ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

CRYSVITA 10 mg solução injetável

CRYSVITA 20 mg solução injetável

CRYSVITA 30 mg solução injetável

CRYSVITA 10 mg solução injetável em seringa pré-cheia

CRYSVITA 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

CRYSVITA 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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.

CRYSVITA 10 mg solução injetável em seringa pré-seringa

Cada seringa pré-cheia contém 10 mg de burosumab em 0,33 ml de solução.

CRYSVITA 20 mg solução injetável em seringa pré-seringa

Cada seringa pré-cheia contém 20 mg de burosumab em 0,67 ml de solução.

CRYSVITA 30 mg solução injetável em seringa pré-seringa

Cada seringa pré-cheia 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 contém 15,30 mg de sorbitol.
Cada seringa pré-cheia de 20 mg contém 30,61 mg de sorbitol.
Cada seringa pré-cheia de 30 mg 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) 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.

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 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 (ver secção 4.3).

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, não se deve administrar 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, não se deve administrar 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 (ver secção 5.2)

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 (ver secção 4.4).

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 (ver secção 4.3).

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 (ver secção 4.4).

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

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.

4.3 Contraindicações

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

Administração concomitante com fosfato oral, análogos ativos 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

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 (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, 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 (ver secção 4.2). 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 (ver secção 4.2).

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

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 solução injetável em seringa pré-cheia
Este medicamento contém 15,30 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia, que é equivalente a 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Este medicamento contém 30,61 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia, que é equivalente a 45,91 mg/ml.

CRYSVITA 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Este medicamento contém 45,91 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia, 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 ativos 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

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com burosumab e durante pelo menos 14 semanas após a paragem do tratamento.

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).

O burosumab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos.

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 burosumab 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

Os efeitos de burosumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Poderão ocorrer tonturas após a administração do burosumab.

4.8 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 (≥ 1/1000, < 1/100); raros (≥ 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000), 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.

Tabela 1: 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

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Categoria de frequência	Reação adversa
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
	Muito frequentes	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	Mialgias
		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.*

Tabela 2: Reações adversas observadas em ensaios clínicos em adultos (N=203) com XLH (N=176) e OIT (N=27)

Classes de sistemas de órgãos segundo MedDRA	Categoria de frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção dentária[1]
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias[2]
	Muito frequentes	Tonturas
	Muito frequentes	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
	Muito frequentes	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: d*eficiência 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 (ver secção 5.1).

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 INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer experiência com a sobredosagem de burosumab. O burosumab foi administrado em ensaios clínicos pediátricos de XLH 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 com XLH, 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. Nos ensaios clínicos em adultos com OIT, não foi observada toxicidade limitante de dose com doses até 2,0 mg/kg ou com uma dose máxima total de 184 mg em intervalos de 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 clínica em doentes pediátricos com XLH

Estudo UX023-CL301
No estudo pediátrico UX023-CL301, 61 doentes com idades compreendidas entre os 1 e 12 anos (56 % do sexo feminino, 44 % do sexo masculino, idade aquando da primeira administração, média (DP): 6,3 (3,31) anos) foram aleatorizados para o burosumab (n=29) ou controlo ativo (n=32; fosfato oral e vitamina D ativa). Aquando da entrada no estudo, todos os doentes tinham de ter um mínimo de 6 meses de tratamento com fosfato oral e vitamina D ativa. Todos os doentes tinham evidências radiográficas de doença óssea devido a XLH (pontuação da gravidade do raquitismo ≥ 2).
O burosumab foi iniciado com uma dose de 0,8 mg/kg a cada 2 semanas e a dose era aumentada para 1,2 mg/kg caso houvesse uma resposta inadequada, conforme medido pelos níveis séricos de fosfato em jejum. Os doentes aleatorizados para o grupo de controlo ativo receberam doses diárias múltiplas de fosfato oral e vitamina D ativa.

O parâmetro final principal de eficácia foi a alteração na gravidade do raquitismo na semana 40, avaliada pela pontuação RGI-C (Impressão Global Radiográfica da Alteração), comparada entre os grupos do burosumab e de controlo ativo.

A RGI-C é uma escala de avaliação relativa que compara o raquitismo de um doente antes e após o tratamento, utilizando uma escala ordinal de 7 pontos para avaliar a alteração nas mesmas anomalias classificadas na RSS (como descrito abaixo). As pontuações variam entre -3 (indicando uma pioria grave do raquitismo) a +3 (indicando cura completa do raquitismo).

A gravidade do raquitismo pediátrico foi medida utilizando a RSS, um método de pontuação radiográfica baseada no grau de desgaste, concavidade e proporção afetada das placas de crescimento das metáfises. No estudo UX023-CL301, a RSS foi pontuada utilizando uma escala predefinida que observa anomalias específicas nos punhos e joelhos.

