INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENO. Nome do medicamento: CRYSVITA 10 mg, 20 mg, 30 mg solução injetável e CRYSVITA 10 mg, 20 mg e 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia. **Composição qualitativa e quantitativa:** CRYSVITA 10 mg, 20 mg e 30 mg solução injetável contém 10 mg, 20 mg e 30 mg de burosumab em 1 ml de solução, respetivamente. CRYSVITA 10 mg solução injetável em seringa pré-seringa contém 10 mg de burosumab em 0,33 ml de solução. CRYSVITA 20 mg solução injetável em seringa pré-seringa contém 20 mg de burosumab em 0,67 ml de solução. CRYSVITA 30 mg solução injetável em seringa pré-seringa 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. Cada seringa pré-cheia de 10 mg, 20 mg e 30 mg contém 15,30 mg, 30,61 mg e 45,91 mg de sorbitol, respetivamente. **Forma farmacêutica**: Solução injetável (injeção). Solução translúcida a ligeiramente opalescente, incolor a castanho-amarelado pálido. **Indicações terapêuticas**: CRYSVITA é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada a X (XLH) em crianças e adolescentes entre 1 e 17 anos de idade com evidência radiográfica de doença óssea e em adultos. CRYSVITA é indicado para o tratamento da hipofosfatemia relacionada com o FGF23 na osteomalacia induzida por tumor associada a tumores mesenquimatosos fosfatúricos, que não podem ser curativamente removidos ou localizados, em crianças e adolescentes entre 1 e 17 anos de idade e em adultos. **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 ativos da vitamina D (p. ex. calcitriol) devem ser descontinuados 1 semana antes de se iniciar o tratamento. A substituição ou suplementação com vitamina D (com formas inativas) pode ser iniciada ou continuada de acordo com as orientações locais, mediante monitorização dos níveis séricos de cálcio e de fosfato. Após a iniciação, a concentração de fosfato sérico em jejum deve encontrar-se abaixo do intervalo de referência correspondente à idade. **Hipofosfatemia ligada ao cromossoma X (XLH):** ***Posologia em crianças e adolescentes com 1 a 17 anos de idade com XLH***: A dose inicial recomendada em crianças e adolescentes com 1 a 17 anos de idade é de 0,8 mg/kg de peso corporal administrada de 2 em 2 semanas. As doses devem ser arredondadas para os 10 mg mais próximos. A dose máxima é de 90 mg. 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 2 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. *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 2 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 2 semanas. O doente terá de ter um fosfato sérico em jejum abaixo do intervalo de referência correspondente à idade para reiniciar o burosumab com metade da dose anterior, arredondando-a conforme descrito acima. *Conversão da dose aos 18 anos de idade:* As crianças e adolescentes com 1 a 17 anos de idade devem ser tratados seguindo as normas de orientação sobre posologia acima descritas. Aos 18 anos de idade, a dose do doente deve ser convertida para a dose e regime posológico dos adultos como se descreve abaixo. ***Posologia em adultos com XLH:*** A dose inicial recomendada em adultos é de 1,0 mg/kg de peso corporal, arredondada para os 10 mg mais próximos até uma dose máxima de 90 mg, administrada em intervalos de 4 semanas. Após o início do tratamento com burosumab, deve determinar-se o fosfato sérico em jejum em intervalos de 2 semanas durante o primeiro mês de tratamento, em intervalos de 4 semanas durante os 2 meses seguintes e, em seguida, conforme apropriado. O fosfato sérico em jejum deve ser determinado 2 semanas após a dose anterior de burosumab. Se o fosfato sérico estiver dentro do intervalo normal, deverá continuar-se com a mesma dose. *Diminuição da dose*: Se o fosfato sérico estiver acima do limite superior do intervalo normal, deve suspender-se a dose seguinte e o nível de fosfato sérico deve ser reavaliado no

