

BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: CRYSVITA®

Denominação genérica: burosumabe

APRESENTAÇÃO

Forma farmacêutica: Solução injetável

Concentração :CRYSVITA é apresentado em frascos- ampola de dose única, contendo 10 mg/ml, 20 mg/ml ou 30 mg/ml.

Via de administração: SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: Cada ml de solução contém 10 mg, 20 mg ou 30 mg de burosumabe

Excipientes: histidina, levometionina, polissorbato 80, sorbitol , água para injetáveis e ácido clorídrico.

Volume líquido: 1 ml

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X

CRYSVITA é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade

Osteomalácia induzida por tumor

CRYSVITA está indicado no tratamento da hipofosfatemia relacionada ao FGF23 na osteomalácia induzida por tumor (TIO) associada a tumores mesenquimais fosfatúricos que não podem ser integralmente ressecados ou localizados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

2.1 Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças

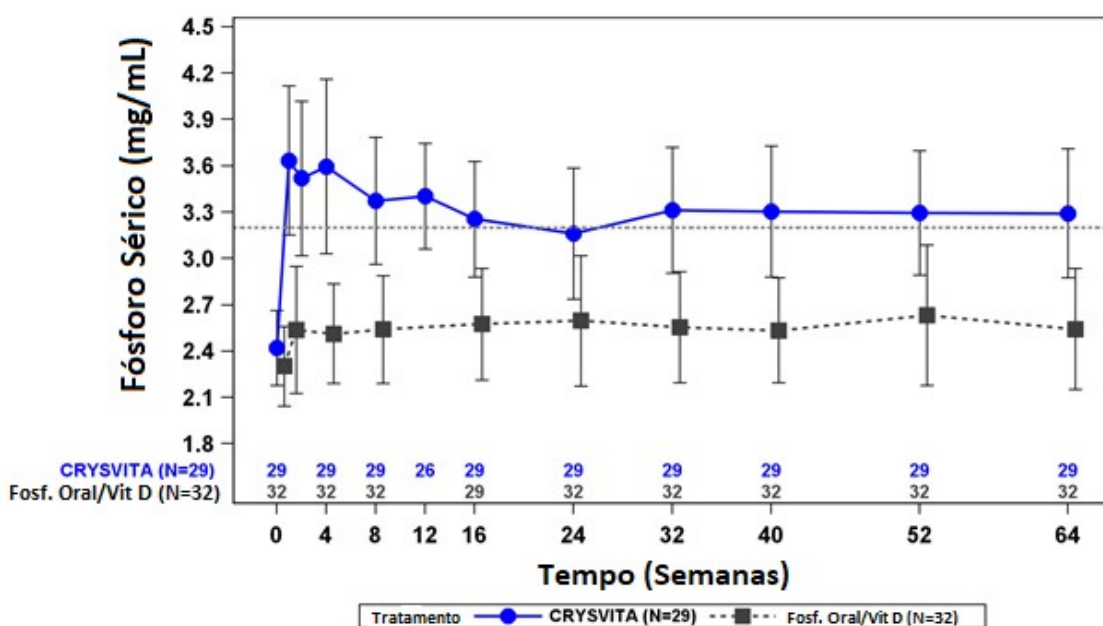
O CRYSVITA foi avaliado em três estudos pediátricos, envolvendo um total de 126 pacientes pediátricos com XLH.

O Estudo 1 (UX023-CL301) é um estudo aberto e randomizado de 64 semanas em 61 pacientes pediátricos com XLH, de 1 a 12 anos de idade, que compararam o tratamento com CRYSVITA ao controle ativo (fosfato oral e vitamina D ativa). No momento da primeira dose, a idade média dos pacientes era de 6,3 anos e 44% eram do sexo masculino. Todos os pacientes tinham evidências radiográficas de raquitismo no início do estudo, com um escore de raquitismo RSS (*Thacher Rickets Severity Score*) $\geq 2,0$ e receberam fosfato oral e análogos ativos de vitamina D por um período médio (DP) de 4 (3,1) anos. Os fosfatos orais e os análogos ativos da vitamina D foram descontinuados antes da inscrição no estudo por um período de 7 dias e, em seguida, foram reiniciados para os pacientes do grupo controle ativo. Os pacientes foram randomizados para receber CRYSVITA na dose inicial de 0,8 mg/kg a cada duas semanas ou fosfato oral (dose recomendada 20-60 mg/kg/dia) e vitamina D ativa (doses recomendadas calcitriol 20-30 ng/kg/dia ou alfacalcidol 40-60 ng/kg/dia). Os pacientes randomizados para controle ativo receberam uma dose média de fosfato oral de aproximadamente 41 mg/kg/dia (intervalo de 18 a 110 mg/kg/dia) na semana 40 e aproximadamente 46 mg/kg/dia (intervalo de 18 mg/kg/dia a 166 mg/kg/dia) na semana 64. Eles também receberam uma dose média de calcitriol por via oral de 26 ng/kg/dia na semana 40 e 27 ng/kg/dia na semana 64 ou uma quantidade terapêuticamente equivalente de alfacalcidol. Oito pacientes no braço CRYSVITA receberam doses de até 1,2 mg/kg com base em medições de fósforo sérico. Todos os pacientes completaram pelo menos 64 semanas de estudo.

Fósforo sérico

No estudo 1, o CRYSVITA aumentou os níveis médios de fósforo no soro (DP) de 2,4 (0,24) mg / dL na linha de base para 3,3 (0,43) mg/dL na semana 40 e para 3,3 (0,42) mg / dL na semana 64. No grupo controle ativo, as concentrações séricas médias de fósforo (DP) aumentaram de 2,3 (0,26) mg/dL na linha de base para 2,5 (0,34) mg/dL na semana 40 e para 2,5 (0,39) mg/dL na semana 64. A capacidade reabsortiva de fosfato renal conforme avaliado pela TmP/TFG aumentou nos pacientes tratados com CRYSVITA de uma média (DP) de 2,2 (0,37) mg/dL no início do estudo para 3,4 (0,67) mg/dL e 3,3 (0,65) mg/dL nas semanas 40 e semana 64, respectivamente. No grupo controle ativo, a média (DP) da TmP/TFG diminuiu de 2,0 (0,33) mg/dL na linha de base para 1,8 (0,35) mg/dL na semana 40, e permaneceu abaixo da linha de base na semana 64 em 1,9 (0,49) mg/dL dL.

Figura 1: Concentração e alteração sérica de fósforo desde a linha de base (mg/dL) (média \pm DP) por grupo de tratamento em crianças de 1 a 12 anos no estudo 1



A linha pontilhada representa o limite inferior do normal (3,2 mg/dL) para os pacientes do Estudo 1.

Avaliação radiográfica de raquitismo

As radiografias foram examinadas para avaliar o raquitismo relacionado ao XLH usando o *Thacher Rickets Severity Score* (RSS) de 10 pontos e a Impressão Global de Mudança Radiográfica Global de 7 pontos (RGI-C). A pontuação do RSS é atribuída com base em imagens do punho e joelho a partir de um único ponto no tempo, com pontuações mais altas indicando maior gravidade do raquitismo. A pontuação do RGI-C é atribuída com base em comparações lado a lado das radiografias de punho e joelho de dois pontos no tempo, com pontuações mais altas indicando maior melhora na evidência radiográfica de raquitismo. Um escore RGI-C de +2,0 foi definido como evidência radiográfica de reversão substancial.

No Estudo 1, a média da linha de base (DP) do total de RSS foi de 3,2 (0,98) no grupo CRYSVITA e 3,2 (1,14) no grupo de controle ativo. Após 40 semanas de tratamento com CRYSVITA, o RSS total médio diminuiu de 3,2 para 1,1 (0,72) e de 3,2 para 2,5 (1,09) no grupo de controle ativo. A pontuação média global do LS (SE) no RGI-C foi de +1,9 (0,11) no grupo CRYSVITA e de +0,8 (0,11) no grupo de controle ativo na semana 40 (consulte a Tabela 7). Na semana 40, 21 dos 29 pacientes no grupo CRYSVITA e 2 dos 32 pacientes no braço de controle ativo alcançaram uma pontuação global no RGI-C \geq +2,0. Esses achados foram mantidos na semana 64, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Resposta ao raquitismo em crianças de 1 a 12 anos que recebem CRYSVITA a cada duas semanas no Estudo 1

| Desfecho Ponto no Tempo | CRYSVITA a cada duas semanas (N=29) | Controle Ativo (N=32) |
|---|---|--------------------------|
| Pontuação total da RSS | | |
| Média na linha de base (DP) | 3.2 (0.98) | 3.2 (1.14) |
| Alteração média dos MQ na linha de base na pontuação total (redução indica melhora) com IC de 95% | | |
| Semana 40 | -2.0 (-2.33, -1.75) | -0.7 (-0.98, -0.43) |
| Semana 64 | -2.2 (-2.46, -2.00) | -1.0 (-1.31, -0.72) |
| Pontuação global da RGI-C | | |
| Média dos MQ da pontuação ^a (positiva indica recuperação) com IC de 95% | | |
| Semana 40 | +1.9 (+1.70, +2.14) | +0.8 (+0.56, +0.99) |
| Semana 64 | +2.06 (+1.91, +2.20) | +1.03 (+0.77, +1.30) |

a) As estimativas das médias e de 95% do IC (Intervalo de Confiança) para a semana 40 são de um modelo ANCOVA, que contabiliza o grupo de tratamento, o RSS de base e o fator de estratificação de idade de base; as estimativas para a semana 64 são de um modelo de equação de estimativa generalizada (GEE) que contabiliza o grupo de tratamento, visita, interação tratamento por visita, RSS da linha de base e fator de estratificação da idade da linha de base.

b) RGI-C na semana 40 é o principal objetivo do Estudo 1.

Anormalidades esqueléticas de membros inferiores

No Estudo 1, as anormalidades esqueléticas dos membros inferiores foram avaliadas pelo RGI-C em radiografias de ossos longos. Na semana 64, o grupo CRYSVITA manteve uma melhora maior em comparação com o grupo controle ativo (LS média [SE]: +1,25 [0,17] versus +0,29 [0,12]; diferença de +0,97 (IC95%: +0,57, +1,37, Modelo GEE)).

Atividade sérica da fosfatase alcalina

Para o estudo 1, a atividade sérica média total da fosfatase alcalina (DP) diminuiu de 511 (125) na linha de base para 337 (86) U/L no grupo CRYSVITA (variação média: -33%) e de 523 (154) na linha de base para 495 (182) U/L no grupo de controle ativo (variação média: -5%) na semana 64.

Crescimento

No Estudo 1, o tratamento com CRYSVITA por 64 semanas aumentou o escore Z da altura média em pé (DP) de -2,32 (1,17) na linha de base para -2,11 (1,11) na Semana 64 (alteração média da LS (SE) de +0,17 (0,07)). No grupo controle ativo, o escore Z da altura média (DP) aumentou de -2,05 (0,87) na linha de base para -2,03 (0,83) na semana 64 (alteração média da LS (SE) de +0,02 (0,04)). A diferença entre os grupos de tratamento na semana 64 foi de +0,14 (IC 95%: 0,00, +0,29).