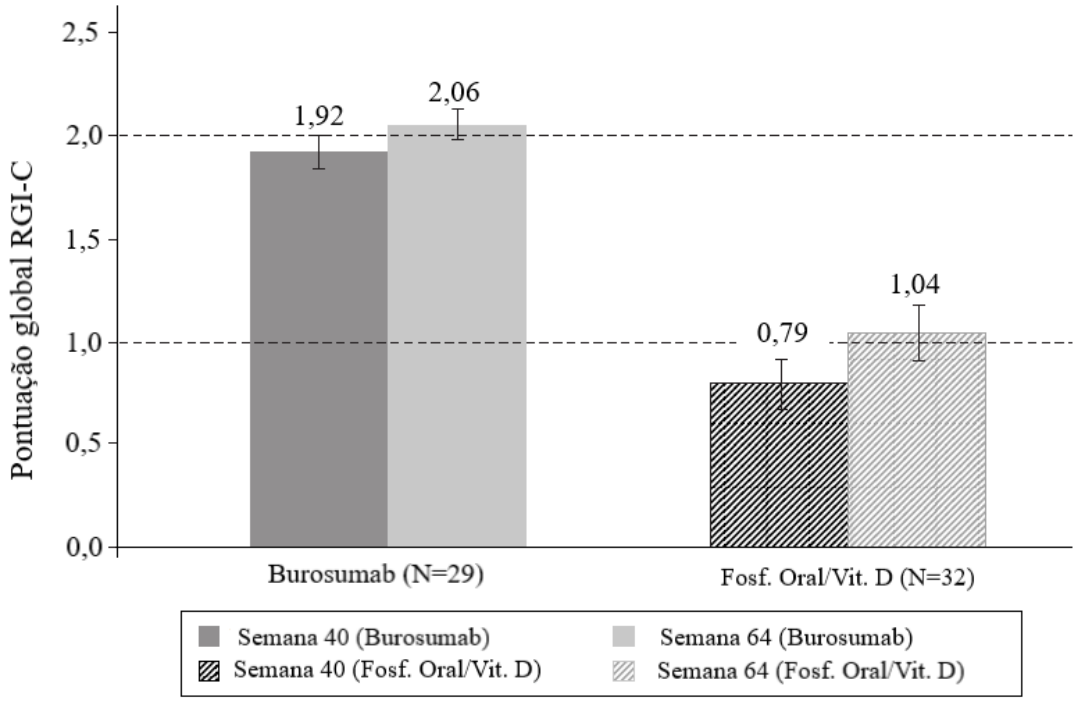
Todos os doentes (n=61) concluíram o período de tratamento aleatorizado de 64 semanas. Nenhum dos doentes foi sujeito a reduções da dose, e 8 (28 %) dos doentes tratados com burosumab receberam um escalonamento da dose para 1,2 mg/kg. Um total de 51 doentes entraram no período de extensão

do tratamento, 26 doentes no grupo de controlo ativo→burosumab e 25 doentes no grupo do burosumab→burosumab, e foram tratados com burosumab até 124 semanas.

Resultados principais de eficácia

Foi observada uma maior cura do raquitismo na semana 40 com o tratamento com burosumab, quando comparado com o controlo ativo, e este efeito foi mantido na semana 64, conforme indicado na Figura 1. Estes resultados mantiveram-se até à semana 88 (n=21).

Figura 1: Pontuação global RGI-C (Média ± EP) – parâmetro final primário de eficácia às semanas 40 e 64 (conjunto de análise completo)



Semana 40 (Análise principal)
Diferença média dos mínimos quadrados (MQ): 1,14 (IC 95%: 0,83; 1,45), p < 0,0001, modelo ANCOVA

Semana 64
Diferença média dos mínimos quadrados (MQ): +1,02 (IC 95% +0,72; +1,33), p < 0,0001. Modelo GEE

Resultados secundários de eficácia

Os principais resultados do parâmetro final secundário de eficácia durante as semanas 40 e 64 estão apresentados na Tabela 3. Estes resultados mantiveram-se até à semana 88 (n=21)

Tabela 3 resultados do parâmetro final secundário de eficácia

Parâmetro final	**Semana**	**Controlo ativo** Média dos MQ (EP)	**Burosumab** Média dos MQ (EP)	**Diferença** (burosumab – controlo ativo)
Deformidade dos membros inferiores; avaliada pela RGI-C (modelo GEE)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [IC 95 %: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [IC 95 %: +0,57; +1,37] P < 0,0001
Altura; pontuação Z	Valor inicial	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 [a]	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [IC 95 %: 0,01; 0,24] p = 0,0408

Parâmetro final	Semana	Controlo ativo Média dos MQ (EP)	Burosumab Média dos MQ (EP)	Diferença (burosumab – controlo ativo)
	64 [b]	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [IC 95 %: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Gravidade do raquitismo, pontuação total RSS	Valor inicial	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 [a]	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [IC 95 %: -1,74; -0,94] p < 0,0001
	64 [b]	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [IC 95 %: -1,59; -0,83] p < 0,0001
Fosfatase alcalina sérica (U/l)	Valor inicial	523 (154)	511 (125)	
	40 [a]	489 (189)	381 (99)	-97 [IC 95 %: -138; -56] p < 0,0001
	64 [b]	495 (182)	337 (86)	-147 [IC 95 %: -192; -102] p < 0,0001
Teste de caminhada de 6 minutos (m)	Valor inicial	450 (106)	385 (86)	
	40 [a]	+4 (14)	+47 (16)	+43 [IC 95 %: -0,3; 87]; p = 0,0514
	64 [b]	+29 (17)	+75 (13)	+46 [IC 95 %: 2; 89]; p = 0,0399

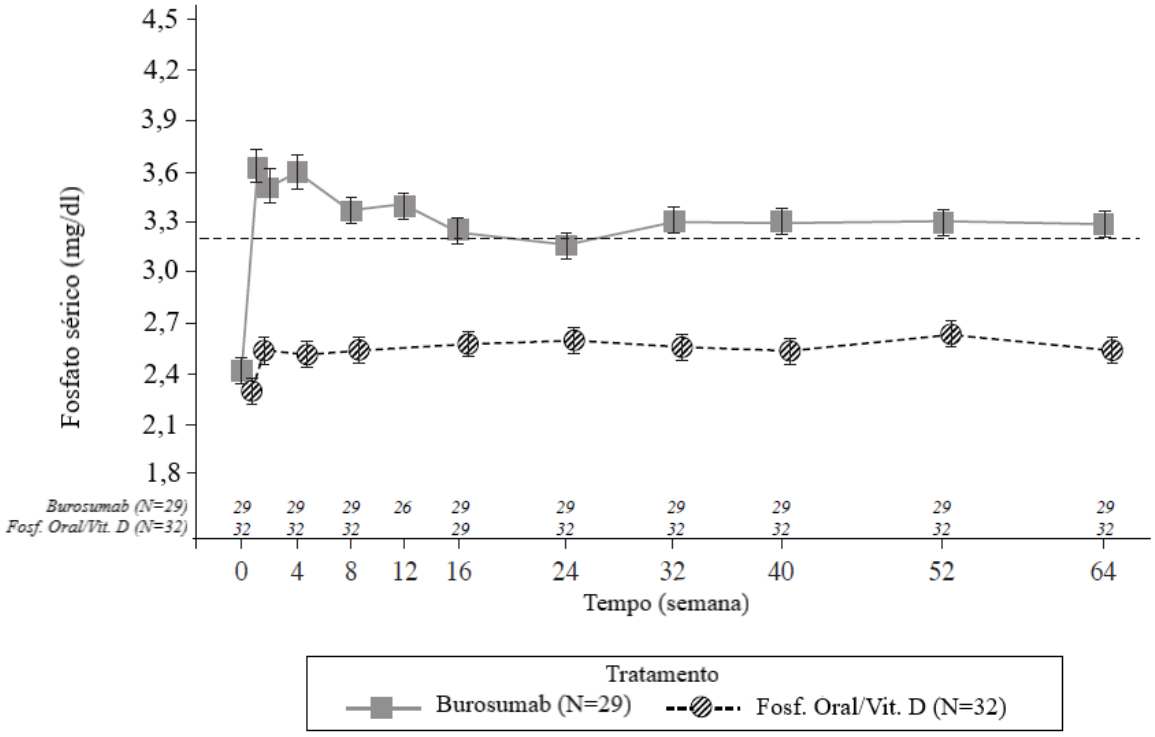
a: a alteração do valor inicial para a semana 40 de acordo com o modelo ANCOVA.
b: a alteração do valor inicial para a semana 64 de acordo com o modelo GEE.