período de 2 semanas. O doente deve ter um fosfato sérico abaixo do intervalo normal antes de se reiniciar o burosumab. Assim que o fosfato sérico estiver abaixo do intervalo normal, pode reiniciar-se o tratamento com metade da dose inicial até uma dose máxima de 40 mg em intervalos de 4 semanas. O fosfato sérico deve ser reavaliado 2 semanas após qualquer alteração da dose. **Osteomalacia induzida por tumor (OIT):** A posologia em crianças e adolescentes entre 1 e 17 anos de idade, com OIT, foi determinada com base em simulação e modelos farmacocinéticos. ***Posologia em crianças entre 1 e 12 anos de idade com OIT***: A dose inicial recomendada em crianças entre 1 e 12 anos de idade é de 0,4 mg/kg de peso corporal, administrada em intervalos de 2 semanas. As doses devem ser arredondadas para os 10 mg mais próximos. A dose máxima é de 90 mg. *Aumento da dose:* Se o fosfato sérico estiver abaixo do intervalo de referência correspondente à idade, a dose poderá ser aumentada de forma gradual. As doses devem ser aumentadas com um incremento inicial de 0,6 mg/kg, com incrementos subsequentes, conforme a resposta do doente ao tratamento, de 0,5 mg/kg (até uma dose máxima de 2,0 mg/kg), arredondando a quantidade conforme descrito acima, até uma dose máxima de 90 mg, administrada em intervalos de 2 semanas. O fosfato sérico em jejum deve ser determinado 2 semanas após o ajuste da dose. O burosumab não deve ser ajustado com uma frequência superior a intervalos de 4 semanas. ***Posologia em adolescentes entre 13 e 17 anos de idade com OIT***: A dose inicial recomendada em adolescentes entre 13 e 17 anos de idade é de 0,3 mg/kg de peso corporal, administrada em intervalos de 2 semanas. As doses devem ser arredondadas para os 10 mg mais próximos. A dose máxima é de 180 mg. *Aumento da dose:* Se o fosfato sérico estiver abaixo do intervalo de referência correspondente à idade, a dose poderá ser aumentada de forma gradual. As doses devem ser aumentadas com um incremento inicial de 0,3 mg/kg, com incrementos subsequentes entre 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (o incremento da dose depende da resposta do doente ao tratamento em termos de fosfato sérico), arredondando a quantidade conforme descrito acima, até uma dose máxima de 2,0 mg (dose máxima de 180 mg), administrada em intervalos de 2 semanas. O fosfato sérico em jejum deve ser determinado 2 semanas após o ajuste da dose. O burosumab não deve ser ajustado com uma frequência superior a intervalos de 4 semanas. ***Posologia em crianças e adolescentes entre 1 e 17 anos de idade com OIT*:** Após o início do tratamento com burosumab, o fosfato sérico em jejum deve ser medido em intervalos de 2 semanas durante o primeiro mês de tratamento, em intervalos de 4 semanas durante os 2 meses seguintes, e daí em diante, conforme apropriado, para todos os doentes pediátricos. O fosfato sérico em jejum deve ser também medido 2 semanas após qualquer ajuste da dose. Se o fosfato sérico em jejum estiver no intervalo de referência correspondente à idade, a mesma dose deve ser mantida. *Diminuição da dose:* Se o fosfato sérico estiver acima do intervalo de referência correspondente à idade, a dose seguinte deve ser suspensa, devendo reavaliar-se o nível de fosfato sérico em jejum em 2 semanas. Assim que o fosfato sérico estiver abaixo do intervalo de referência correspondente à idade, pode reiniciar-se o tratamento com metade da dose anterior, arredondando a quantidade conforme descrito acima. O fosfato sérico em jejum deve ser determinado 2 semanas após o ajuste da dose. Se os níveis continuarem abaixo do intervalo de referência correspondente à idade depois de se ter reiniciado a dose, esta poderá ser ajustada ainda mais. *Conversão da dose aos 18 anos de idade:* Aos 18 anos de idade, o doente deve converter a dose para a de adulto e o regime posológico conforme descrito abaixo. ***Posologia em adultos com OIT***: A dose inicial recomendada em adultos é de 0,3 mg/kg de peso corporal, arredondada para os 10 mg mais próximos, administrada em intervalos de 4 semanas. Após o início do tratamento com burosumab, deve determinar-se o fosfato sérico em jejum em intervalos de 2 semanas após cada dose, durante os primeiros três meses de tratamento, e daí em diante, conforme apropriado. Se o fosfato sérico estiver dentro do intervalo de referência, deverá manter-se a mesma dose. *Aumento da dose:* Se o fosfato sérico estiver abaixo do intervalo de referência, a dose poderá ser aumentada de forma gradual. As doses devem ser aumentadas com um incremento inicial de 0,3 mg/kg, com incrementos subsequentes entre 0,2 mg/kg – 0,5 mg/kg (a dose depende da resposta do doente ao tratamento) até uma dose máxima de 2,0 mg (dose máxima de 180 mg), administrada em intervalos de 4 semanas. O fosfato sérico em jejum deve ser determinado 2 semanas após o ajuste da dose. Nos doentes cujo fosfato sérico continua abaixo do intervalo de referência, apesar da administração da dose máxima em intervalos de 4 semanas, a dose anterior poderá ser dividida e administrada em intervalos de 2 semanas, com aumentos incrementais, conforme necessário e descrito acima, até uma dose máxima de 2,0 mg/kg em intervalos de 2 semanas (dose máxima de 180 mg). *Diminuição da dose:* Se o fosfato sérico