O Estudo 2 (UX023-CL201) é um estudo randomizado e aberto em 52 pacientes pré-púberes com XLH, de 5 a 12 anos, que compararam o tratamento com CRYSVITA administrado a cada 2 semanas versus a cada 4 semanas. Após uma fase inicial de titulação da dose de 16 semanas, os pacientes completaram 48 semanas de tratamento com CRYSVITA a cada 2 semanas. Todos os 52 pacientes completaram pelo menos 64 semanas de estudo; nenhum paciente descontinuou. A dose de burosumabe foi ajustada para atingir uma concentração sérica de fósforo em jejum de 3,5 a 5,0 mg/dL, com base no nível de fósforo em jejum no dia da administração. Vinte e seis de 52 pacientes receberam CRYSVITA a cada duas semanas até uma dose máxima de 2 mg / kg. A dose média foi de 0,73 mg / kg (intervalo: 0,3, 1,5) na semana 16, 0,98 mg / kg (intervalo: 0,4, 2,0) na semana 40 e 1,04 mg / kg (intervalo: 0,4, 2,0) na semana 60. Os 26 pacientes restantes receberam CRYSVITA a cada quatro semanas. No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 8,5 anos e 46% eram do sexo masculino. Noventa e seis por cento haviam recebido fosfato oral e análogos ativos de vitamina D por um período médio (DP) de 7 (2,4) anos. Fosfato oral e análogos ativos da vitamina D foram descontinuados antes da inscrição no estudo. Noventa e quatro por cento dos pacientes tinham evidências radiográficas de raquitismo no início do estudo.

O Estudo 3 (UX023-CL205) é um estudo aberto de 64 semanas em 13 pacientes pediátricos com XLH, de 1 a 4 anos de idade. Os pacientes receberam CRYSVITA na dose de 0,8 mg/kg a cada duas semanas, com 3 pacientes recebendo doses de até 1,2 mg/kg com base nas medições séricas de fósforo. Todos os pacientes completaram pelo menos 40 semanas de estudo; nenhum paciente descontinuou. No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 2,9 anos e 69% eram do sexo masculino. Todos os pacientes tinham evidência radiográfica de raquitismo na linha de base e 12 pacientes receberam fosfato oral e análogos ativos de vitamina D por um período médio (DP) de 16,7 (14,4) meses. Fosfato oral e análogos ativos da vitamina D foram descontinuados antes da inscrição no estudo.

Fósforo sérico

No estudo 2, o CRYSVITA aumentou os níveis médios de fósforo no soro (DP) de 2,4 (0,40) no início do estudo para 3,3 (0,40) e 3,4 (0,45) mg/dL nas semanas 40 e 64, nos pacientes que receberam CRYSVITA a cada 2 semanas. A proporção da taxa de reabsorção máxima tubular renal de fosfato para a taxa de filtração glomerular (TmP/TFG) aumentou nesses pacientes da média (DP) de 2,2 (0,49) na linha de base para 3,3 (0,60) e 3,4 (0,53) mg / dL na semana 40 e semana 64.

No estudo 3, o CRYSVITA aumentou os níveis séricos médios de fósforo (DP) de 2,5 (0,28) mg/dL no início do estudo para 3,5 (0,49) mg/ dL na semana 40.

Avaliação radiográfica de raquitismo

No Estudo 2, a pontuação total média da linha de base (DP) do RSS foi de 1,9 (1,17) nos pacientes que receberam CRYSVITA a cada duas semanas. Após 40 semanas de tratamento com CRYSVITA, o RSS total médio diminuiu de 1,9 para 0,8 (ver Tabela 8). Após 40 semanas de tratamento com CRYSVITA, a pontuação média global do RGI-C foi de +1,7 nos pacientes que receberam CRYSVITA a cada duas semanas. Dezoito dos 26 pacientes

atingiram uma pontuação no RGI-C $\geq +2,0$. Esses achados foram mantidos na semana 64, como mostrado na Tabela 8.

No Estudo 3, o RSS médio total da linha de base (DP) foi de 2,9 (1,37) em 13 pacientes. Após 40 semanas de tratamento com CRYSVITA, a RSS total média diminuiu de 2,9 para 1,2 e a pontuação média global (SE) RGI-C foi de +2,3 (0,08) (consulte a Tabela 8). Todos os 13 pacientes alcançaram uma pontuação global no RGI-C $\geq +2,0$.

Tabela 2: Resposta ao raquitismo em crianças de 1 a 12 anos que recebem CRYSVITA a cada duas semanas nos Estudos 2 e 3

| Desfecho Ponto no Tempo | CRYSVITA a cada duas semanas | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| | Estudo 2 ^a (N=26) | Estudo 2 ^b (N=13) |
| Pontuação total da RSS | | |
| Média na linha de base (DP) | 1.9 (1.17) | 2.9 (1.37) |
| Alteração média dos MQ na linha de base da pontuação total (redução indica melhora) com IC de 95% | | |
| Semana 40 | -1.1 (-1.28, -0.85) | -1.7 (-2.03, -1.44) |
| Semana 64 | -1.0 (-1.2, -0.79) | |
| Pontuação global da RGI-C | | |
| Média dos MQ da pontuação ^a (positiva indica recuperação) com IC de 95% | | |
| Semana 40 | +1.7 (+1.48, +1.84) | +2.3 (+2.16, +2.51) |
| Semana 64 | +1.6 (+1.34, +1.78) | |

- a) As estimativas das médias e 95% do IC (Intervalo de Confiança) são de um modelo de equação de estimativa generalizada (GEE) que contabiliza grupo de tratamento, visita, grupo de tratamento por visita, RSS de linha de base para o estudo 2. b) RGI-C na semana 40 é o principal objetivo do Estudo 1
- b) As estimativas das médias e 95% do IC para a semana 40 são de um modelo ANCOVA, contabilizando a idade e o RSS de linha de base do estudo 3.

Anormalidades esqueléticas de membros inferiores

No estudo 3, a alteração média (EP) na deformidade dos membros inferiores, avaliada pelo RGI-C, usando radiografias em pé de ossos longos, foi de +1,3 (0,14) na semana 40.

Atividade sérica da fosfatase alcalina

No Estudo 2, a atividade sérica média da fosfatase alcalina total (DP) foi de 462 (110) U/L no início e diminuiu para 354 (73) U/L na semana 64 (-23%) nos pacientes que receberam CRYSVITA a cada 2 semanas.

Para o Estudo 3, a atividade sérica média da fosfatase alcalina total (DP) foi de 549 (194) U/L na linha de base e diminuiu para 335 (88) U/L na Semana 40 (alteração média: -36%).

Crescimento

No Estudo 2, o tratamento com CRYSVITA por 64 semanas aumentou o escore Z da altura média (DP) da -1,72 (1,03) na linha de base para -1,54 (1,13) nos pacientes que receberam CRYSVITA a cada duas semanas (alteração média do LS de +0,19 (IC 95%: 0,09 a 0,29)).

2.2 Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos

O Estudo 4 (UX023-CL303¹) é um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em 134 participantes adultos com XLH. O estudo compreende um período de 24 semanas de tratamento com CRYSVITA controlado por placebo, seguido de um período de 24 semanas de rótulo aberto no qual todos os pacientes receberam CRYSVITA. CRYSVITA foi administrado na dose de 1 mg/kg a cada quatro semanas. Na inclusão do estudo, a idade média dos participantes era de 40 anos (intervalo de 19 a 66 anos) e 35% eram do sexo masculino. A concentração média (DP) de fósforo sérico na avaliação inicial estava abaixo do limite inferior do normal, e foi de 1,98 (0,31) mg/dl. Não foram permitidos o uso de fósforo e análogos ativos da vitamina D via oral durante o estudo. Um dos 134 pacientes incluídos no estudo, paciente do grupo CRYSVITA, interrompeu o tratamento durante o período de tratamento controlado por placebo de 24 semanas e 7 pacientes descontinuaram o CRYSVITA durante o período de tratamento em rótulo aberto.

O Estudo 5 (UX023-CL304) é um estudo de 48 semanas, em caráter aberto e grupo único com catorze participantes adultos com XLH para avaliar os efeitos de CRYSVITA na melhora da osteomalácia, conforme determinado pela avaliação histológica e histomorfométrica de biópsias do osso da crista ilíaca. Os participantes receberam 1 mg/kg de CRYSVITA a cada quatro semanas. Na inclusão do estudo, a idade média dos participantes era de 40 anos (intervalo de 25 a 52 anos) e 43% eram do sexo masculino. Não foram permitidos fósforo e análogos ativos da vitamina D via oral durante o estudo.

Fósforo sérico

No estudo 4 (UX023-CL303), na avaliação inicial, a média (DP) do fósforo sérico foi de 1,9 (0,32) e 2,0 (0,30) mg/dl nos grupos placebo e CRYSVITA, respectivamente. Durante as primeiras 24 semanas de tratamento, a média (DP) de fósforo sérico nos pontos intermediários de intervalos de dose (2 semanas pós-dose) foi de 2,1 (0,30) e 3,2 (0,53) mg/dl nos grupos placebo e CRYSVITA, e a média (DP) de fósforo sérico nos fins de intervalos de dose foi de 2,1 (0,30) e 2,7 (0,45) mg/dl nos grupos placebo e CRYSVITA.

Um total de 94% de pacientes tratados com CRYSVITA atingiram um nível de fósforo sérico acima do LIN [limite inferior da normalidade] comparado com 8% no grupo placebo durante a semana 24 (Tabela 3).

Tabela 3: Proporção de pacientes adultos que atingem a média dos níveis de fósforo sérico acima do LIN no ponto intermediário do intervalo de dose no período de 24 semanas controlado por placebo do estudo 4 (UX023-CL303)

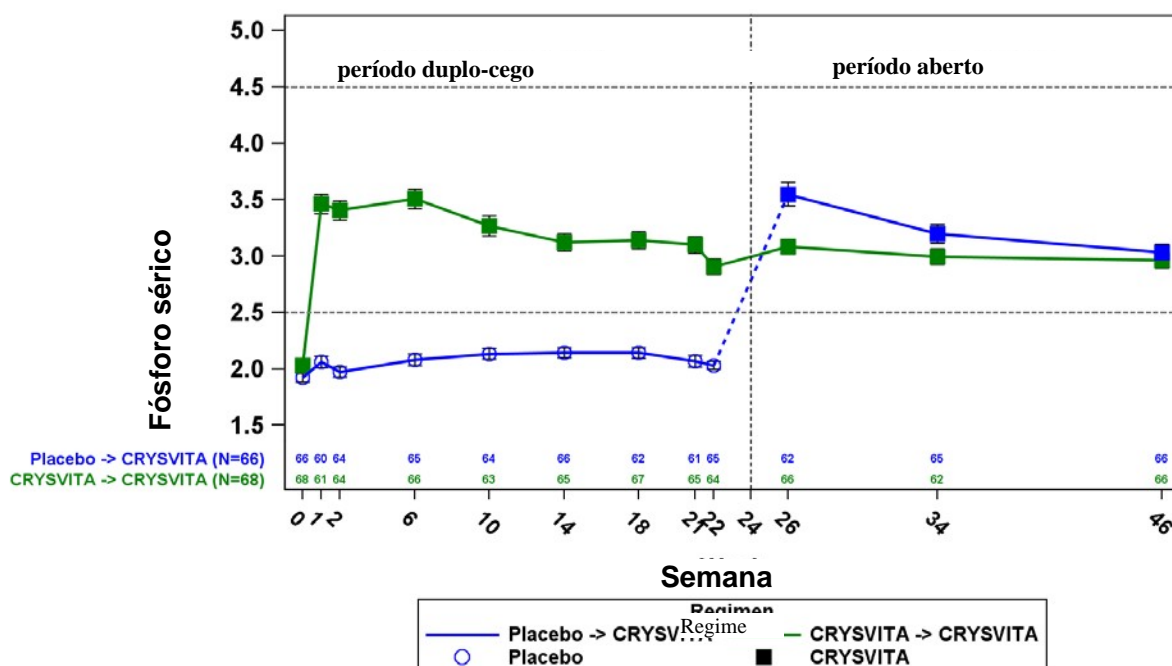
| | Placebo (N = 66) | CRYSVITA (N = 68) |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| Média de fósforo sérico atingida > LIN nos pontos intermediários dos intervalos de dose até a semana 24 – (%) | 5 (8%) | 64 (94%) |
| IC de 95% | (3,3, 16,5) | (85,8, 97,7) |
| valor-p ^a | | < 0,0001 |

Os ICs de 95% são calculados usando o método de pontuação de Wilson.