Fosfato sérico

Em cada uma das visitas do estudo em que o fosfato sérico foi avaliado em ambos os grupos, as alterações no fosfato sérico em relação ao valor inicial foram maiores no grupo do burosumab quando comparadas com o grupo de controlo ativo (p < 0,0001; modelo GEE) (Figura 2)

Figura 2: Concentração sérica de fosfato e alteração em relação ao nível inicial (mg/dl) (média ± EP) por grupo de tratamento (conjunto de análise de farmacodinâmica)

Nota: A linha a tracejado na figura indica o limite inferior do intervalo normal de referência de fosfato sérico, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Durante o período de extensão do tratamento (da semana 66 à semana 140), os resultados mantiveram-se com o prolongamento do tratamento com burosumab em ambos os grupos (burosumab→burosumab (n=25) e control ativo→burosumab (n=26)).

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 um período inicial 64 semanas e receberam as doses em intervalos de duas semanas (Q2W) ou em intervalos de quatro semanas (Q4W). Isto foi seguido de dois períodos de extensão de administração da dose Q2W para todos os doentes; o primeiro período com um máximo de 96 semanas (total de 160 semanas) e um período adicional de um máximo de 56 semanas para análise da segurança.

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 fosfato sérico em jejum de 3,50 a 5,02 mg/dl (1,13 a 1,62 mmol/l). Nas primeiras 64 semanas, 26 dos 52 doentes receberam burosumab Q4W. Vinte e seis dos 52 doentes receberam burosumab 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 64, 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). No grupo de Q2W, a concentração de fosfato sérico média (DP) aumentou de 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 (0,131) mmol/l) no início do estudo para 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 (0,128) mmol/l) na semana 40 e manteve-se até à semana 64 com 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 (0,144) mmol/l). Os níveis de fosfato sérico aumentados mantiveram-se até à semana 160 (n=52).

Atividade da fosfatase alcalina

A atividade da fosfatase alcalina (FA) 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 %; $p < 0,0001$); as diminuições foram semelhantes

nos dois grupos de doses. Em termos globais, os níveis de FA sérica reduzidos mantiveram-se até à semana 160.

O teor de fosfatase alcalina sérica derivada do osso (FADO) foi de 165 (52) µg/l [média (DP)] no início do estudo e de 115 (31) µg/l na semana 64 (alteração média: -28,5 %); as diminuições foram semelhantes nos dois grupos de doses. Em termos globais, os níveis reduzidos de FADO sérica mantiveram-se até à semana 160.

No estudo UX023-CL201, a gravidade do raquitismo pediátrico foi medida utilizando a RSS, conforme descrito acima, a qual foi registada utilizando uma escala pré-definida que olhava para anomalias específicas nos punhos e nos joelhos. Como complemento da avaliação RSS foi utilizada a RGI-C. Os resultados estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: 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) 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	1,92 (1,2) -1,06 (0,100) (p < 0,0001)	1,67 (1,0) -0,73 (0,100) (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.

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 um período de tratamento de 64 semanas. Doze doentes continuaram a receber burosumab durante 96 semanas adicionais, durante o período de extensão, com uma duração máxima de 160 semanas. Todos os doentes apresentavam evidência radiográfica de raquitismo no início do estudo e 12 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.

A concentração média (DP) do fosfato sérico em jejum aumentou de 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 (0,092) mmol/l) no início do estudo para 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 (0,158) mmol/l) na semana 40 e os níveis aumentados mantiveram-se até à semana 160.

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 %). A diminuição da atividade da fosfatase alcalina total sérica manteve-se com o tratamento a longo prazo até à semana 160.

Pontuação da gravidade do raquitismo (Rickets Severity Score [RSS])
A RSS total média melhorou de 2,92 (1,367) no início do estudo para 1,19 (0,522) na semana 40, 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. A RSS manteve-se até à semana 64, 112 e 160.

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 +2,21 (0,071) 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 ≥ +2,0. A pontuação global da RGI-C manteve-se até às semanas 64, 112 e 160.

