tempo no estudo pediátrico de fase 2 em crianças com 5-12 anos de idade a receberem burosumab de 2 em 2 semanas (Q2W)



Atividade da fosfatase alcalina sérica

A atividade da fosfatase alcalina total sérica média (DP) foi de 459 (105) U/l no início do estudo e diminuiu para 369 (76) U/l na semana 64 (-19,6%; $p < 0,0001$).

O teor de fosfatase alcalina sérica derivada do osso foi de 165 (52) $\mu\text{g/l}$ [média (DP)] no início do estudo e de 115 (31) $\mu\text{g/l}$ na semana 64 (alteração média: -28,5%).

Pontuação da gravidade do raquitismo (Rickets Severity Score [RSS])

A gravidade do raquitismo pediátrico no estudo UX023-CL201 foi medida utilizando a RSS, um método de pontuação radiográfica originalmente desenvolvido para avaliar a gravidade do raquitismo nutricional nos punhos e joelhos, com base no grau de desgaste metafiseal, na concavidade e na proporção de placa de crescimento afetada. No estudo UX023-CL201, a RSS foi registada utilizando uma escala pré-definida que olhava para anomalias específicas nos punhos e nos joelhos. Os resultados estão resumidos na tabela 2. A alteração negativa na pontuação da gravidade do raquitismo reflete a resolução do aspeto radiográfico do raquitismo.

Impressão Global Radiográfica da Alteração (Radiographic Global Impression of Change [RGI-C])

Como complemento do sistema de RSS para avaliar a gravidade do raquitismo pediátrico no estudo UX023CL201, a RGI-C é uma escala de classificação relativa que compara o raquitismo de um doente antes e depois do tratamento utilizando uma escala ordinal de 7 pontos para avaliar a alteração nas mesmas anomalias classificadas na RSS. As pontuações variaram entre -3 (indicando um agravamento sério do raquitismo) e +3 (indicando a recuperação completa do raquitismo). Os resultados estão resumidos na tabela 2. A alteração positiva na pontuação da RGI-C reflete a resolução do aspeto radiográfico do raquitismo.

Tabela 2: Resposta ao raquitismo em crianças com 5-12 anos de idade a receberem burosumab no estudo UX023-CL201

| Parâmetro de avaliação final | Duração do burosumab (semana) | Tamanho do efeito | |
|---|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| | | Q2W (N=26) | Q4W (N=26) |
| Pontuação total da RSS | | | |
| Média no início do estudo (DP) | | 1,92 (1,2) | 1,67 (1,0) |
| Alteração média dos mínimos quadrados (EP) da pontuação total ^a desde o início do estudo (uma pontuação RSS reduzida indica uma melhoria da gravidade do raquitismo) | 40 | -1,06 (0,1) (p<0,0001) | -0,73 (0,1) (p<0,0001) |
| | 64 | -1,00 (0,1) (p<0,0001) | -0,84 (0,1) (p<0,0001) |
| Pontuação Global da RGI-C | | | |
| Pontuação média dos mínimos quadrados (EP) ^a (positiva indica recuperação) | 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) As estimativas das médias dos mínimos quadrados e dos valores de *p* provêm do modelo de equação de estimativas generalizada que entra em conta com a RSS no início do estudo, visitas e regime e a sua interação.

A distância intercondilar do *genu varum* e a distância intermaleolar do *genu valgum* não se alterou entre o início do estudo até à semana 64.

Estudo UX023-CL205

No estudo pediátrico UX023-CL205, o burosumab foi avaliado em 13 doentes com XLH, com 1 a 4 anos de idade (média de 2,9 anos de idade; DP 1,1) durante 40 semanas. Todos os doentes apresentavam evidência radiográfica de raquitismo no início do estudo e doze doentes tinham recebido fosfato oral e análogos da vitamina D durante um período de duração média (DP) de 16,7 (14,4) meses. Esta terapêutica convencional foi descontinuada 2-6 semanas antes de se iniciar o burosumab. Os doentes receberam burosumab numa dose de 0,8 mg/kg de 2 em 2 semanas.

No estudo UX023-CL205, a concentração média (DP) do fosfato sérico em jejum aumentou de 0,81 (0,092) mmol/l no início do estudo para 1,12 (0,158) mmol/l na semana 40.