^a O valor-p é do teste de CMH [Cochran-Mantel-Haenszel] para associação entre alcançar o desfecho primário e o grupo de tratamento, ajustados para a estratificação na randomização.

Durante o período de tratamento aberto, os níveis atingidos de fósforo sérico foram mantidos durante a continuação da terapia com CRYSVITA, sem evidência de perda de efeito até a Semana 48. (Figura 2).

Figura 2: Concentrações máximas médias (\pm EP) de fósforo sérico (mg/dl) no estudo 4 (UX023-CL303)



Na avaliação inicial, a média (DP) da TmP/TFG foi de 1,6 (0,37) e 1,7 (0,40) mg/dl nos grupos placebo e CRYSVITA, respectivamente. Na semana 22 (ponto intermediário de um intervalo de dose), a média (DP) de TmP/TFG foi de 1,7 (0,37) e 2,7 (0,75) mg/dl nos grupos placebo e CRYSVITA. Na semana 24 (fim de um intervalo de dose), a média (DP) de TmP/TFG foi de 1,7 (0,42) e 2,2 (0,48) mg/dl nos grupos placebo e CRYSVITA. Durante o período de tratamento em aberto, o TmP/TFG atingido se manteve estável durante a continuação da terapia com CRYSVITA, sem evidência de perda de efeito até a Semana 48.

Dor associada à XLH

O estudo 4 (UX023-CL303) investigou o CRYSVITA para o controle da dor associada à XLH. A dor foi mensurada através do questionário BPI [Brief Pain Inventory (inventário breve de dor)]. As pontuações no BPI variam de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Após as primeiras 24 semanas, a média (DP) das pontuações de pior dor diminuíram de 6,5 (1,43) para 6,1 (2,01) no grupo placebo e de 6,8 (1,31) para 5,8 (1,92) no grupo CRYSVITA (Tabela 4). Na semana 48, a média (DP) das pontuações de pior dor diminuíram da avaliação inicial para 4,9 (2,13) nos pacientes que passaram do placebo, a média dos MQ (EP) diminuiu de 1,53 (0,23) ($p < 0,0001$) na avaliação inicial para 5,6 (1,9) no grupo do CRYSVITA inicial, uma média dos MQ (EP) diminuiu de 1,09 (0,22) ($p < 0,0001$).

Tabela 4: Alterações na dor associada à XLH com CRYSVITA no estudo 4 (UX023-CL303) na semana 24

| | | Placebo (N = 66) | CRYSVITA (N = 68) |
|---|---|-----------------------------|---|
| Alteração na pontuação de pior dor^a | Média (DP) da avaliação inicial | 6,54 (1,433) | 6,81 (1,308) |
| | Média (DP) da semana 24 ^b | 6,09 (2,013) | 5,82 (1,916) |
| | Alteração da média dos MQ (EP) | -0,32 (0,222) | -0,79 (0,211) |
| | Diferença da média dos MQ (EP) ^c | | -0,46 (0,275) Valor-p: 0,0919 |

a As estimativas das médias dos MQ e valores-p são da contagem do modelo de equação de estimativa generalizado para o valor da avaliação inicial, região, visitas e tratamento, e sua interação

b n = 65 placebo, 67 CRYSVITA

c Diferença de CRYSVITA-placebo

Rigidez associada à XLH e função física

O estudo 4 (UX023-CL303) investigou o CRYSVITA para o controle de rigidez associada à XLH e função física, medida pelo Índice de WOMAC [Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (Osteoartrite das Universidades do Oeste de Ontário e McMaster)]. As pontuações de cada domínio do índice estão normalizadas em variam de 0 a 100, com uma pontuação maior indicando funcionamento pior. Na semana 24, a média (DP) da pontuação de rigidez de WOMAC diminuiu de 61,4 (20,77) para 60,4 (21,83) no grupo placebo e de 64,7 (20,25) para 53,7 (20,76) no grupo CRYSVITA (Tabela 5). Na semana 48, a média (DP) da pontuação de rigidez de WOMAC diminuiu da avaliação inicial para 44,7 (22,47) nos pacientes que passaram do placebo, uma diminuição de 15,3 (3,54) ($p < 0,0001$), e para 45,3 (21,90) no grupo do CRYSVITA inicial, uma diminuição de 16,03 (3,32), ($p < 0,0001$). Na semana 24, a média (DP) da pontuação de função física de WOMAC diminuiu de 43,9 (19,94) para 42,65 (22,76) no grupo placebo, e de 50,8 (19,66) para 43,4 (19,5) no grupo CRYSVITA ($p = 0,0478$) (Tabela 5). Na semana 48, a média (DP) da pontuação de rigidez de WOMAC diminuiu da avaliação inicial para 34,74 (22,62) nos pacientes que passaram do placebo, uma diminuição de 6,4 (2,85) ($p = 0,026$) e para 38,4 (18,61) no grupo do CRYSVITA inicial, uma diminuição de 7,76 (2,15), ($p = 0,0003$).

Tabela 5: Alterações na rigidez e função física com CRYSVITA no estudo 4 na semana 24

| | | Placebo (N = 66) | CRYSVITA (N = 68) |
|--|---|-----------------------------|--|
| Alteração na pontuação de rigidez^a | Média (DP) da avaliação inicial | 61,36 (20,770) | 64,71 (20,253) |
| | Média (DP) da semana 24 ^b | 60,38 (21,827) | 53,73 (20,759) |
| | Alteração da média dos MQ (EP) | 0,46 (3,139) | -7,85 (3,034) |
| | Diferença da média dos MQ (EP) ^c | | -8,31 (3,251) Valor-p: 0,0106 ^e |
| Alteração na pontuação da função física^a | Média (DP) da avaliação inicial | 43,89 (19,938) | 50,79 (19,660) |
| | Média (DP) da semana 24 ^d | 42,65 (22,760) | 43,43 (19,507) |
| | Alteração da média dos MQ (EP) ^b | -1,79 (2,722) | -3,11 (2,553) |
| | Diferença da média dos MQ (EP) ^c | | -4,90 (2,479) Valor-p: 0,0478 |

a As estimativas das médias dos MQ e valores-p são da contagem do modelo de equação de estimativa generalizado para o valor da avaliação inicial, estratificações de randomização, região, visitas, tratamento e sua interação

b n = 65 placebo, 67 CRYSVITA

c Diferença de CRYSVITA-placebo

d n = 65 placebo, 66 CRYSVITA

e O valor-p é estatisticamente significativo após o ajuste de multiplicidade (método de Hochberg)

Avaliação radiográfica da osteomalácia

No estudo 4 (UX023-CL303), uma análise esquelética foi conduzida na avaliação inicial para identificar fraturas e pseudofraturas relacionadas à osteomalácia. Fraturas relacionadas à osteomalácia são definidas como radiolucências atraumáticas que se estendem pelos dois córtices do osso e pseudofraturas são definidas como radiolucências atraumáticas que estendem por um córtex. Na avaliação inicial, 52% dos pacientes tiveram fraturas ativas (não cicatrizadas) (12%) ou pseudofraturas ativas (47%). Fraturas ativas e pseudofraturas foram predominantemente localizadas no fêmur, tibia/fíbula e metatarsos do pé. A avaliação dos locais dessas fraturas/pseudofraturas ativas na semana 24 demonstrou uma taxa maior de cicatrização completa no grupo CRYSVITA comparado ao placebo, como mostrado na Tabela 6. Durante o período de tratamento duplo-cego, controlado por placebo, até a Semana 24, um total de 6 novas fraturas ou pseudo-fraturas apareceram em 68 pacientes que receberam CRYSVITA, em comparação com 8 novas anormalidades em 66 pacientes que receberam placebo (consulte a Tabela 10).

Tabela 6: Comparação consolidação de fraturas com CRYSVITA vs Placebo no Estudo 4 Período Duplo-cego

| | Fraturas Ativas | | Pseudofraturas Ativas | | Fraturas Totais | |
|--|------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| | Placebo n (%) | CRYSVITA n (%) | Placebo n (%) | CRYSVITA n (%) | Placebo n (%) | CRYSVITA n (%) |
| Número de fraturas na linha de base | 13 | 14 | 78 | 51 | 91 | 65 |
| Curadas na Semana 24 | 0 (0%) | 7 (50%) | 7 (9%) | 21 (41%) | 7 (8%) | 28 (43%) |

Durante o período de tratamento aberto, os pacientes que continuaram recebendo CRYSVITA mostraram cicatrização contínua de fraturas na semana 48 [fraturas ativas (n = 8, 57%), pseudofraturas ativas (n = 33, 65%)]. No grupo 'placebo to CRYSVITA', a cicatrização de fraturas na semana 48 foi observada para fraturas ativas (n = 6, 46%) e pseudofraturas ativas (n = 26, 33%).

Resultados relatados pelo paciente

O estudo 4 avaliou os sintomas relacionados ao XLH relatados pelo paciente (dor, rigidez articular e função física).

Às 24 semanas, o braço CRYSVITA mostrou uma melhora média em relação à linha de base (-7,9) em comparação com o braço placebo (+0,3) no escore de gravidade da rigidez (faixa de 0 a 100; escores mais baixos refletem a melhora dos sintomas).

Na semana 24, não foi demonstrada diferença significativa entre CRYSVITA e placebo na intensidade da dor relatada pelo paciente ou no escore da função física.

