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. **Efeitos indesejáveis: 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. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: *Muito frequentes*: tosse. Doenças do sistema nervoso: *Muito frequentes*: cefaleias, tonturas. Doenças gastrointestinais: *Muito frequentes*: vómitos, náuseas, diarreia, obstipação, cárie dentária. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: *Muito frequentes*: erupção cutânea. 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, pirexia. Exames complementares de diagnóstico: *Muito frequentes*: diminuição da vitamina D;

Desconhecida: aumento do fósforo no sangue. **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; Doenças do sistema nervoso: *Muito frequentes*: cefaleias, tonturas, síndrome das pernas inquietas. Doenças gastrointestinais: *Frequentes*: obstipação. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: *Frequentes*: erupção cutânea. 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. Exames complementares de diagnóstico: *Muito frequentes*: Diminuição da vitamina D; *Frequentes*: Aumento do fósforo no sangue.**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.**