estiver acima do intervalo de referência, a dose seguinte deve ser suspensa, devendo reavaliar-se o nível de fosfato sérico em jejum no período de 2 semanas. O fosfato sérico do doente tem de estar abaixo do intervalo de referência antes de se reiniciar o burosumab. Assim que o fosfato sérico estiver abaixo do intervalo de referência, pode reiniciar-se o tratamento com aproximadamente metade da dose anterior administrada, em intervalos de 4 semanas. O fosfato sérico deve ser reavaliado 2 semanas após qualquer ajuste da dose. Se os níveis continuarem abaixo do intervalo de referência depois de se ter reiniciado a dose, esta poderá ser ajustada ainda mais. ***Interrupção da dose em doentes pediátricos e adultos com OIT***: Se um doente for submetido a tratamento do tumor subjacente (i.e., excisão cirúrgica ou radioterapia), o tratamento com burosumab deve ser interrompido. Após a conclusão do tratamento do tumor subjacente, deve reavaliar-se o fosfato sérico antes de se reiniciar o tratamento com burosumab. O tratamento com burosumab deve ser retomado com a dose inicial original do doente se o nível de fosfato sérico continuar abaixo do limite inferior do intervalo de referência normal. Siga o ajuste posológico recomendado descrito acima para manter o nível de fosfato sérico dentro do intervalo de referência normal correspondente à idade. Para todos os doentes com OIT, o tratamento deve ser descontinuado se o médico assistente considerar que não foram observadas quaisquer melhorias significativas nos marcadores bioquímicos ou clínicos de resposta apesar de se ter administrado a dose máxima. **Todos os doentes:** Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que o nível de fosfato sérico em jejum a atingir esteja próximo do limite inferior do intervalo de referência normal correspondente à idade. *Dose esquecida:* Se necessário por razões práticas, os tratamentos podem ser administrados 3 dias antes ou depois da data programada de tratamento. Se um doente se esquecer de uma dose, o burosumab deverá ser reiniciado o mais cedo possível na dose 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. *População pediátrica:* Hipofosfatemia ligada ao cromossoma X (XLH): A segurança e eficácia do burosumab em doentes pediátricos com XLH, com menos de um ano de idade não foram estabelecidas em estudos clínicos. Osteomalacia induzida por tumor (OIT): A segurança e eficácia do burosumab em doentes pediátricos com OIT não foram estabelecidas em estudos clínicos. *Idosos:* Estão disponíveis dados limitados em doentes com mais de 65 anos de idade. Modo de administração: Via subcutânea. O burosumab deve ser injetado na parte superior do 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 tem de ser dividido e administrado em dois ou mais locais de injeção diferentes. Os locais de injeção devem ser rodados e cuidadosamente monitorizados para despistar sinais de potenciais reações. Para o manuseamento do burosumab antes da administração, ver RCM completo. Em alguns doentes, poderá ser adequada a administração pelo próprio/prestador de cuidados com o frasco para injetáveis e/ou a seringa pré-cheia. Uma vez que não se preveem modificações imediatas da dose, a administração pode ser efetuada por um indivíduo que tenha recebido formação apropriada nas técnicas de injeção. A primeira dose autoadministrada após o início do fármaco ou alteração da dose deverá ser efetuada sob a supervisão de um profissional de saúde. A monitorização clínica do doente, incluindo os níveis de fosfato, tem de continuar conforme necessário e como indicado abaixo. No final do folheto informativo encontra-se uma secção detalhada sobre "Instruções de Utilização" e que se destina ao doente. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com fosfato oral, análogos ativos da vitamina D. Fosfato sérico em jejum acima do intervalo normal correspondente à idade, devido ao risco de hiperfosfatemia. Doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Rastreabilidade: De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara nos registos do doente. Mineralização ectópica: Foi observada mineralização ectópica, conforme manifestada por nefrocalcinose, em doentes com XLH tratados com fosfato oral e com análogos ativos da vitamina D; estes medicamentos devem ser descontinuados, pelo menos, 1 semana antes de se iniciar o tratamento com burosumab. 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, hormona paratiroide (PTH) 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: Devem monitorizar-se os níveis 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 a atingir se encontre na extremidade inferior do intervalo de referência normal correspondente à idade. Poderá ser necessário interromper a dose e/ou reduzir a dose. Aconselha-se a determinação periódica do fosfato sérico pós-prandial. Para prevenir a hiperfosfatemia, deve interromper-se o tratamento com burosumab em doentes com osteomalacia induzida por tumor que sejam submetidos a tratamento do tumor subjacente. O tratamento com burosumab só deverá ser reiniciado se o nível de fosfato sérico do doente continuar abaixo do limite inferior do intervalo de referência normal. 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, 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: CRYSVITA solução injetável em frascos para injetáveis: Este medicamento contém 45,91 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 45,91 mg/ml. CRYSVITA 10 mg, 20 mg e 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia: Este medicamento contém 15,30 mg, 30,61 mg e 45,91 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia, respetivamente, que é equivalente a 45,91 mg/ml. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** A administração concomitante do burosumab com fosfato oral e com análogos ativos da vitamina D é contraindicada, pois poderá causar um aumento do risco de hiperfosfatemia e hipercalcemia. 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. **Efeitos indesejáveis:** Resumo do perfil de segurança: As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas (> 10 %) em doentes pediátricos com XLH em ensaios clínicos, com base em estudos clínicos de longo prazo concluídos com uma exposição máxima de burosumab até 214 semanas (com um período variável de exposição na população de segurança) foram: tosse (55 %), reações no local de injeção (54 %), pirexia (50 %), cefaleias (48 %), vómitos (46 %), dor nas extremidades (42 %), abcessos dentários (40 %), diminuição da vitamina D (28 %), diarreia (27 %), náuseas (21 %), erupção cutânea (20 %), obstipação (12 %) e cáries dentárias (11 %). As reações adversas medicamentosas mais frequentes (> 10 %) notificadas durante os ensaios clínicos em doentes adultos com XLH ou em doentes adultos com OIT, com base em estudos a longo prazo concluídos, com uma exposição máxima de burosumab de 300 semanas (com um período de exposição variável na população de segurança), foram: lombalgia (30 %), reação no local de injeção (29 %), cefaleias (28 %), infeção dentária (28 %), diminuição da vitamina D (28 %), espasmos musculares (18 %), síndrome das pernas inquietas (16 %), tonturas (16 %) e obstipação (13 %) (ver secção 4.4 e "Descrição de reações adversas selecionadas" abaixo). Listas tabeladas de reações adversas: As frequências das reações adversas estão listadas na Tabela 1 (XLH, doentes pediátricos) e Tabela 2 (doentes adultos com XLH e OIT). As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por categorias de frequência, definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, 1/100); raros (≥ 1/10000, < 1/1000); muito raros (< 1/10000), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. **Reações adversas notificadas em doentes pediátricos com 1 a 17 anos de idade com XLH, observadas em ensaios clínicos (N=120) e após a comercialização**: Infeções e infestações: *Muito frequentes*: abcesso dentário[1]. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: *Muito frequentes*: tosse[2]. Doenças do sistema nervoso: *Muito frequentes*: cefaleias, tonturas[3]. Doenças gastrointestinais: *Muito frequentes*: vómitos, náuseas, diarreia, obstipação, cárie dentária. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: *Muito frequentes*: erupção cutânea[4]. Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos: *Muito frequentes*: mialgas, dor nas extremidades. Perturbações gerais e alterações no