Atividade da fosfatase alcalina sérica

A atividade da fosfatase alcalina total sérica média (DP) foi de 549 (193,8) U/l no início do estudo e diminuiu para 335 (87,6) U/l na semana 40 (alteração média: -36,3%).

Pontuação da gravidade do raquitismo (Rickets Severity Score [RSS])

Após 40 semanas de tratamento com burosumab, a RSS total média melhorou de 2,92 (1,367) no início do estudo para 1,19 (0,522), o que correspondeu a uma alteração na média dos mínimos quadrados (EP) de -1,73 (0,132) (*p*<0,0001) desde o início do estudo.

Impressão Global Radiográfica da Alteração (RGI-C)

Após 40 semanas de tratamento com burosumab, a pontuação da média dos mínimos quadrados (EP) da RGI-C Global foi de +2,33 (0,08) nos 13 doentes (*p* < 0,0001) demonstrando a recuperação do raquitismo. Os 13 doentes foram considerados respondedores pela RGI-C, conforme definido pela pontuação global da RGI-C $\geq +2,0$.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com CRYSVITA em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hipofosfatemia ligada a X. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção do burosumab a partir dos locais de injeção subcutânea para a circulação sanguínea é quase completa. Após a administração subcutânea, o tempo até se atingir as concentrações séricas máximas (T_{max}) do burosumab é de, aproximadamente, 5-10 dias. A concentração sérica máxima (C_{max}) e a área sob a curva de concentração-tempo (AUC) do burosumab sérico é proporcional à dose ao longo do intervalo de doses de 0,1-2,0 mg/kg.

Distribuição

Em doentes com XLH, volume de distribuição observado do burosumab aproxima-se do volume do plasma, sugerindo haver uma distribuição extravascular limitada.

Biotransformação

O burosumab é composto unicamente por aminoácidos e hidratos de carbono, na forma de uma imunoglobulina nativa e, é pouco provável que seja eliminado através dos mecanismos metabólicos hepáticos. É de se esperar que o seu metabolismo e eliminação sigam as vias de depuração das imunoglobulinas, resultando na degradação em pequenos péptidos e em aminoácidos individuais.

Eliminação

Devido aos seu tamanho molecular, não é de se esperar que o burosumab seja excretado diretamente. A depuração do burosumab é dependente do peso corporal e estima-se que seja na ordem dos 0,290 l/dia e de 0,136 l/dia, respetivamente, num doente adulto (70 kg) e pediátrico (30 kg) típicos com XLH, com uma semivida de eliminação ($t_{1/2}$) correspondente no soro de, aproximadamente, 19 dias.

Linearidade/não linearidade

O burosumab apresenta uma farmacocinética que não varia em função do tempo, a qual é linear em relação à dose, no intervalo de doses subcutâneas de 0,1 a 2,0 mg/kg.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Com a via de administração subcutânea, observa-se uma relação PK-PD direta entre as concentrações séricas do burosumab e os aumentos na concentração de fosfato sérica, a qual é bem descrita através de um modelo de E_{max}/EC_{50} . As concentrações séricas do burosumab e do fosfato, assim como a TmP/TFG , aumentaram e diminuíram em paralelo e atingiram níveis máximos, aproximadamente no mesmo ponto temporal após cada dose, dando suporte a uma relação PK-PD direta. A AUC para a alteração no fosfato, TmP/TFG e $1,25(OH)_2D$ sérico aumentaram linearmente com o aumento da AUC do burosumab em relação aos valores iniciais.

PK/PD pediátrica

Não se observou uma diferença significativa na farmacocinética ou farmacodinâmica dos doentes pediátricos em comparação com a PK/PD da população adulta. A depuração e o volume de distribuição do burosumab dependem do peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Observaram-se reações adversas em estudos não clínicos com animais normais com exposições que resultaram numa concentração de fosfato sérico superior aos limites normais. Estes efeitos foram consistentes com uma resposta exagerada à inibição dos níveis normais do FGF23, resultando num aumento suprafisiológico do fosfato sérico para além do limite superior normal.