Histomorfometria óssea

No estudo 5 (UX023-CL304), após 48 semanas de tratamento, a reversão da osteomalácia foi observada em dez pacientes como demonstrado pelas diminuições no OV/BV [Osteoid volume/Bone volume (volume osteóide/volume ósseo)] de uma pontuação média (DP) de 26,1% (12,4) na avaliação inicial para 11,2% (6,5), uma redução de 57%. A O.Th [osteoid thickness (espessura osteóide)] diminuiu em onze pacientes de uma média (DP) de 17,2 (4,1) micrômetros para 11,6 (3,1) micrômetros, uma redução de 33%. O MLt [mineralization lag time (tempo de atraso da mineralização)] diminuiu em 6 pacientes de uma média (DP) de 594 (675) para 156 (77) dias, uma redução de 74%.

2.3 Osteomalácia Induzida por Tumor (TIO)

O CRYSVITA foi avaliado em dois estudos que incluíram um total de 27 pacientes com TIO.

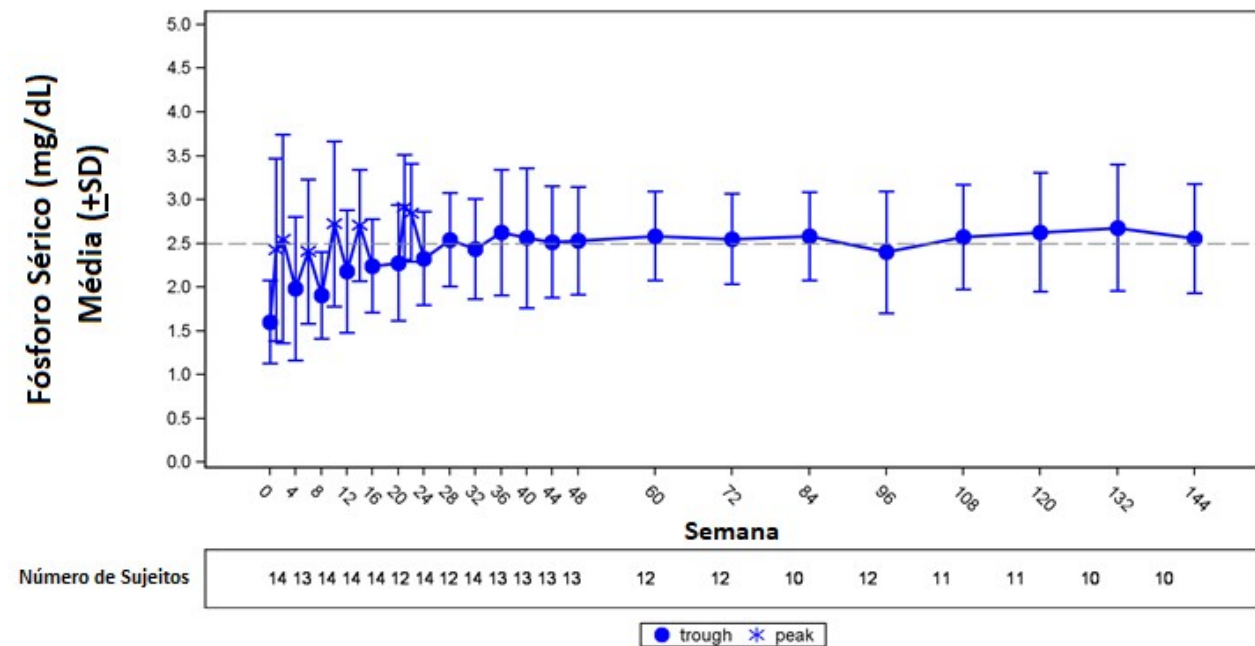
O Estudo 6 (UX023T-CL201) foi um estudo aberto de braço único. No Estudo 6, 14 pacientes adultos com diagnóstico confirmado de hipofosfatemia relacionada ao FGF23, produzido por um tumor subjacente que não era passível de excisão cirúrgica ou não pôde ser localizado, foram incluídos. Fosfato oral e análogos ativos da vitamina D foram descontinuados duas semanas antes da inscrição no estudo. Os pacientes receberam CRYSVITA com uma dose inicial de 0,3 mg/kg, baseada no peso, que foi titulada ao longo de um período de titulação de 16 semanas. A dose média foi de 0,83 mg/kg na semana 20, 0,87 mg/kg na semana 48, 0,77 mg/kg na semana 96 e 0,71 mg/kg na semana 144. Dos 14 pacientes com TIO incluídos no estudo 6, oito eram do sexo masculino e a idade variou de 33 a 68 anos (mediana de 59,5 anos).

O Estudo 7 (KRN23-002) é um estudo aberto de braço único. No estudo 7, 13 pacientes adultos com diagnóstico confirmado de TIO receberam CRYSVITA. Fosfato oral e análogos ativos da vitamina D foram descontinuados duas semanas antes da inscrição no estudo. Os pacientes receberam CRYSVITA com uma dose inicial de 0,3 mg/kg, baseada no peso, que foi titulada durante um período de titulação de 16 semanas. A dose média (DP) foi de 0,91 (0,59) mg/kg na semana 48 e de 0,96 (0,70) mg/kg na semana 88. Dos 13 pacientes com TIO que receberam tratamento no estudo 7, seis eram do sexo masculino e a idade variou de 41 a 73 anos (mediana 58,0 anos).

Fósforo sérico

No Estudo 6, o CRYSVITA aumentou a média dos níveis de fósforo no soro (DP) de 1,60 (0,47) mg/dL na linha de base para 2,64 (0,76) mg/dL, na média dos pontos médios dos intervalos entre as doses até a Semana 24 com 50% dos pacientes (7/14) atingindo um nível médio de fósforo sérico acima do LLN, na média dos intervalos médios de doses até a Semana 24. O aumento nas concentrações médias de fósforo no soro foi mantido próximo ou acima do LLN até a Semana 144 (Figura 3). A proporção da taxa de reabsorção máxima tubular renal de fosfato para a taxa de filtração glomerular (TmP / TFG) aumentou nesses pacientes de uma média (DP) de 1,12 (0,54) mg/dL no início do estudo para 2,12 (0,64) mg/dL, 2,11 (0,37) mg/dL e 2,18 (0,669) mg/dL nas semanas 48, 72 e 144, respectivamente.

Figura 3: Concentração sérica de fósforo e alteração da linha de base (mg / dL)



No Estudo 7, o CRYSVITA aumentou os níveis médios de fósforo no soro (DP) de 1,62 (0,49) mg/dL na linha de base para 2,63 (0,87) mg/dL, na média dos pontos médios dos intervalos entre as doses até a Semana 24, com 69% por cento dos pacientes (9/13) atingindo um nível médio de fósforo sérico acima do LLN, na média dos intervalos médios das doses até a Semana 24. As concentrações médias de fósforo sérico foram mantidas acima do LLN até a Semana 88. A capacidade reabsortiva do fosfato renal, avaliada por TmP/GFR, aumentou de uma média (DP) de 1,15 (0,43) mg/dL na linha de base para 2,30 (0,71) mg/dL, 2,30 mg/dL (0,484) mg/dL, 2,29 (0,50) mg/dL na semana 24, semana 48 e semana 72, respectivamente.

Histomorfometria Óssea

No Estudo 6, a cicatrização da osteomalácia foi observada em nove dos 11 pacientes com biópsias ósseas realizadas antes do início do tratamento com CRYSVITA e após 48 semanas de tratamento. Nesses 11 pacientes, a OV/BV diminuiu de uma pontuação média (DP) de 17,6% (19,5) no início do estudo para 12,1% (15,4), uma mudança de -31,3%. A O.Th caiu de uma média (DP) de 16,5 (12,0) micrômetros para 11,3 (9,2) micrômetros, uma variação de -31,5%. O MLt declinou em 3 pacientes, de uma média (DP) de 667 (414) dias para 331 (396) dias, uma variação de -50,4%.

No Estudo 7, três pacientes realizaram biópsias ósseas antes do início do tratamento com CRYSVITA e após 48 semanas de tratamento, e os resultados foram consistentes com os observados no Estudo 6.

Fraturas e pseudo-fraturas

No Estudo 6, foram realizadas varreduras ósseas de corpo inteiro marcadas com ^{99m}tecnécio na linha de base em todos os 14 pacientes para identificar e avaliar alterações nas fraturas e pseudo-fraturas relacionadas à osteomalácia. As varreduras ósseas permitem a avaliação de locais com aumento da renovação óssea, como fraturas e pseudo-fraturas relacionadas à osteomalácia, que são áreas de maior captação de rastreadores na varredura óssea. No início do estudo, 100% dos pacientes apresentavam fraturas ativas e 64% dos pacientes apresentavam pseudo-fraturas ativas. As varreduras ósseas iniciais detectaram um total de 249 fraturas ativas não traumáticas (incluindo 48 pseudo-fraturas). O número de fraturas e pseudo-fraturas ativas consolidadas e parcialmente consolidadas aumentou da semana 48 à semana 144, e o número de novas fraturas que foram identificadas durante esse período diminuiu conforme mostrado na Tabela 7.

Table 7: Cura por fratura/pseudo-fratura no estudo 6, com base em exames ósseos de corpo inteiro

| | Fraturas/pseudo-fraturas totalmente cicatrizadas | Fraturas/pseudo-fraturas parcialmente cicatrizadas | Novas Fraturas/pseudo-fraturas |
|------------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| Semana 48 n = 13 | 18 (7.2%) | 64 (25.7%) | 17 |
| Semana 96 n = 12 | 68 (27.3%) | 56 (22.5%) | 3 |
| Semana 144 n = 10 | 81 (32.5%) | 32 (12.9%) | 3 |

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X é causada pelo excesso do FGF23 [fibroblast growth factor 23 (fator 23 de crescimento de fibroblastos)] que suprime a reabsorção tubular renal de fosfato e a produção renal da 1,25 di-hidroxi-vitamina D. O burosumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga e inibe a atividade biológica da FGF23, restaurando a reabsorção renal de fosfato e aumentando a concentração sérica da 1,25 di-hidroxi-vitamina D.

Propriedades farmacodinâmicas

Após a administração subcutânea de burosumabe em sujeitos com XLH, concentrações maiores de burosumabe foram associadas com maior aumento dos níveis séricos de fósforo. O aumento no fósforo sérico foi reversível e chegou próximo do valor basal com eliminação de burosumabe sistêmico.

A proporção entre TmP/TFG demonstrou aumentos dependentes da dose com relação ao valor basal.

A elevação do FGF23 total sérico foi observada após o início do tratamento com burosumabe, no entanto, a implicação clínica é desconhecida.

Propriedades farmacocinéticas

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram observados em pacientes com XLH submetidos à dose inicial recomendada e aprovada com base em um paciente de 70 kg, salvo de outro modo especificado. Com base na análise farmacocinética da população, as características farmacocinéticas do burosumabe foram semelhantes entre os pacientes com Hipofosfatemia ligada ao X e TIO.

O burosumabe exibiu farmacocinética linear após injeções subcutâneas no intervalo de dose de 0,1 a 1 mg/kg (0,08 a 0,8 vezes a dose máxima recomendada e aprovada com base em um paciente de 70 kg).

A média da concentração mínima em estado de equilíbrio dinâmico (\pm DP) de burosumabe foi de 5,8 (\pm 3,4) mcg/mL em pacientes adultos.

Absorção

Os valores médios de T_{máx} do burosumabe variaram de 8 a 11 dias.