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

Eficácia clínica em adultos com XLH

Estudo UX023-CL303
O Estudo UX023-CL303 é um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 134 doentes adultos com XLH. O estudo compreendeu uma fase de tratamento controlada com placebo de 24 semanas seguida de um período em aberto de 24 semanas durante o qual todos os doentes receberam burosumab. Durante o estudo não foram permitidos fosfato oral nem análogos ativos da vitamina D. O burosumab foi administrado numa dose de 1 mg/kg em intervalos de 4 semanas. O parâmetro de avaliação primário deste estudo foi a normalização do fosfatos sérico ao longo do período em dupla ocultação de 24 semanas. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a pior dor medida pela escala do Inventário Breve da Dor (BPI - *Brief Pain Inventory*) e pela rigidez e função físicas medidas pelo Índice de WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*). Os parâmetros de avaliação exploratórios incluíram consolidação de fraturas e pseudofraturas, entesopatia, teste da Marcha de 6 minutos, interferência da dor pela BPI, a pior fadiga medida pelo Inventário Breve da Fadiga (BFI - *Brief Fatigue Inventory*) e a pontuação global da fadiga pelo BFI.

Na altura da entrada no estudo, a idade média dos doentes era de 40 anos (intervalo de 19 a 66 anos) e 35 % eram do sexo masculino. Sessenta e seis (66) doentes foram aleatorizados para o tratamento com placebo e 68 para o tratamento com burosumab; o fosfato sérico médio (DP) no início do estudo era de 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] e de 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl], respetivamente, nos grupos do placebo e do burosumab.

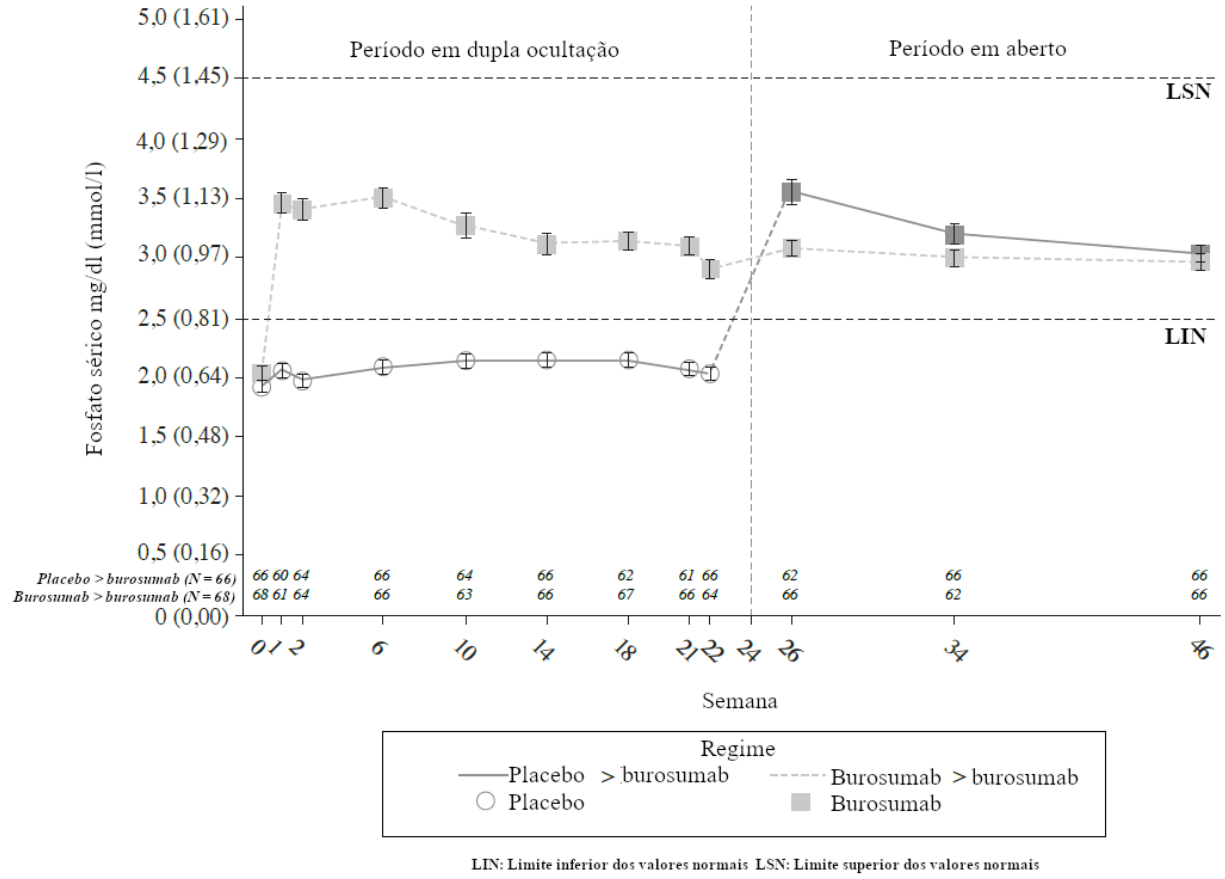
No que respeita ao parâmetro de avaliação primário, uma maior proporção de doentes tratados com burosumab atingiram um nível médio de fosfato sérico acima do limite inferior dos valores normais (LIN) em comparação com o grupo do placebo durante a semana 24 (Tabela 5 e Figura 3).

Tabela 5: Proporção de doentes adultos que atingiram níveis médios de fosfato sérico acima do LIN no ponto intermédio do intervalo de doses no Estudo UX023-CL303 (período em dupla ocultação)

	Placebo (N = 66)	**Burosumab (N = 68)**
Fosfato sérico médio atingido > LIN em todos os pontos intermédios dos intervalos de doses na semana 24 - n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
IC 95 %	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
Valor de *p*[a]		< 0,0001

Os IC 95 % foram calculados utilizando o método de pontuação de Wilson.
a O valor de p é obtido a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) relativo à associação entre a obtenção do parâmetro de avaliação primário e o grupo de tratamento, através do ajuste das estratificações da aleatorização.