Os estudos em coelhos e em macacos cinomolgos demonstraram haver elevações do fosfato sérico e da $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$ dependentes da dose, confirmando as ações farmacológicas do burosumab nestas espécies. Observou-se mineralização ectópica de múltiplos tecidos e órgãos (p. ex., rins, coração, pulmões e aorta), e conseqüências secundárias associadas (p. ex., nefrocalcinose) em alguns casos, devido a hiperfosfatemia, em animais normais com doses de burosumab que resultaram em concentrações de fosfato séricas em animais superiores a, aproximadamente, 2,58 mmol/l. Num modelo de murganho de XLH, observou-se uma redução significativa na incidência de mineralização ectópica com níveis equivalentes de fosfato sérico, sugerindo que o risco de mineralização é inferior na presença de um excesso de FGF23.

Os efeitos ósseos observados em macacos adultos e jovens incluíram alterações nos marcadores do metabolismo ósseo, aumentos da espessura e densidade do osso cortical, aumento da densidade do osso total e espessamento dos ossos longos. Estas alterações foram conseqüência dos níveis de fosfato sérico superiores ao normal, o que acelerou a renovação óssea e levou também, a hiperostose periosteal e a uma diminuição da força óssea em animais adultos, mas não em animais jovens, com as doses testadas. O burosumab não promoveu um desenvolvimento ósseo anormal, uma vez que não foram detetadas quaisquer alterações no comprimento do fémur nem na força óssea, em animais jovens. As alterações ósseas foram consistentes com a farmacologia do burosumab e com o papel do fosfato na mineralização, metabolismo e renovação óssea.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, com uma duração de até 40 semanas, em macacos cinomolgos, observou-se remineralização da rede testicular/túbulos seminíferos em macacos machos; contudo, não se observaram alterações na análise do sémen. Nestes estudos, não se observaram quaisquer efeitos adversos nos órgãos reprodutores das fêmeas.

No estudo de toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento efetuado em macacos cinomolgos durante a gestação, observou-se uma mineralização moderada da placenta em animais em gestação aos quais foram administrados 30 mg/kg de burosumab, tendo ocorrido em animais com uma concentração de fosfato sérica máxima superior a, aproximadamente, 2,58 mmol/l. Observou-se um encurtamento do período de gestação e um aumento associado da incidência de nascimentos prematuros em macacos em gestação com doses $\geq 0,3$ mg/kg, o que correspondeu a exposições ao burosumab $\geq 0,875$ a 1,39 vezes superiores aos níveis clínicos antecipados. O burosumab foi detetado no soro de fetos, indicando que o burosumab foi transportado para o feto através da placenta. Não houve qualquer evidência de efeitos teratogénicos. Não se observou mineralização ectópica nos fetos, nem na descendência e o burosumab não afetou o crescimento pré e pós-natal, incluindo a capacidade de sobrevivência da descendência.

Em estudos pré-clínicos, observou-se mineralização ectópica em animais normais, com maior frequência no rim, com administração do burosumab em doses que resultaram em concentrações de fosfato sérico superiores a 2,58 mmol/l (ver secção 5.3). Não se observou o aparecimento de nefrocalcinose nem um agravamento clinicamente significativo da mesma, nem mineralização ectópica em ensaios clínicos com doentes com XLH, tratados com burosumab, de modo a atingir níveis de fosfato sérico normais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina

D-sorbitol E420
Polissorbato 80
L-metionina
Ácido clorídrico, 10% (para ajustar o pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente, com uma rolha de borracha de butil e um fecho de alumínio.

A apresentação é de um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

Não agitar o frasco para injetáveis antes de utilizar.

O burosumab deve ser administrado utilizando técnica asséptica e seringas e agulhas para injeção descartáveis e estéreis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
REINO UNIDO