Distribuição

O volume aparente de distribuição do burosumabe é de 8 L.

Eliminação

A depuração aparente é de 0,290 L/dia. A meia-vida do burosumabe é de aproximadamente 19 dias.

Metabolismo

Não foi definida a via metabólica exata do burosumabe. Espera-se que o burosumabe seja degradado em peptídeos e aminoácidos pequenos por meio de vias catabólicas.

Populações específicas

Não foi observada nenhuma diferença clínica significativa na farmacocinética do burosumabe com base em idade. O efeito de comprometimento renal ou hepático sobre a farmacocinética do burosumabe é desconhecido.

Pacientes pediátricos

A concentração mínima em estado de equilíbrio foi de 15,8 (\pm 9,4) mcg/mL em pacientes de 5 a 12 anos e 11,2 (\pm 4,6) mcg/mL em pacientes de 1 a 4 anos.

Potencial imunogênico

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, inclusive a sua metodologia, o manuseio das amostras, o momento da coleta das amostras, as medicações concomitantes, e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para burosumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou para outros produtos pode ser enganosa.

Em estudos clínicos de hipofosfatemia ligada ao X, foram detectados anticorpos antimedicação (AAM) preexistentes em até 10% dos pacientes. Não foram detectados AAM em pacientes anticorpo-negativos no início do tratamento. Entretanto, o ensaio usado para medir AAM está sujeito à interferência do burosumabe sérico, possivelmente resultando em uma subestimativa da incidência de formação de anticorpos. Devido à limitação das condições do ensaio, o possível impacto clínico dos anticorpos para o burosumabe não é conhecido.

Em um estudo clínico de TIO, 14% (2/14) dos pacientes adultos testaram positivo para AAM após receber CRYSVITA. Nenhum dos pacientes AAM positivos testou positivo para anticorpos neutralizantes. Em outro estudo clínico de TIO, nenhum dos 13 pacientes adultos testou positivo para AAM após receber CRYSVITA.

Toxicologia não clínica

Em modelos animais, a inibição de FGF23 pelo burosumabe aumentou o fósforo sérico e os níveis de 1,25 (OH)₂D e tiveram efeito sobre a mineralização óssea, metabolismo e *turnover*, consistente com o mecanismo de ação e a farmacologia do medicamento. Os efeitos ósseos incluíram alterações nos marcadores do metabolismo ósseo e aumentos na espessura e densidade do osso. O burosumabe não promoveu desenvolvimento ósseo anormal. Respostas farmacológicas exageradas em animais normais e sem XLH incluíram hiperfosfatemia, renovação óssea acelerada (e em alguns casos, hiperostose periosteal e um aumento na resistência óssea) e mineralização ectópica de vários tecidos e órgãos. Mineralização ectópica foi observada em doses de burosumabe que resultaram em níveis de fosfato sérico suprafisiológico maiores do que aproximadamente 8 mg/dl em animais normais sem XLH. Em um estudo em camundongos *Hyp* WT [wild type (tipo selvagem)] e hipofosfatêmicos *Hyp*, um modelo murino de XLH, a mineralização ectópica foi marcadamente menor em camundongos *Hyp*.

Em estudos toxicológicos de doses repetidas de até 40 semanas de duração em macacos cinomolgos, a mineralização dos testículos/túbulos seminíferos foi observada em macacos machos; porém, nenhuma alteração foi observada na análise do sêmen. Nenhum efeito adverso nos órgãos reprodutivos de fêmeas foi observado nesses estudos

4. CONTRAINDICAÇÕES

CRYSVITA está contraindicado nas seguintes situações:

- Em uso concomitante com fosfato oral e/ou análogos ativos da vitamina D (por exemplo, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, calcifediol), devido ao risco de hiperfosfatemia;
- Quando o fósforo sérico está dentro ou acima da faixa normal para a idade;
- Em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal, porque essas condições estão associadas a um metabolismo mineral anormal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade (ex.: erupção cutânea, urticária) em pacientes tratados com CRYSVITA. Suspenda o uso de CRYSVITA se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade e inicie tratamento médico apropriado (*consulte 9. Reações adversas*).

Hiperfosfatemia e risco de nefrocalcinose

Aumentos no fósforo sérico acima do limite superior da normalidade podem ser associados com maior risco de nefrocalcinose. Para pacientes que já estão usando CRYSVITA, pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo de um paciente [*consulte seção 8. Posologia e modo de usar*]

Mineralização ectópica

Foi observada mineralização ectópica, conforme manifestada por nefrocalcinose, em pacientes com XLH tratados com fósforo oral e com análogos da vitamina D; estes medicamentos devem ser descontinuados, pelo menos, 1 semana antes de se iniciar o tratamento com CRYSVITA (ver *seção 8. Posologia e modo de usar*). Recomenda-se a monitorização de sinais e sintomas de nefrocalcinose, p. ex., por ecografia renal, no início do tratamento e a cada 6 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento, e daí em diante, anualmente. Recomenda-se a monitorização da fosfatase alcalina, cálcio, PTH (hormônio paratiróide) e creatinina no plasma, a cada 6 meses (a cada 3 meses para crianças com 1-2 anos de idade) ou conforme indicado. Sugere-se a monitorização do cálcio e fosfato na urina a cada 3 meses.

Hiperfosfatemia

Deve monitorizar-se o nível de fosfato sérico em jejum do paciente 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 *seção 8. Posologia e modo de usar*). Aconselha-se a determinação periódica do fosfato sérico pós-prandial".

Reações no local da injeção

A administração de CRYSVITA pode causar reações no local da injeção. Suspenda o uso de CRYSVITA se ocorrerem reações graves no local da injeção e administre tratamento médico apropriado [*consulte Reações adversas*].

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e o uso de máquinas

É possível que o CRYSVITA cause tontura e afete a capacidade de andar de bicicleta, usar qualquer ferramenta ou máquina ou dirigir. Se achar que foi afetado, não ande de bicicleta, não use nenhuma ferramenta ou máquina ou dirija e fale com o seu médico.

Carcinogênese, mutagênese, insuficiência na fertilidade

Estudos de genotoxicidade e de carcinogenicidade não foram realizados com o burosumabe.

Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito do burosumabe na fertilidade. No estudo toxicológico reprodutivo e de desenvolvimento realizado em macacas cinomolgas grávidas, mineralização moderada da placenta foi observada em animais grávidos que receberam 30 mg/kg e burosumabe, e ocorreu em animais com pico de concentração de fosfato sérico maior do que aproximadamente 8 mg/dl. Um aumento da perda fetal, redução do período de gestação, e/ou uma incidência aumentada de partos prematuros foram observados em macacas grávidas nas doses $\geq 0,3$ mg/kg, que corresponderam às exposições ao burosumabe que são $\geq 0,875$ vezes (baseado na AUC [area-under-the-curve (área sob a curva)] que os níveis clínicos antecipados. O burosumabe foi

detectado no soro de fetos, indicando que o mesmo foi transportado através da placenta para os fetos. Não houve evidências de efeitos teratogênicos. Mineralização ectópica não foi observada em fetos ou filhotes. O burosumabe não afetou o crescimento pré e pós-natal, incluindo a capacidade de sobrevivência dos filhotes.

Populações especiais

Gravidez

Resumo dos riscos

Não há dados disponíveis sobre o uso de CRYSVITA em gestantes para determinar o risco de desfecho adverso no desenvolvimento do feto associado ao medicamento. No útero, a exposição a burosumabe em fêmeas de macacos cinomolgos não resultou em efeitos teratogênicos. Foram observados efeitos adversos como perda fetal tardia e nascimento prematuro em fêmeas prenhes de macaco cinomolgo, entretanto, é improvável que esses efeitos indiquem risco clínico, pois eles ocorreram com uma exposição ao medicamento, por AUC, 64 vezes mais elevada do que a exposição humana de 1 mg/kg a cada 4 semanas, em macacas que não tinham XLH, e foram acompanhados de hiperfosfatemia materna e mineralização placentária (*consulte Dados*). A concentração de fósforo sérico deve ser monitorada durante toda a gestação [*consulte 8. Posologia e modo de usar*]. Em caso de gravidez, ligue para 0800 770 44 81, o número destinado à comunicação de Eventos Adversos da Ultragenyx. O risco *a priori* de defeitos congênicos importantes e de aborto para a população indicada é desconhecido; entretanto, o risco *a priori* estimado de defeitos congênicos importantes na população geral dos EUA é de 2% a 4%, e de aborto é de 15% a 20% das gravidezes clinicamente reconhecidas.

Dados em animais

Em um estudo de toxicidade reprodutiva em fêmeas de macacos cinomolgos sem XLH, o burosumabe foi administrado por via intravenosa uma vez a cada duas semanas do Dia 20 de gestação até o parto ou cesárea no Dia 133, que inclui o período de organogênese, em doses de 1, 7 e 64-vezes a exposição humana referente à dose para humano adulto de 1 mg/kg a cada 4 semanas. O tratamento não resultou em efeitos teratogênicos em fetos ou crias. Foram observados aumento de perda fetal tardia, redução do período de gestação e aumento de nascimentos prematuros com exposição 64 vezes maior que a exposição humana à dose para humanos adultos de 1 mg/kg a cada 4 semanas, concomitante com hiperfosfatemia e mineralização placentária. O burosumabe foi detectado no soro de fetos, indicando transporte através da placenta. Hiperfosfatemia, mas não mineralização ectópica, estava presente em fetos e crias de fêmeas com exposição 64 vezes a exposição humana referente a dose de 1 mg/kg a cada 4 semanas. O burosumabe não afetou o crescimento pré e pós-natal, inclusive a capacidade de sobrevivência das crias.

Lactação

Resumo dos riscos

Não há informações referentes à presença de burosumabe no leite humano, ou aos efeitos do burosumabe na produção de leite ou no lactente. A IgG materna está presente no leite materno. Entretanto, os efeitos da exposição gastrointestinal e da exposição sistêmica limitada ao burosumabe no lactente são desconhecidos. A falta de dados clínicos durante a lactação impede uma definição clara do risco do CRYSVITA para um bebê durante a lactação. Entretanto, os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica do CRYSVITA apresentada pela mãe e com quaisquer possíveis efeitos adversos desse medicamento ou da condição materna subjacente sobre o lactente.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do CRYSVITA foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 1 ano ou mais. A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com 1 ano ou mais de idade com XLH são baseadas em um

estudo de controle ativo de fase 3, aberto, [61 pacientes com idade entre 1 a 12 anos (Estudo 1)] e em dois estudos abertos [52 pacientes 5 aos 12 anos de idade (estudo 2) e 13 pacientes com 1 a 4 anos de idade (estudo 3)] avaliando fósforo sérico e achados radiográficos. A segurança e eficácia em pacientes acima de 1 ano e adolescentes são apoiadas por evidências dos estudos em pacientes pediátricos de 1 ano a menos de 13 anos de idade com modelagem e simulação adicionais de dados farmacocinéticos (PK) e farmacodinâmicos (PD) de adultos e crianças para informar a dose [ver seção **9.REAÇÕES ADVERSAS** e **2.RESULTADOS DE EFICÁCIA**].