Figura 3: Concentrações máximas médias (± EP) de fosfato sérico (mg/dl [mmol/l])



Dor, função física e rigidez comunicadas pelo doente
A alteração desde o início do estudo até à Semana 24 indicou uma maior diferença para o burosumab em relação ao placebo na dor (BPI), função física (Índice de WOMAC) e rigidez (Índice de WOMAC) comunicadas pelo doente. A diferença média (EP) entre grupos de tratamento (burosumab-placebo) atingiram a significância estatística relativamente à rigidez pelo WOMAC na semana 24. Os detalhes são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Alterações das pontuações da dor, função física e rigidez comunicadas pelo doente desde o início do estudo até à Semana 24 e análise da diferença na Semana 24

	Placebo	**Burosumab**
	N=66	N=68
Pior dor pelo BPI[a]		
Alteração média MQ (EP) desde o início do estudo	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[ICs 95 %]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Diferença Média MQ (EP) (Burosumab-Placebo)	-0,5 (0,28)	
Valor de *p*	0,0919[c]	
Função física pelo índice WOMAC[b]		
Alteração média MQ (EP) desde o início do estudo [ICs 95 %]	+1,79 (2,7) [-3,54; 7,13]	-3,11 (2,6) [-8,12; 1,89]
Diferença Média MQ (EP)	-4,9 (2,5)	
Valor de *p*	0,0478[c]	

	Placebo	Burosumab
	N=66	N=68
Rigidez pelo índice WOMAC[b]		
Alteração média MQ (EP) desde o início do estudo [ICs 95 %]	+0,25 (3,1) [5,89; 6,39]	-7,87 (3,0) [-13,82; -1,91]
Diferença Média MQ (EP) (Burosumab-Placebo)	-8,12 (3,2)	
Valor de *p*	0,0122	

[a] A pontuação do elemento pior dor pelo BPI varia desde 0 (sem dor) a 10 (dor tão má quanto possa imaginar)
[b] Os domínios da função física e rigidez pelo Índice WOMAC variam desde 0 (melhor estado de saúde) a 100 (pior estado de saúde)
[c] Não significativo após ajuste de Hochberg

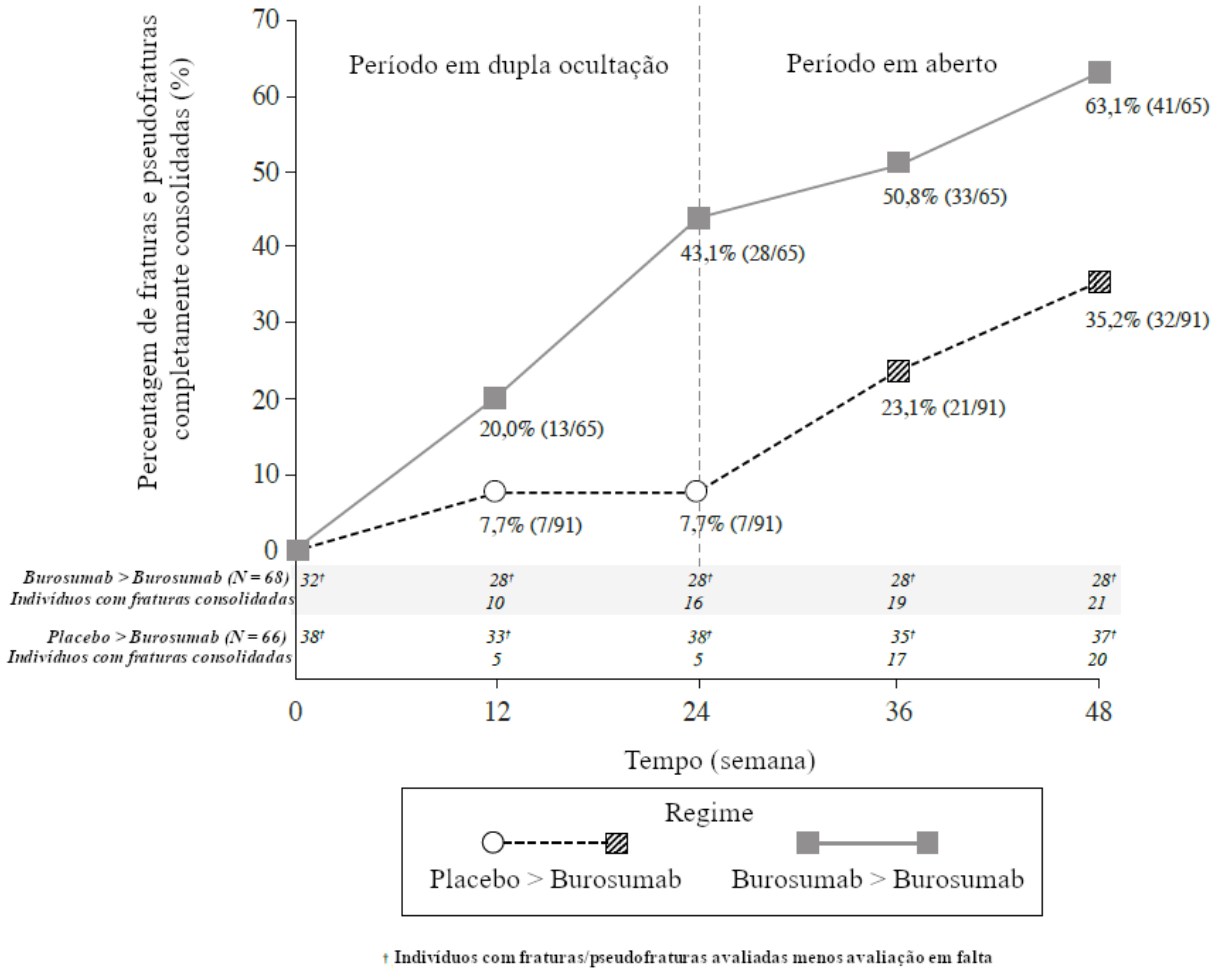
Prova da Marcha de 6 minutos (6 MWT)
Esta prova de exercício foi realizada em todos os doentes no início do estudo, nas Semanas 12, 24, 36 e 48 (diferença média pelos mínimos quadrados (MQ) da alteração desde o início do estudo, burosumab→placebo; Tabela 7). As melhorias continuaram até à Semana 48 tendo a distância de marcha aumentado de 357 m no início do estudo para 393 m na Semana 48. Os doentes que passaram do placebo para o burosumab obtiveram melhorias semelhantes após 24 semanas de tratamento.