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|---|--------------------|
| 1. UX023-CL201 De modo a confirmar a eficácia e segurança de Crysvida no tratamento da hipofosfatemia ligada a X (XLH) em crianças entre os 5 e 12 anos de idade, o titular da AIM deve submeter os resultados atualizados do estudo UX023-CL201, um estudo de fase 2, aleatorizado, sem ocultação, de determinação da dose, para avaliar a farmacodinâmica e segurança do anticorpo anti-FGF23, KRN23, em doentes pediátricos com XLH. | Julho de 2019 |
| 2. UX023-CL301 De modo a confirmar a eficácia e segurança de Crysvida no tratamento da hipofosfatemia ligada a X (XLH) em crianças entre os 1 e 12 anos de idade, o titular da AIM deve conduzir e submeter os resultados do estudo UX023-CL301, um estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação, para avaliar a eficácia, segurança e farmacodinâmica, do anticorpo anti-FGF23, KRN23, versus o fosfato oral e a vitamina D ativa em doentes pediátricos com XLH. | Julho de 2019 |
| 3. UX023-CL205 De modo a confirmar a eficácia e segurança de Crysvida no tratamento da hipofosfatemia ligada a X (XLH) em crianças entre os 1 e 4 anos de idade, o titular da AIM deve submeter os resultados atualizados do estudo UX023-CL205, um estudo de fase 2, sem ocultação, para avaliar a segurança, farmacodinâmica e eficácia de KRN23 em doentes pediátricos com XLH. | Mai de 2020 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR de 10 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CRYSVITA 10 mg solução injetável
burosumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de burosumab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, D-sorbitol E420, polissorbato 80, L-metionina, ácido clorídrico a 10%, e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Apenas para utilização única.
Não agitar antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1262/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS de 10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CRYSVITA 10 mg injeção
burosumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR de 20 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CRYSVITA 20 mg solução injetável
burosumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de burosumab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, D-sorbitol E420, polissorbato 80, L-metionina, ácido clorídrico a 10%, e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Apenas para utilização única.
Não agitar antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Reino Unido

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1262/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS de 20 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CRYSVITA 20 mg injeção
burosumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR de 30 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CRYSVITA 30 mg solução injetável
burosumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de burosumab em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, D-sorbitol E420, polissorbato 80, L-metionina, ácido clorídrico a 10%, e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Apenas para utilização única.
Não agitar antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1262/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS de 30 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CRYSVITA 30 mg injeção
burosumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

CRYSVITA 10 mg solução injetável
CRYSVITA 20 mg solução injetável
CRYSVITA 30 mg solução injetável
burosumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CRYSVITA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar CRYSVITA
3. Como utilizar CRYSVITA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CRYSVITA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CRYSVITA e para que é utilizado

O que é CRYSVITA

CRYSVITA contém a substância ativa burosumab. Este é um tipo de medicamento chamado anticorpo monoclonal humano.

Para que é utilizado CRYSVITA

CRYSVITA é utilizado para tratar a hipofosfatemia ligada a X (XLH). É utilizado em crianças com 1 ano de idade ou mais, e em adolescentes que estejam ainda em crescimento.

O que é a hipofosfatemia ligada a X (XLH)

A hipofosfatemia ligada a X (XLH) é uma doença genética.

- As pessoas com XLH apresentam níveis mais elevados de uma hormona chamada fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF23).
- O FGF23 diminui a quantidade de fosfato no sangue.
- O baixo nível de fosfato poderá levar a ossos que não crescem nem endurecem como deve ser.

Como é que atua CRYSVITA

CRYSVITA liga-se ao FGF23 no sangue, o que impede que o FGF23 funcione e aumenta os níveis de fosfato no sangue de modo a atingirem-se níveis de fosfato normais.

2. O que precisa de saber antes de utilizar CRYSVITA

Não utilize CRYSVITA:

- se tem alergia ao burosumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a tomar quaisquer suplementos de fosfato ou de vitamina D
- se já tiver um nível elevado de fosfato no sangue (“hiperfosfatemia”)

- se tiver doença renal grave ou insuficiência renal.

Reações alérgicas

Pare de tomar CRYSVITA e informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários, já que poderão ser sinal de uma reação alérgica:

- erupção na pele e comichão em todo o corpo
- inchaço grave das pálpebras, boca ou lábios (angioedema)
- falta de ar
- batimento cardíaco rápido
- transpiração.

Não tome CRYSVITA se qualquer um dos pontos acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar CRYSVITA.

Advertências e precauções

Reações na pele

Poderá fazer uma reação na pele no local onde a injeção é administrada; ver secção 4 para obter mais informações. Se estas reações forem graves, informe o seu médico.