A segurança e eficácia de CRYSVITA em pacientes pediátricos com Hipofosfatemia ligada ao X abaixo de 1 ano de idade não foram estabelecidas.

A segurança e a eficácia do CRYSVITA em pacientes pediátricos com TIO são apoiadas por evidências dos estudos em pacientes adultos com TIO, com modelagem e simulação adicionais com dados de PK e PD de pacientes adultos e pediátricos com hipofosfatemia ligada ao X, e pacientes adultos com TIO, para se determinar a dosagem.

Uso geriátrico

Os estudos clínicos do CRYSVITA não incluíram números suficientes de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se a resposta deles é diferente da de pacientes mais jovens. Experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças entre as respostas de pacientes idosos e mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser feita com cuidado, normalmente iniciando na extremidade mais baixa do intervalo de dose, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

Insuficiência renal

O efeito da insuficiência renal na farmacocinética do burosumabe é desconhecido. No entanto, a insuficiência renal pode induzir um metabolismo mineral anormal, o que aumentará as concentrações de fosfato mais do que o esperado apenas com CRYSVITA. Esse aumento pode resultar em hiperfosfatemia, que pode induzir a nefrocalcinose.

CRYSVITA está contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave, definida como:

- pacientes pediátricos com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 15 mL/min/1,73m² a 29 mL/min/1,73m² ou doença renal em estágio terminal (TFGe <15 mL/min/1,73m²)
- pacientes adultos com depuração da creatinina (CLcr) de 15 mL/min a 29 mL/min ou doença renal em estágio final (CLcr <15 mL/min).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES

Fosfato oral e análogos ativos de vitamina D

O uso concomitante de CRYSVITA com fosfato oral e/ou análogos ativos da vitamina D aumentará as concentrações de fosfato mais do que o esperado apenas com o CRYSVITA. Esse aumento pode resultar em hiperfosfatemia, que pode levar a nefrocalcinose.

O uso concomitante de CRYSVITA com fosfato oral e/ou análogos ativos da vitamina D é contraindicado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Não congelar.

Armazenar em geladeira (2°C – 8°C).

Não agitar o frasco.

Validade: 36 meses

CRYSVITA não contém conservantes. A solução estéril, límpida a levemente opalescente e incolora castanha clara-amarela e livre de partículas visíveis.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o medicamento em sua embalagem original

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Os frascos do CRYSVITA são para dose única. Descarte qualquer produto não usado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser administrado por um profissional da saúde.

Descontinue o fosfato oral e os análogos ativos da vitamina D (ex.: calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, calcifediol) uma semana antes do início do tratamento. A concentração de fósforo sérico em jejum deve estar abaixo do intervalo de referência para a idade.

Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única. Não agitar o frasco para injetáveis antes de utilizar. O CRYSVITA deve ser administrado utilizando técnica asséptica e seringas e agulhas para injeção descartáveis e estéreis

Modo de administração: Via subcutânea. O CRYSVITA deve ser injetado no braço, abdomen, nádega ou coxa. O volume máximo de medicamento por local de injeção é de 1,5 ml. Se for necessário mais de 1,5 ml num determinado dia de administração da dose, o volume total de medicamento deve ser dividido e administrado em dois locais de injeção diferentes. Os locais de injeção devem ser alternados e cuidadosamente monitorados para identificar sinais de potenciais reações

Posologia

Pacientes pediátricos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X

(a partir de 1 ano de idade e com menos de 18 anos de idade)

Para pacientes com peso inferior a 10 kg, o regime de dose inicial é de 1 mg/kg do peso corporal, arredondado para o 1 mg mais próximo, administrado a cada duas semanas.

Para pacientes com peso superior a 10 kg, o regime de dose inicial recomendado é de 0,8 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, administrado a cada duas semanas. A dose inicial mínima é de 10 mg até a dose máxima de 90 mg.

Após o início do tratamento com CRYSVITA, medir o fósforo sérico em jejum a cada 4 semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e, depois, conforme adequado. Se o fósforo sérico estiver dentro do limite inferior

do intervalo de referência para a idade, continuar o tratamento com a mesma dose. Seguir o cronograma de ajuste da dose abaixo para manter o fósforo sérico dentro do intervalo de referência para a idade.

Ajustes da dose

Reavaliar o nível de fósforo sérico em jejum 4 semanas após o ajuste da dose.

Não ajustar a dose de CRYSVITA com frequência maior que uma vez a cada 4 semanas.

Aumento da dose: Para pacientes que pesam menos de 10 kg, se o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência para a idade, a dose pode ser aumentada para 1,5 mg/kg, arredondada para o 1 mg mais próximo, administrada a cada duas semanas. Se forem necessários aumentos adicionais da dose, a dose pode ser aumentada para a dose máxima de 2 mg/kg, arredondada para o 1 mg mais próximo, administrada a cada duas semanas. Para pacientes que pesam mais de 10 kg, se o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência para a idade, a dose pode ser aumentada por etapas até aproximadamente 2 mg/kg, administrado a cada duas semanas (dose máxima de 90 mg), de acordo com o cronograma de administração de dose Tabela 7).

Tabela 7: Cronograma de dose pediátrica para aumento de dose em etapas para pacientes que pesam mais de 10 kg

| Peso corporal (kg) | Dose de início (mg) | Primeiro aumento de dose (mg) | Segundo aumento de dose (mg) |
|--------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 10 - 14 | 10 | 15 | 20 |
| 15 - 18 | 10 | 20 | 30 |
| 19 - 31 | 20 | 30 | 40 |
| 32 - 43 | 30 | 40 | 60 |
| 44 - 56 | 40 | 60 | 80 |
| 57 - 68 | 50 | 70 | 90 |
| 69 - 80 | 60 | 90 | 90 |
| 81 - 93 | 70 | 90 | 90 |
| 94 - 105 | 80 | 90 | 90 |
| 106 ou maior | 90 | 90 | 90 |

Diminuição da dose: Se o fósforo sérico estiver acima do intervalo de referência para a idade, suspender a próxima dose e reavaliar o nível de fósforo sérico em 4 semanas. O paciente precisa ter fósforo sérico abaixo do intervalo de referência para a idade para reiniciar a administração do CRYSVITA. Quando o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência para a idade, o tratamento pode ser reiniciado.

Para pacientes com peso inferior a 10 kg, reinicie a administração do CRYSVITA com 0,5 mg/kg de peso corporal, arredondado para o 1 mg mais próximo, administrado a cada duas semanas. Para pacientes que pesam 10 kg ou mais, reinicie a administração do CRYSVITA de acordo com o esquema de doses mostrado na Tabela 8.

Tabela 8: Cronograma posológico pediátrico para reinício da terapia para pacientes que pesam mais de 10 kg

| Dose anterior (mg) | Dose de reinício (mg) |
|--------------------|-----------------------|
| 10 | 5 |
| 15 | 10 |
| 20 | 10 |
| 30 | 10 |
| 40 | 20 |
| 50 | 20 |

| | |
|----|----|
| 60 | 30 |
| 70 | 30 |
| 80 | 40 |
| 90 | 40 |

Após uma diminuição da dose, reavalie o nível sérico de fósforo 4 semanas após o ajuste da dose. Se o nível permanecer abaixo do intervalo de referência para a idade após a dose de reinício, a dose poderá ser ajustada conforme descrito em “*Aumento da dose*”.

Pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (a partir de 18 anos de idade)

O regime de dose recomendado em adultos é de 1 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, até uma dose máxima de 90 mg, administrado a cada quatro semanas.

Após o início do tratamento com CRYSVITA, medir o fósforo sérico em jejum mensalmente, medido 2 semanas pós-dose, durante os 3 primeiros meses de tratamento e, depois, conforme adequado. Se o fósforo sérico estiver dentro do intervalo normal, continuar com a mesma dose.

Diminuição da dose: Reavaliar o nível de fósforo sérico em jejum 2 semanas após o ajuste da dose. Não ajustar a dose de CRYSVITA com frequência maior que uma vez a cada 4 semanas.

Se o fósforo sérico estiver acima do intervalo normal, suspender a próxima dose e reavaliar o nível de fósforo sérico no período de 4 semanas. O paciente precisa ter fósforo sérico abaixo do intervalo normal para poder reiniciar o CRYSVITA. Quando o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo normal, o tratamento pode ser reiniciado em metade da dose inicial até a dose máxima de 40 mg a cada 4 semanas de acordo com o cronograma posológico exibido na Tabela 9. Reavaliar o fósforo sérico 2 semanas após qualquer alteração na dose.

Tabela 9: Cronograma posológico adulto para reinício da terapia

| Dose anterior (mg) | Dose de reinício (mg) |
|---------------------------|------------------------------|
| 40 | 20 |
| 50 | 20 |
| 60 | 30 |
| 70 | 30 |
| 80 ou maior | 40 |

Dose perdida

Se um paciente perder uma dose, reinicie a administração de CRYSVITA o mais rápido possível na dose prescrita. Para evitar doses perdidas, as doses podem ser administrados em até 3 dias após a data programada do tratamento.

Suplementação com hidroxí vitamina D

Monitorar os níveis de 25-hidroxí vitamina D. Suplementar com colecalciferol ou ergocalciferol para manter os níveis de 25-hidroxí vitamina D na faixa normal para a idade. Não administre análogos ativos da vitamina D durante o tratamento com CRYSVITA (vide item **4. CONTRAINDICAÇÕES**)

Pacientes com osteomalácia induzida por tumor

A dose inicial recomendada para adultos é de 0,5 mg/kg de peso corporal, arredondada para os 10 mg mais próximos, administrados a cada 4 semanas.

A dose inicial recomendada para crianças é de 0,8 mg/kg de peso corporal, arredondada para o valor mais próximo

1 mg, administrado a cada 2 semanas.

Após o início do tratamento com CRYSVITA, avalie o fósforo sérico em jejum mensalmente, medido 2 semanas após a dose, nos primeiros 3 meses de tratamento e, posteriormente, conforme apropriado. Se o fósforo sérico estiver dentro da faixa normal, continue com a mesma dose. Siga o esquema de ajuste de dose abaixo para manter o fósforo sérico dentro do intervalo de referência para a idade.

Ajuste da dose

Reavaliar o nível sérico de fósforo em jejum 4 semanas após o ajuste da dose.

Não ajuste o CRYSVITA com mais frequência do que a cada 4 semanas.

Aumento da dose

Se o fósforo sérico estiver abaixo da faixa normal, a dose deve ser titulada de acordo com a Tabela 10 até a dose máxima de 2 mg/kg a cada 2 semanas.