Tabela 7: Distância (DP) de Marcha de 6 minutos no início do estudo e na semana 24; Diferença média pelos mínimos quadrados (EP)

6 MWT, m (DP)	**Placebo**	**Burosumab**
Início do estudo	367 (103)	357 (109)
Semana 24	369 (103)	382 (108)
Diferença média MQ entre burosumab-placebo (EP)	20 (7,7)	

Avaliação radiográfica de fraturas e de pseudofraturas
No estudo UX023-CL303 foi realizada uma avaliação esquelética no início do estudo para identificar fraturas e pseudofraturas relacionadas com osteomalacia. Houve 52 % (70/134) de doentes que tinham fraturas ativas (12 %, 16/134) ou pseudofraturas ativas (47 %, 63/134) no início do estudo. Após o tratamento com burosumab, mais doentes apresentaram consolidação de fraturas ou de pseudofraturas em comparação com o grupo do placebo (Figura 4). Durante o período de tratamento controlado com placebo até à Semana 24, apareceram um total de 6 novas fraturas ou pseudofraturas em 68 doentes tratados com burosumab em comparação com 8 novas anomalias em 66 doentes que receberam o placebo. Do número de novas fraturas que se desenvolveram antes da Semana 48, a maior parte (10/18) consolidaram ou consolidaram parcialmente no fim do estudo.

Figura 4: Percentagem de fraturas e pseudofraturas ativas consolidadas no Estudo UX023-CL303



† Indivíduos com fraturas/pseudofraturas avaliadas menos avaliação em falta

No início do estudo, a carga total média (DP) de entesopatia do calcâneo (soma de esporões na parte superior e inferior do calcâneo) foi de 5,64 (3,12) cm no grupo do burosumab e de 5,54 (3,1) cm no grupo do placebo. Na Semana 24, a carga total média (DP) de entesopatia do calcâneo foi de 5,90 (3,56) cm no grupo de burosumab→burosumab e de 4,07 (2,38) cm no grupo de placebo→burosumab no grupo do placebo.

Relativamente aos parâmetros de avaliação exploratórios da interferência da dor pelo BPI, da pontuação da pior fadiga pelo BFI e da pontuação global da fadiga pelo BFI, não se observou uma diferença significativa entre os braços de tratamento.

Histomorfometria óssea em adultos

Estudo UX023-CL304

O Estudo UX023-CL304 é um estudo com um único braço de tratamento, em aberto, de 48 semanas em doentes adultos com XLH para avaliar os efeitos do burosumab na melhoria da osteomalacia, conforme determinada pela avaliação histológica e histomorfométrica de biopsias ósseas da crista ilíaca. Os doentes receberam 1,0 mg/kg de burosumab em intervalos de 4 semanas. Durante o estudo, não foram permitidos fosfato oral nem análogos ativos da vitamina D.

Foram incluídos 14 doentes e, na altura da entrada no estudo, a idade média dos doentes era de 40 anos (intervalo de 25 a 52 anos) e 43 % eram do sexo masculino. Após 48 semanas de tratamento no Estudo UX023-CL304, estavam disponíveis biopsias emparelhadas de 11 doentes; observou-se consolidação de osteomalacia nos dez doentes avaliáveis, conforme demonstrada por diminuições do volume

osteoide/volume ósseo (OV/BV) em relação a uma pontuação média (DP) de 26,1 % (12,4) no início do estudo para 11,9 % (6,6), a espessura de osteoide (O.Th) diminuiu em 11 doentes avaliáveis de uma média (DP) de 17,2 (4,1) micrómetros para 11,6 (3,1) micrómetros.

Eficácia clínica em doentes adultos com osteomalacia induzida por tumor

O burosumab foi avaliado em dois estudos abertos de braço único, que incluíram um total de 27 doentes adultos com OIT. O fosfato oral e análogos ativos da vitamina D foram descontinuados entre 2-10 semanas antes de se iniciar o tratamento com burosumab. Os doentes receberam burosumab em intervalos de 4 semanas com uma dose inicial, com base no peso, de 0,3 mg/kg, para atingir um nível de fosfato sérico em jejum de 2,5 a 4,0 mg/dl [0,81 a 1,29 mmol/l].

Foram incluídos, no Estudo UX023T-CL201, 14 doentes com diagnóstico confirmado de hipofosfatemia relacionada com o FGF23 induzida por um tumor subjacente não passível de excisão cirúrgica ou que não podia ser localizado. Oito doentes eram do sexo masculino e a faixa etária para todos os doentes variava entre os 33 e os 68 anos de idade (mediana 59,5 anos). A dose média (DP) de burosumab foi de 0,83 (0,41) mg/kg na semana 20, 0,87 (0,49) mg/kg na semana 48, 0,77 (0,52) mg/kg na semana 96 e 0,67 (0,54) mg/kg na semana 144.