Análises e exames de rotina

O seu médico irá verificar o seu nível de fosfato no sangue e na urina, e poderá também efetuar uma ecografia renal durante o seu tratamento, de modo a reduzir o risco de hiperfosfatemia (demasiado fosfato no sangue) e de mineralização ectópica (uma acumulação de cálcio em tecidos como os rins). O seu nível de sérico de hormona paratiroide será também verificado de tempos a tempos.

Crianças com menos de 1 ano de idade

Crysvita não deve ser administrado a crianças com menos de 1 ano de idade, dado que a segurança e efeitos deste medicamento não foram estudados neste grupo etário.

Outros medicamentos e CRYSVITA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome CRYSVITA e informe o seu médico se estiver a tomar:

- suplementos de fosfato ou de vitamina D.

Fale com o seu médico antes de tomar CRYSVITA se estiver a tomar:

- medicamentos que atuam do mesmo modo que o cálcio no organismo (“calcimiméticos”). Se utilizados em conjunto estes poderão levar a uma diminuição do cálcio no sangue.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Isto porque não se sabe se CRYSVITA irá afetar o seu bebé.

CRYSVITA não é recomendado durante a gravidez.

Se tiver o potencial de engravidar terá de utilizar um método contraceptivo eficaz (contraceção) enquanto estiver a utilizar CRYSVITA. Deve conversar sobre isto com o seu médico.

Desconhece-se se CRYSVITA passa para o leite humano e não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos ou lactentes. Deve discutir este assunto com o seu médico.

Condução de veículos, andar de bicicleta e utilização de máquinas

É possível que CRYSVITA possa causar tonturas e afetar a sua capacidade para andar de bicicleta, utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas ou conduzir. Se achar que ficou afetado, não ande de bicicleta, não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, não conduza e informe o seu médico.

CRYSVITA contém sorbitol

Este medicamento contém 45,91 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 45,91 mg/ml.

3. Como utilizar CRYSVITA

CRYSVITA deve ser administrado por injeção sob a pele do braço, abdómen, nádegas ou coxas, pelo seu médico ou por um prestador de cuidados com formação.

Qual a quantidade de CRYSVITA que lhe será administrada

A dose baseia-se no seu peso corporal. O seu médico calculará a dose correta para si. CRYSVITA será injetado de 2 em 2 semanas.

O seu médico efetuará exames para se assegurar de que está a receber a dose certa e poderá alterar a sua dose, se necessário.

A dose máxima que lhe será administrada é de 90 mg.

Se lhe tiver sido administrado mais CRYSVITA do que deveria

Se pensa que lhe poderá ter sido administrado CRYSVITA em demasia, informe o seu médico imediatamente.

Se falhar uma dose de CRYSVITA

Se falhar uma dose, fale com o seu médico imediatamente. A dose em falta deverá ser-lhe administrada assim que possível e o seu médico reorganizará as doses futuras em conformidade.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários (muito frequentes – podem afetar mais de 1 em cada 10 crianças)

- Abcesso num dente (infecção)
- Dores de cabeça
- Tonturas
- Dores de dentes
- Erupção na pele
- Dor nos músculos (mialgia) e nas mãos e pés
- Nível baixo de vitamina D no sangue
- Reações no local onde a injeção foi dada, o que pode incluir:
 - vermelhidão ou erupção na pele
 - dor ou comichão
 - inchaço
 - sangramento ou formação de nódos negros

Estas reações no local de injeção são geralmente ligeiras e ocorrem no período de um dia após a injeção, e geralmente melhoram em cerca de 1 a 3 dias.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CRYSVITA

Manter CRYSVITA fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize CRYSVITA após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize CRYSVITA se tiver partículas visíveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CRYSVITA

A substância ativa é o burosumab. Cada frasco para injetáveis contém 10, 20 ou 30 mg de burosumab. Os outros componentes são: L-histidina, D-sorbitol (E420), polissorbato 80, L-metionina, ácido clorídrico a 10%, e água para preparações injetáveis (ver “CRYSVITA contém sorbitol” na secção 2 para obter mais informações).

Qual o aspeto de CRYSVITA e conteúdo da embalagem

CRYSVITA apresenta-se como uma solução injetável translúcida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhado pálido, num pequeno frasco para injetáveis. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Reino Unido
medinfo@kyowakirin.com

Fabricante

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Morpeth
NE61 3YA
Reino Unido

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/> Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO CONDICIONAL APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.