local de administração: *Muito frequentes*: reação no local de injeção[5], pirexia. Exames complementares de diagnóstico: *Muito frequentes*: diminuição da vitamina D[6]; *Desconhecida*: aumento do fósforo no sangue[7]. [[1]Abcesso dentário inclui: abcesso dentário, infeção dentária e dor de dentes; [2]Tosse inclui: tosse e tosse produtiva; [3]Tonturas inclui: tonturas, e tonturas de esforço; [4]Erupção cutânea inclui: erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea máculopapulosa, e erupção cutânea pustolosa; [5]Reação no local de injeção inclui: reação no local de injeção, eritema no local de injeção, prurido no local de injeção, tumefação no local de injeção, dor no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, equimose no local de injeção, descoloração no local de injeção, desconforto no local de injeção, hematoma no local de injeção, hemorragia no local de injeção, indução no local de injeção, mácula no local de injeção, e urticária no local de injeção; [6]Diminuição da vitamina D inclui: carência de vitamina D, hidroxicolecalciferol 25 no sangue diminuído, e vitamina D diminuída; [7] Aumento do fósforo no sangue inclui: aumento do fósforo no sangue e hiperfosfatemia.]. **Reações adversas observadas em ensaios clínicos em adultos (N=203) com XLH (N=176) e OIT (N=27)**: Infeções e infestações: *Muito frequentes*: infeção dentária[1]; Doenças do sistema nervoso: *Muito frequentes*: cefaleias[2], tonturas, síndrome das pernas inquietas. Doenças gastrointestinais: *Frequentes*: obstipação. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: *Frequentes*: erupção cutânea[3]. Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos: *Muito frequentes*: lombalgia, espasmos musculares. Perturbações gerais e alterações no local de administração: *Muito frequentes*: reação no local de injeção[4]. Exames complementares de diagnóstico: *Muito frequentes*: Diminuição da vitamina D[5]; *Frequentes*: Aumento do fósforo no sangue[6]. [[1]Infeção dentária inclui: abcesso dentário, infeção dentária e dor de dentes; [2]Cefaleias inclui: cefaleias e desconforto na cabeça; [3]Erupção cutânea inclui: erupção cutânea, erupção papular e erupção eritematosa; [4]Reação no local de injeção inclui: reação no local de injeção, eritema no local de injeção, prurido no local de injeção, edema no local de injeção, dor no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, equimose no local de injeção, descoloração no local de injeção, desconforto no local de injeção, hematoma no local de injeção, hemorragia no local de injeção, endurecimento no local de injeção, mácula no local de injeção, urticária no local de injeção, hipersensibilidade no local de injeção e inflamação no local de injeção; [5]Diminuição da vitamina D inclui: deficiência de vitamina D, diminuição de 25-hidroxicolecalciferol no sangue e diminuição da vitamina D; [6]Aumento do fósforo no sangue inclui: aumento do fósforo no sangue e hiperfosfatemia.]. Descrição de reações adversas selecionadas: *Reações no local de injeção: Doentes pediátricos com XLH:* 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 54 % dos doentes tiveram uma reação no local de injeção, com base nos dados de estudos clínicos. 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 na sua maioria 1 a 3 dias, não necessitaram de qualquer tratamento e resolveram-se em quase todos os casos. *Doentes adultos com XLH ou OIT:* As reações no local de injeção foram geralmente de intensidade ligeira, não necessitaram de tratamento e resolveram-se em quase todos os casos. Em doentes com XLH, a frequência de reações no local de injeção (reação no local de injeção, eritema, erupção cutânea, equimose, dor, prurido e hematoma), no período de tratamento controlado com placebo do Estudo UX023-CL303, foi de 12 % nos grupos de tratamento do burosumab e do placebo. Em doentes com OIT, a frequência de reações no local de injeção (reação no local de injeção, dor no local de injeção e edema no local de injeção), com base nos dados de estudos clínicos a longo prazo concluídos, foi de 22 %. *Hipersensibilidade: Doentes pediátricos com XLH:* Foram notificadas reações de hipersensibilidade (p. ex.: reações no local de injeção, erupção cutânea, urticária, face inchada, dermatite, etc) em 39 % dos doentes pediátricos, com base nos dados de estudos clínicos. Todas as reações notificadas foram de gravidade ligeira ou moderada. *Doentes adultos com XLH ou OIT:* As reações de hipersensibilidade foram de intensidade ligeira ou moderada. Em doentes com XLH, a incidência de reações de hipersensibilidade potenciais foi semelhante (6 %) nos adultos tratados com burosumab e nos adultos tratados com placebo, no período de tratamento controlado com placebo do Estudo UX023-CL303. Em doentes com OIT, a frequência de reações de hipersensibilidade (erupção cutânea, erupção medicamentosa e hipersensibilidade), com base nos dados de estudos clínicos a longo prazo concluídos, foi de 30 %. *Vitamina D diminuída: Doentes pediátricos com XLH:* Foram observados níveis séricos diminuídos de 25-