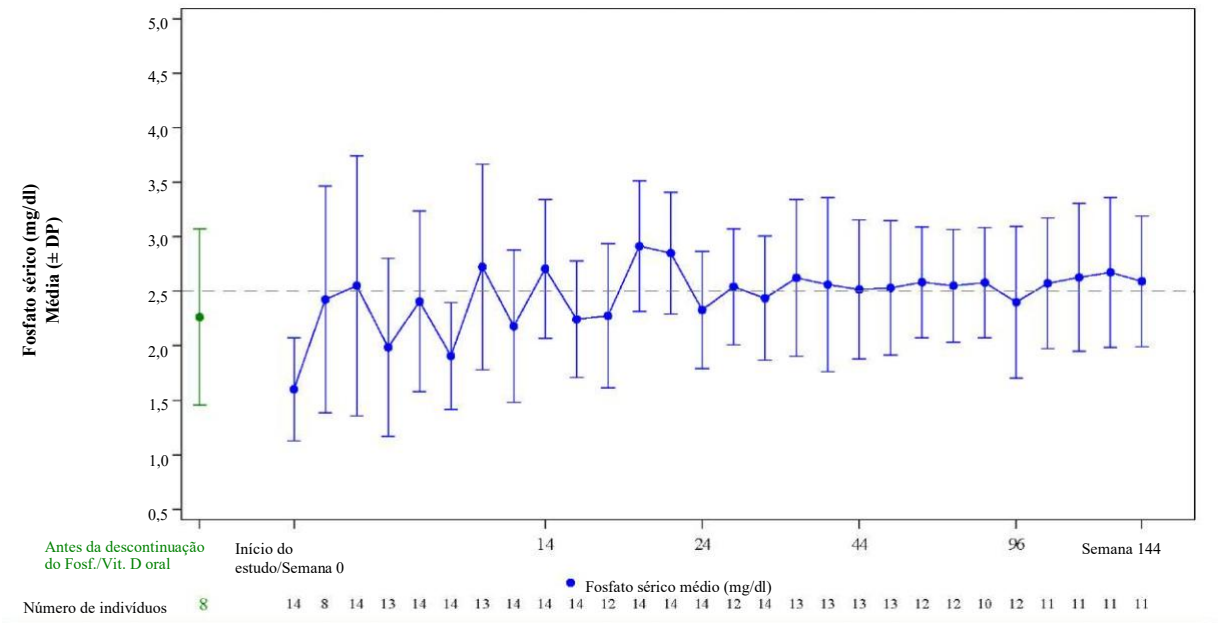
O Estudo KRN23-002 incluiu 13 doentes adultos do Japão e Coreia do Sul com um diagnóstico confirmado de OIT. Seis doentes eram do sexo masculino e a faixa etária para todos os doentes variava entre os 41 anos e os 73 anos de idade (mediana 58,0 anos). A dose média (DP) de burosumab foi de 0,91 (0,59) mg/kg na semana 48 e 0,96 (0,70) mg/kg na semana 88.

Fosfato sérico

Em ambos os estudos, o burosumab aumentou os níveis médios de fosfato sérico e os mesmos permaneceram estáveis durante o período de estudo, conforme apresentado nas Figuras 5 e 6, respetivamente.

Figura 5: Estudo UX023T-CL201 Concentração de fosfato sérico (mg/dl) (média ± DP)

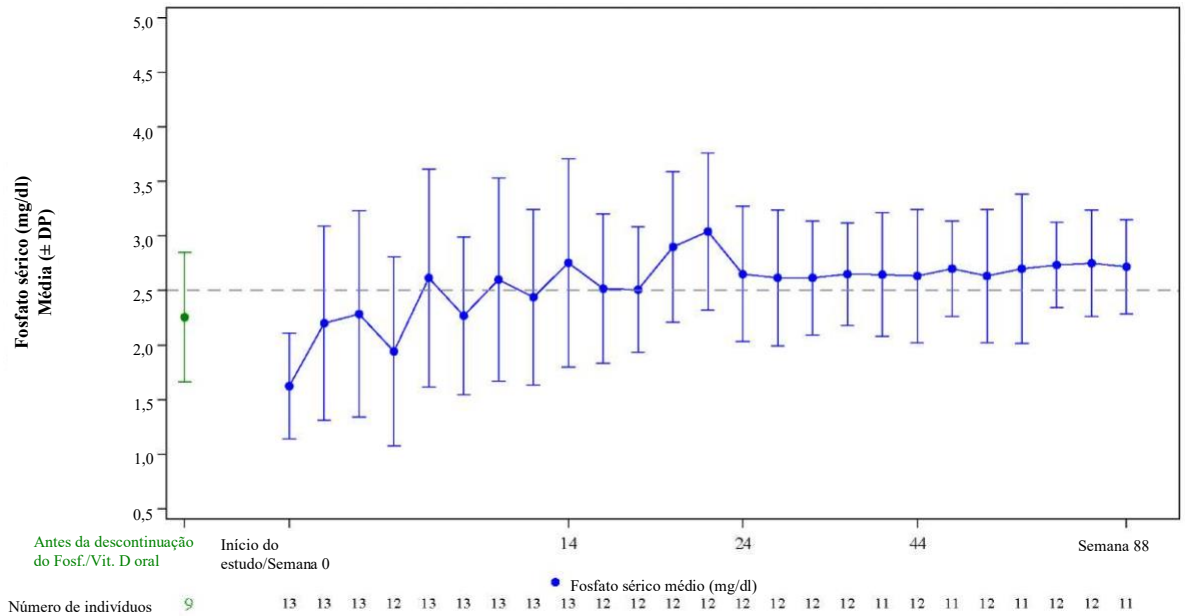
Nota: A linha a tracejado na figura indica o limite inferior do intervalo de referência do fosfato sérico, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Antes da descontinuação do fosfato/vitamina D oral; estes valores foram determinados antes do recrutamento para o estudo

Figura 6: Estudo KRN23-002 Concentração de fosfato sérico (mg/dl) (média ± DP)

Nota: A linha a tracejado na figura indica o limite inferior do intervalo de referência do fosfato sérico, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Antes da descontinuação do fosfato/vitamina D oral; estes valores foram determinados antes do recrutamento para o estudo

No Estudo UX023T-CL201, a razão da TmP/TFG aumentou nestes doentes de uma média (DP) de 1,12 (0,54) mg/dl [0,36 (0,17) mmol/l] no início do estudo para 2,12 (0,64) mg/dl [0,68 (0,21) mmol/l] na semana 48 e permaneceu estável até à semana 144. No Estudo KRN23-002, a razão da TmP/TFG, aumentou de uma média (DP) de 1,15 (0,43) mg/dl [0,46 (0,17) mmol/l] no início do estudo para 2,30 (0,48) mg/dl [0,92 (0,19) mmol/l] na semana 48.

Histomorfometria óssea

No Estudo UX023T-CL201, 11 doentes tiveram as suas biopsias ósseas emparelhadas; as alterações foram avaliadas após 48 semanas de tratamento. Os parâmetros histomorfológicos estão apresentados abaixo na Tabela 8 na forma de determinações médias do grupo no início do estudo e na semana 48, seguidas das alterações relativas médias das medições individualizadas.