Tabela 10: Programação para aumento gradual da dose

| | Dose para adultos (arredondado para os 10 mg mais próximos) | Dose pediátrica (arredondado para o 1 mg mais próximo) |
|---|--|---|
| Dose Inicial | 0,5 mg/kg a cada 4 semanas* | 0,8 mg/kg a cada 2 semanas |
| Se o fósforo sérico 2 semanas após a dose estiver abaixo do limite inferior do normal | Aumentar para 1 mg/kg a cada 4 semanas* | Aumentar para 1,2 mg/kg a cada 2 semanas |
| | Aumentar para 1,5 mg/kg a cada 4 semanas * | Aumentar para 1,5 mg/kg a cada 2 semanas |
| | Aumentar para 2 mg/kg a cada 4 semanas * | Aumentar para 2 mg/kg a cada 2 semanas |
| | Aumentar para 1,5 mg/kg a cada 2 semanas | |
| | Aumentar para 2 mg/kg a cada 2 semanas | |

**Para os indivíduos que não atingem um fósforo sérico maior que o limite inferior da faixa normal, os médicos podem considerar a divisão da dose total administrada a cada 4 semanas e a administração a cada 2 semanas.*

Diminuição da dose

Se o fósforo sérico estiver acima da faixa normal, suspenda a próxima dose e reavale o nível de fósforo sérico em 4 semanas. O paciente deve ter fósforo sérico abaixo do intervalo de referência para reiniciar o tratamento com CRYSVITA. Quando o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência, o tratamento poderá ser reiniciado com aproximadamente metade da dose inicial administrada a cada 4 semanas em adultos e 2 semanas em crianças. Após uma diminuição da dose, reavale o nível sérico de fósforo 4 semanas após o ajuste da dose. Se o nível permanecer abaixo do intervalo de referência após a dose de reinício, a dose poderá ser ajustada conforme descrito na Tabela 10.

Interrupção da dose

Se um indivíduo for submetido ao tratamento do tumor subjacente (isto é, excisão cirúrgica ou radioterapia), o tratamento com CRYSVITA deve ser interrompido e o fósforo sérico reavaliado após o término do tratamento. A dose de CRYSVITA deve ser reiniciada na dose inicial do paciente se o fósforo sérico permanecer abaixo do

limite inferior do normal. Siga o ajuste da dose de acordo com a Tabela 10 para manter o fósforo sérico dentro do intervalo de referência.

Considerações gerais para administração subcutânea

Os locais de injeção devem ser alternados com cada injeção administrada em um local anatômico diferente (braços, coxas, nádegas ou qualquer quadrante do abdômen) da injeção anterior. Não injete em calos, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja macia, machucada, vermelha, dura ou intacta. Se uma determinada dose num dia de aplicação exigir vários frascos de CRYSVITA, o conteúdo de dois frascos pode ser combinado para a injeção. O volume máximo de CRYSVITA por injeção é de 1,5 mL. Se forem necessárias várias injeções em um mesmo dia, administre em diferentes locais de injeção. Monitore os sinais de reações. (consulte item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Inspecione visualmente o CRYSVITA quanto a partículas e descoloração antes da administração. CRYSVITA é uma solução estéril para injeção subcutânea, isenta de conservantes, límpida a ligeiramente opalescente e incolor a marrom pálida-amarela. Não use se a solução estiver descolorida ou turva ou se a solução contiver partículas ou partículas estranhas.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, o CRYSVITA não deve ser administrado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas em pacientes pediátricos com XLH

CRYSVITA foi estudado em três estudos de XLH pediátricos. O estudo 1 é um estudo randomizado, aberto, de fase 3, em pacientes com XLH com idades de 1 a 12 anos, que foram randomizados para tratamento com CRYSVITA ou tratamento com controle ativo de fosfato oral e vitamina D ativa (CRYSVITA N = 29, Controle Ativo N = 32) O estudo 2 é um estudo de fase 2, aberto, em pacientes com XLH com idades entre 5 e 12 anos (N = 52). O Estudo 3 é um estudo de fase 2, aberto em pacientes com XLH com idades entre 1 e menos de 5 anos (N = 13). No geral, a população de pacientes era de 1 a 12 anos (idade média de 7,0 anos), 49% do sexo masculino e 88% do branco.

No Estudo 1, os pacientes randomizados para CRYSVITA receberam uma dose média de aproximadamente 0,9 mg/kg (variação de 0,8-1,2 mg / kg) a cada 2 semanas. Todos os pacientes deste grupo e do grupo controle ativo completaram 64 semanas de tratamento.

As reações adversas que ocorrem em $\geq 10\%$ dos indivíduos no grupo CRYSVITA, com maior frequência do que nos indivíduos no grupo controle ativo, durante o período de tratamento de 64 semanas no Estudo 1 são mostradas na Tabela 11.

Tabela 11: Reações adversas relatadas em 10% ou mais de pacientes pediátricos tratados com CRYSVITA e com maior frequência do que o grupo controle ativo no estudo 1

| Reação Adversa | CRYSVITA (N=29) n (%) | Controle Ativo (N=32) n (%) |
|---|--------------------------------------|--|
| Pirexia | 16 (55) | 6 (19) |
| Reação no local da injeção ¹ | 15 (52) | 0 (0) |
| Tosse ² | 15 (52) | 6 (19) |
| Vômito | 12 (41) | 8 (25) |

| | | |
|---------------------------------------|---------|---------|
| Dor nas extremidades | 11 (38) | 10 (31) |
| Dor de cabeça | 10 (34) | 6 (19) |
| Abscesso dentário ³ | 10 (34) | 4 (13) |
| Cáries dentárias | 9 (31) | 2 (6) |
| Diarreia | 7 (24) | 2 (6) |
| Diminuição da vitamina D ⁴ | 7 (24) | 1 (3) |
| Constipação | 5 (17) | 0 (0) |
| Erupção cutânea ⁵ | 4 (14) | 2 (6) |
| Náusea | 3 (10) | 1 (3) |

n = número de pacientes com um evento; N = número total de pacientes que receberam pelo menos uma dose de CRYSVITA ou controle ativo

1 - A reação no local da injeção inclui: reação no local da injeção, eritema, prurido, inchaço no local da injeção, dor, erupção cutânea, hematomas, descoloração, desconforto, hematoma, hemorragia, enrijecimento, mácula e urticária;

2 - Tosse inclui: tosse e tosse produtiva

3 - O abscesso dentário inclui: abscesso dentário, infecção dentária, dor de dente

4 - A redução da vitamina D inclui: deficiência de vitamina D, diminuição do 25-hidroxicoalciferol no sangue e diminuição da vitamina D

5 - A erupção cutânea inclui: erupção cutânea, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada e erupção cutâneapustular.

No estudo 2, 26 dos pacientes receberam CRYSVITA na dose média de 1,05 mg/kg (variação de 0,4 - 2,0 mg / kg) a cada 2 semanas na semana 64; os outros 26 pacientes receberam CRYSVITA a cada 4 semanas. A duração média da exposição no Estudo 2 foi de 124 semanas. No Estudo 3, os pacientes receberam CRYSVITA em uma dose média de 0,9 mg/kg (intervalo de 0,8-1,2 mg / kg) a cada 2 semanas na Semana 40. A duração média da exposição no Estudo 3 foi de 45 semanas.

As reações adversas que ocorrem em mais de 10% dos pacientes tratados com CRYSVITA dos Estudos 2 e 3 são mostradas na Tabela 12.

Tabela 12: Reações adversas relatadas em mais de 10% dos pacientes pediátricos que recebem CRYSVITA nos estudos 2 e 3.

| Reação Adversa | Estudo 2 (N=52) n (%) | Estudo 3 (N=13) n (%) | Geral (N=65) n (%) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Dor de cabeça | 38 (73) | 1 (8) | 39 (60) |
| Reação no local da injeção ¹ | 35 (67) | 3 (23) | 38 (59) |
| Vômito | 25 (48) | 6 (46) | 31 (48) |
| Pirexia | 23 (44) | 8 (62) | 31 (48) |
| Dor nas extremidades | 24 (46) | 3 (23) | 27 (42) |
| Diminuição da vitamina D ² | 19 (37) | 2 (15) | 21 (32) |
| Erupção Cutânea ³ | 14 (27) | 1 (8) | 15 (23) |
| Dor de dente | 12 (23) | 2 (15) | 14 (22) |
| Mialgia | 9 (17) | 1 (8) | 10 (15) |
| Abscesso dentário | 8 (15) | 3 (23) | 11 (17) |
| Tonturas ⁴ | 8 (15) | 0 (0) | 8 (12) |

n = número de pacientes com um evento; N = número total de pacientes que receberam pelo menos uma dose de CRYSVITA

1 - A reação no local da injeção inclui: reação, eritema, prurido, inchaço, dor, erupção cutânea, hematomas, descoloração, desconforto, hematoma, hemorragia, enrijecimento, mácula e urticária

2 - A diminuição da vitamina D inclui: deficiência de vitamina D, diminuição do 25-hidroxicolecalciferol no sangue e diminuição da vitamina D

3 - A erupção cutânea inclui: erupção cutânea, prurítica, maculopapular e pustular

4 - A tontura inclui: tontura e tontura por esforço

Reações de hipersensibilidade

No Estudo 1 (N = 29 para o braço CRYSVITA), as reações de hipersensibilidade mais frequentes foram erupção cutânea (10%), erupção cutânea no local da injeção (10%) e urticária no local da injeção (7%). Nos estudos 2 e 3 (N = 65), as reações de hipersensibilidade mais frequentes foram erupção cutânea (22%), erupção cutânea no local da injeção (6%) e urticária (5%).

Hiperfosfatemia

Em estudos pediátricos, não foram relatados eventos de hiperfosfatemia.

Reações no local da injeção

No Estudo 1 (N = 29 para o braço CRYSVITA), 52% dos pacientes tiveram uma reação local (por exemplo, urticária no local da injeção, eritema, erupção cutânea, inchaço, hematomas, dor, prurido e hematoma) no local da injeção do CRYSVITA. Nos estudos 2 e 3 (N = 65), aproximadamente 58% dos pacientes tiveram uma reação no local da injeção de CRYSVITA. As reações no local da injeção foram geralmente de gravidade leve, ocorreram dentro de 1 dia após a injeção, duraram aproximadamente 1 a 3 dias, não necessitaram tratamento e foram resolvidas em quase todos os casos.

Reações adversas em pacientes adultos com XLH

A segurança de CRYSVITA em pacientes adultos com XLH foi demonstrada em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Estudo 4) de 134 pacientes, com idades entre 20 e 63 anos (média de 41 anos), dos quais a maioria era branca/caucasiana (81%) e feminino (65%). Um total de 68 e 66 pacientes receberam pelo menos uma dose de CRYSVITA ou placebo, respectivamente. A dose média de CRYSVITA foi de 0,95 mg/kg (intervalo 0,3 - 1,2 mg/kg) por via subcutânea a cada 4 semanas. As reações adversas relatadas em mais de 5% dos pacientes tratados com CRYSVITA e em 2 pacientes ou mais que com placebo na fase de 24 semanas do Estudo 4, controlada por placebo, são mostradas na Tabela 13.