hidroxi-vitamina D após a iniciação do tratamento com burosumab em, aproximadamente, 8 % dos doentes pediátricos, possivelmente devido a um aumento da conversão para 1,25-dihidroxi-vitamina D ativada. A suplementação com vitamina D inativa foi bem sucedida no restauro da normalidade dos níveis plasmáticos. *Hiperfosfatemia: Doentes adultos com XLH ou OIT:* Em doentes com XLH, 9 indivíduos (13,2 %) tiveram um fosfato sérico elevado pelo menos uma vez; 5 destes 9 indivíduos necessitaram de reduções da dose especificadas no protocolo, no período de tratamento controlado com placebo do Estudo UX023-CL303. Após o início do burosumab no período de continuação do tratamento em aberto, 8 indivíduos (12,1 %) no grupo de placebo→burosumab apresentaram níveis elevados de fosfato sérico. Quatro (4) destes 8 indivíduos necessitaram de reduções da dose especificadas no protocolo. A dose de todos os doentes que satisfizeram os critérios especificados no protocolo sofreu uma redução de 50 %. Apenas um doente (1 %) necessitou de uma segunda redução da dose devido a uma hiperfosfatemia persistente. Em doentes com OIT, com base nos dados de estudos clínicos a longo prazo concluídos, 11 % dos doentes apresentaram acontecimentos de hiperfosfatemia, os quais foram controlados com uma redução da dose. *Síndrome das pernas inquietas: Doentes adultos com XLH ou OIT:* Em doentes com XLH no período de tratamento controlado com placebo do Estudo UX023-CL303, aproximadamente 12 % do grupo de tratamento com burosumab e 8 % no grupo do placebo apresentaram um agravamento da síndrome das pernas inquietas observado em relação ao início do estudo ou um novo início da síndrome das pernas inquietas de gravidade ligeira a moderada. Em doentes com OIT, com base nos dados de estudos clínicos a longo prazo concluídos, 11 % dos doentes apresentaram acontecimentos de síndrome das pernas inquietas de intensidade ligeira a moderada. *Imunogenicidade: Doentes pediátricos com XLH:* No global, a incidência de anticorpos antifármaco (AcFX) contra o burosumab em doentes pediátricos aos quais foi administrado burosumab, com base nos dados de estudos clínicos foi de 10. A incidência de AcFX neutralizantes em doentes pediátricos foi de 3 %. Não se observou associação de acontecimentos adversos, perda de eficácia ou alterações no perfil farmacocinético do burosumab com estes resultados. *Doentes adultos com XLH e OIT:* A incidência de doentes que testaram positivo para AcFX contra o burosumab, em estudos clínicos em adultos com XLH ou OIT, com base nos dados de estudos clínicos a longo prazo concluídos, foi de 15 %. Nenhum destes doentes desenvolveu AcFX neutralizantes. Nenhum acontecimento adverso, perda de eficácia ou alterações no perfil farmacocinético do burosumab foram associados a estes resultados. Reações adversas em doentes pediátricos com OIT: Não existem dados disponíveis em doentes pediátricos com OIT. **Data de revisão: fevereiro de 2024**. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/. **Medicamento sujeito a receita médica restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Avaliação do financiamento ao abrigo do 7 Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual: tratamento da hipofosfatémia 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. Restrição da indicação: a utilização de burosumab em crianças com idade acima dos 12 anos de idade com hipofosfatémia ligada ao cromossoma X, é restrita a doentes que apresentem epífises abertas. Titular de Autorização de Introdução no Mercado: Kyowa Kirin Holdings B.V. Para mais informações deverá contactar o representante do titular de AIM: Kyowa Kirin Farmacêutica, Unipessoal Lda., Avenida da Ilha da Madeira, nº35I – 2ºA, Restelo Business Center, 1400-203 Lisboa, Portugal, NIF: 514 194 880.**