Tabela 8: Alterações nos parâmetros histomorfológicos no Estudo UX023T-CL201

Parâmetro	**Pontuação média (DP) do grupo**		**Alteração percentual na média do grupo**
	Início do estudo	**Semana 48**	
OV/BV (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
OS/BS (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
O.Th (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

Avaliação radiográfica

Foram efetuadas cintigrafias ósseas de corpo inteiro com marcação com ^{99m}Tecnécio e exames de raio-X do esqueleto, no início do estudo e após o tratamento até à semana 144, para avaliar o número de fraturas e pseudofraturas. Observou-se uma redução nas fraturas e pseudofraturas, tanto nas cintigrafias ósseas como nos exames de raio-X.

Doentes pediátricos com OIT

Não existem ensaios clínicos com burosumab em doentes pediátricos de qualquer idade com OIT.
A posologia do burosumab em doentes pediátricos com OIT foi determinada com base em simulação e modelos farmacocinéticos (ver secção 5.2).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com burosumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da osteomalacia induzida por tumor (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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 mediano até se atingir as concentrações séricas máximas (T_{max}) do burosumab é de, aproximadamente, 7-13 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 ao 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 ($t_{½}$) correspondente no soro variou entre aproximadamente 16 dias a 19 dias. Dadas as estimativas da $t_{½}$, o período de tempo estimado para se atingir o planalto das exposições em estado de equilíbrio é de aproximadamente 67 dias. Após a administração de doses múltiplas em doentes pediátricos, as concentrações séricas mínimas observadas nivelaram ao fim de 8 semanas após a iniciação do tratamento.

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 em indivíduos com XLH e OIT, 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.

Doentes pediátricos com OIT
A dose inicial de burosumab em doentes pediátricos com OIT baseia-se em simulações e modelos de PK/PD populacional, os quais apontam para a previsibilidade de uma proporção de doentes pediátricos com OIT virem a atingir níveis normais de fosfato sérico com uma dose inicial de 0,4 mg/kg em intervalos de 2 semanas, em crianças com 1-12 anos de idade, e de 0,3 mg/kg em intervalos de 2 semanas, em adolescentes com 13-17 anos de idade. Estas doses podem ser tituladas até um máximo de 2,0 mg/kg em intervalos de 2 semanas (a dose mais elevada simulada).

Populações especiais

As análises farmacocinéticas da população, utilizando dados de indivíduos pediátricos e adultos com XLH e em indivíduos adultos com OIT, indicaram que a idade, sexo, raça, etnia, albumina sérica inicial, fosfato alcalino sérico inicial, alanina aminotransferase sérica inicial e depuração da creatinina inicial ≥ 49,9 ml/min, não foram fatores preditivos significativos da farmacocinética do burosumab. Com base na análise da farmacocinética populacional, as características farmacocinéticas do burosumab eram semelhantes entre os doentes com XLH e OIT.

Efeito pós-prandial sobre o fosfato e cálcio séricos

O efeito do burosumab sobre os níveis do fosfato e cálcio séricos após a refeição foi investigado em dois sub-estudos (Estudos UX023-CL301 e UX023-CL303); 13 doentes pediátricos (com > 3 anos de idade) e 26 doentes adultos (com 24-65 anos de idade). O fosfato e o cálcio séricos foram determinados no fim do intervalo de tratamento em doentes pediátricos e a meio do intervalo em adultos. Efetuaram-se colheitas de sangue após um período de jejum e novamente 1-2 horas depois de uma refeição normalizada.

O tratamento com burosumab não causou oscilações pós-prandiais do fosfato e cálcio séricos acima dos limites superiores dos valores normais ajustados à idade, em nenhum indivíduo pediátrico ou adulto nos sub-estudos.

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 $(OH)_2D$ 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 consequências 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, 8 mg/dl (2,6 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 consequência dos níveis de fosfato sérico superiores ao normal, o que acelerou a renovação óssea e levou também, a hiperostose perióstea

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 cinomologos 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, 8 mg/dl (2,6 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 ≥ 0,3 mg/kg, o que correspondeu a exposições ao burosumab ≥ 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 8 mg/dl (2,6 mmol/l). 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 (E 420)
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 pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

CRYSVITA solução injetável em seringa pré-cheia
A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 48 horas a 25 °C quando protegida da luz.
De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 ºC a 8 ºC). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

CRYSVITA solução injetável em frascos para injetáveis
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.

CRYSVITA solução injetável em seringa pré-cheia
Seringa de vidro tipo I transparente com uma agulha de aço inoxidável empilhada. A seringa está fechada com uma proteção de agulha de polipropileno rígido e elastómero e uma rolha de êmbolo de borracha de bromobutilo laminada com fluoropolímero.

As diferentes dosagens do medicamento podem ser identificadas através de uma haste do êmbolo de cor diferente:
10 mg (azul), 20 mg (vermelho) e 30 mg (verde).

A apresentação é de uma seringa pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

CRYSVITA solução injetável em frasco para injetáveis
Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

Não agitar o frasco para injetáveis antes de utilizar.

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

CRYSVITA solução injetável em seringa pré-cheia
Antes da administração, a solução deve ser visualmente inspecionada. O líquido deve ser translúcido a ligeiramente opalescente, incolor a castanho-amarelado pálido. Se a solução estiver turva, descorada ou contiver partículas, a solução não deve ser utilizada.

Após a remoção da seringa pré-cheia do frigorífico, deixe a seringa atingir a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de injetar burosumab.

São fornecidas instruções detalhadas para a administração subcutânea de burosumab numa seringa pré-cheia no final do folheto informativo.

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 Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Países Baixos
+31 (0) 237200822
medinfo@kyowakirin.com

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1262/001
EU/1/17/1262/002
EU/1/17/1262/003
EU/1/17/1262/004
EU/1/17/1262/005
EU/1/17/1262/006

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

Data da primeira autorização: 19 de fevereiro de 2018
Data da última renovação: 21 de fevereiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

5 de junho de 2025

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