Tabela 13: Reações adversas que ocorrem em mais de 5% dos pacientes adultos tratados com CRYSVITA e em pelo menos 2 pacientes mais do que com placebo no período de estudo de 24 semanas controlado por placebo 4.

| Reação Adversa | CRYSVITA (N=68) n (%) | Controle Ativo (N=66) n (%) |
|---|--------------------------------------|--|
| Dor nas costas | 10 (15) | 6 (9) |
| Dor de cabeça ¹ | 9 (13) | 6 (9) |
| Infecção dentária ² | 9 (13) | 6 (9) |
| Síndrome das pernas inquietas | 8 (12) | 5 (8) |
| Diminuição da vitamina D ³ | 8 (12) | 3 (5) |
| Tontura | 7 (10) | 4 (6) |
| Espasmos musculares | 5 (7) | 2 (3) |
| Constipação | 6 (9) | 0 (0) |
| O fósforo no sangue aumentou ⁴ | 4 (6) | 0 (0) |

n = número de pacientes com um evento; N = número total de pacientes que receberam pelo menos uma dose de CRYSVITA ou placebo

1 - Dor de cabeça inclui: dor de cabeça e desconforto na cabeça

2 - A infecção dentária inclui: abscesso dentário e infecção dentária

3 - A diminuição da vitamina D inclui: deficiência de vitamina D, diminuição do 25-hidroxicoalciferol no sangue e diminuição da vitamina D

4 - O aumento do fósforo no sangue inclui: aumento do fósforo no sangue e hiperfosfatemia

O estudo controlado por placebo de 24 semanas foi seguido por um período de tratamento aberto de 24 semanas em que todos os pacientes receberam CRYSVITA por via subcutânea a cada 4 semanas. Não foram identificadas novas reações adversas no período de extensão do rótulo aberto.

Reações de hipersensibilidade

No período duplo-cego do Estudo 4, aproximadamente 6% dos pacientes nos grupos de tratamento com CRYSVITA e placebo experimentaram um evento de hipersensibilidade. Os eventos foram leves ou moderados e não exigiram descontinuação.

Hiperfosfatemia

No período duplo-cego do Estudo 4, 7% dos pacientes do grupo de tratamento CRYSVITA apresentaram hiperfosfatemia, atendendo aos critérios especificados pelo protocolo para redução da dose (fósforo sérico único maior que 5,0 mg / dL ou fósforo sérico maior que 4,5 mg / dL [o limite superior do normal] em duas ocasiões). A hiperfosfatemia foi controlada com redução da dose. A dose para todos os pacientes que atendiam aos critérios especificados no protocolo foi reduzida em 50%. Um único paciente requereu uma segunda redução da dose para hiperfosfatemia contínua.

Reações no local da injeção

No período duplo-cego do Estudo 4, aproximadamente 12% dos pacientes nos grupos de tratamento com CRYSVITA e placebo tiveram uma reação local (por exemplo, reação no local da injeção, eritema, erupção cutânea, hematomas, dor, prurido e hematoma) no local de a injeção. As reações no local da injeção foram geralmente de gravidade leve, ocorreram dentro de 1 dia após a injeção, duraram aproximadamente 1 a 3 dias, não exigiram tratamento e foram resolvidas em quase todos os casos.

Síndrome das Pernas Inquietas

No período duplo-cego do Estudo 4, aproximadamente 12% do grupo de tratamento com CRYSVITA apresentou piora da síndrome das pernas inquietas (SPI) comparado com o basal, ou SPI nova (sem histórico prévio de SPI) de gravidade leve a moderada; estes eventos não levaram à descontinuação da dose. SPI não grave também foi relatada em outros estudos com XLH em dose repetida em adultos; em um caso, a piora da SPI basal levou à descontinuação do medicamento e subsequente resolução do evento.

Estenose espinal

A estenose espinal é prevalente em adultos com XLH e foi relatada compressão medular. Nos estudos CRYSVITA de fase 2 e fase 3 de adultos com XLH (N total = 176), um total de 7 pacientes foram submetidos à cirurgia da coluna vertebral. A maioria desses casos parecia envolver a progressão de uma estenose espinal pré-existente. Não se sabe se a terapia com CRYSVITA exacerba a estenose espinal ou a compressão da medula espinal.

Imunogenicidade

Consulte a Seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Potencial Imunogênico**

Reações adversas em sujeitos adultos com XLH

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao CRYSVITA em 68 pacientes adultos com XLH, de 20 a 63 anos de idade (idade média de 41 anos), dos quais a maioria eram brancos/caucasianos (81%) e do sexo feminino (65%). O CRYSVITA foi estudado principalmente em um estudo randomizado de fase 3 duplo cego e controlado por placebo em adultos com XLH (estudo UX023-CL303: CRYSVITA = 68, Placebo = 66),

em que os pacientes receberam CRYSVITA em uma dose média de 0,95 mg/kg (intervalo de 0,3 – 1,2 mg/kg) por via subcutânea a cada 4 semanas até a semana 24. Reações adversas em mais de 5% dos pacientes tratados com CRYSVITA e 2 pacientes ou mais do que com placebo na fase controlada por placebo de 24 semanas do UX023-CL303 estão presentes na Tabela 14.

As reações adversas mais comuns relatadas em pacientes adultos durante os estudos clínicos foram dor nas costas (15%), dor de cabeça (13%), infecção dentária (13%), síndrome das pernas inquietas (12%), diminuição da vitamina D (12%) e tontura (10%)

Tabela 14: Reações adversas relatadas em sujeitos adultos com XLH

| Classe de sistema orgânico do MedDRA | Categoria de frequência | Reações adversas |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Distúrbios do sistema nervoso | Muito comum | Dor de cabeça |
| | Muito comum | Tontura |
| | Muito comum | Síndrome das pernas inquietas |
| Alterações musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo | Muito comum | Dor nas costas |
| | Comum | Espasmos musculares |
| Infecções e infestações | Muito comum | Infecção dentária |
| Disfunções gastrointestinais | Comum | Constipação |
| Alterações laboratoriais | Muito comum | Vitamina D reduzida |
| | Comum | Fósforo sérico aumentado |

Descrição de outras reações adversas

Reações no local da injeção

A frequência de reações no local da injeção foi de 12% nos grupos de tratamento burosumabe e placebo (reação no local da injeção, eritema, erupção cutânea, manchas roxas, dor, prurido e hematoma). As reações no local da injeção foram, de um modo geral, leves em termos de gravidade, ocorreram em até um dia depois da injeção do produto medicamentoso, duraram aproximadamente de 1 a 3 dias, não exigiram tratamento e se resolveram em quase todos os casos.

Reações de hipersensibilidade

A incidência das possíveis reações de hipersensibilidade foi semelhante nos grupos tratados com burosumabe e com o placebo. Os eventos foram leves a moderados em termos de gravidade.

Hiperfosfatemia

No período duplo cego do estudo 4 (UX023-CL303), 7% dos sujeitos no grupo de tratamento com CRYSVITA sofreram hiperfosfatemia que atende aos critérios específicos do protocolo para redução da dose (seja um único fósforo sérico maior que 5,0 mg/dl ou fósforo sérico maior que 4,5 mg/dl [o limite superior da normalidade] em duas ocasiões). A hiperfosfatemia foi controlada com redução da dose. A dose para todos os sujeitos que atendem aos critérios especificados no protocolo foi reduzida em 50%. Um único sujeito precisou de uma segunda redução de dose para hiperfosfatemia persistente.

Síndrome das pernas inquietas

Aproximadamente 12% do grupo de tratamento com burosumabe e 8% no grupo do placebo tiveram piora da síndrome das pernas inquietas da avaliação inicial ou novo surgimento da síndrome das pernas inquietas de leve a moderado em termos de gravidade.

Estenose espinhal

Estenose espinhal é prevalente em adultos com XLH e compressão da medula espinhal foi relatada. Nos estudos CRYSVITA fase 2 e fase 3 de adultos com XLH (total N = 176), um total de 6 pacientes foi submetido a cirurgia da coluna vertebral. A maioria desses casos parece envolver a progressão de uma estenose espinhal pré-existente. Não se sabe se a terapia com CRYSVITA exacerba a estenose espinhal ou a compressão da medula espinha

Reações adversas em pacientes com TIO

A segurança do CRYSVITA em pacientes com TIO foi demonstrada através da avaliação de dados agrupados de 27 pacientes em dois estudos clínicos de fase 2 de braço único (Estudo 6 e Estudo 7). Quatorze pacientes eram do sexo masculino e tinham entre 31 e 73 anos de idade. A dose média de CRYSVITA foi de 0,77 mg/kg a cada 4 semanas e a duração média da exposição foi de 121,4 semanas.

As reações adversas mais comuns (> 10%) relatadas em pacientes adultos com TIO no Estudo 6 e no Estudo 7 estão incluídas na Tabela 15 e foram abscesso dentário (19%), espasmos musculares (19%), tontura (15%), constipação (15%), reação no local da injeção (15%), erupção cutânea (15%) e dor de cabeça (11%).

Tabela 15: Reações adversas relatadas em pacientes adultos com TIO com base nos estudos 6 e 7 (N = 27)

| Reação Adversa | Geral (N=27) n (%) |
|---|--------------------------|
| Abscesso dentário ¹ | 5 (19) |
| Espasmos musculares | 5 (19) |
| Tontura | 4 (15) |
| Constipação | 4 (15) |
| Reação no local da injeção ² | 4 (15) |
| Erupção cutânea ³ | 4 (15) |
| Dor de cabeça | 3 (11) |
| Deficiência de vitamina D | 2 (7) |
| Hiperfosfatemia | 2 (7) |
| Síndrome das pernas inquietas | 2 (7) |

1 O abscesso dentário é definido como "Abscesso dentário" e "Dor de dente"

2 As reações no local da injeção são definidas como "Reação no local da injeção", "Dor no local da injeção" e "Inchaço no local da injeção"

3 Erupção cutânea é definida como "Erupção cutânea" e "Erupção papular"

Reações de hipersensibilidade

Nos estudos 6 e 7, 22% dos pacientes apresentaram reação de hipersensibilidade. Os eventos foram leves ou moderados em gravidade.

Hiperfosfatemia

Nos dados reunidos do Estudo 6 e do Estudo 7, 2 pacientes (7%) apresentaram hiperfosfatemia, que foi tratada com redução da dose.

Reações no local da injeção

A frequência das reações no local da injeção foi de 15% (reação, dor e edema no local da injeção). As reações no local da injeção foram geralmente leves em gravidade, não exigiram tratamento e foram resolvidas em todos os casos.

Imunogenicidade

Consulte a Seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Potencial Imunogênico**

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, não foi relatado nenhum caso de superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

11. DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.3964.0002

Farmacêutica Responsável: Camila Jarimba. CRF-SP N.º 94337

Registrado e Importado por:

Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.
Rua Josefina 200. 1o. andar., cj.115. Vila Progresso.
Guarulhos - São Paulo
CEP.:07093-080
CNPJ: 27.724.245/0001-18

Fabricado por:

Kyowa Kirin Co., Ltd.
100-1 Hagiwara-machi, Takasaki
Gunma 370-0013
Japão

Embalado por:

AndersonBrecon Inc.
4545 Assembly Dr
Rockford, IL 61109
Estados Unidos da América

Serviço de Atendimento ao Cliente

Telefone: 0800-770 44 81

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Histórico de Alterações de Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | Dados das alterações de bulas | | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------------------|-------------------|------------------|----------------------------|
| Data do Expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do Expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de Aprovação | Itens de Bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 24/05/2021 | | PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12 | 24/05/2021 | | 1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo | 25/03/2019 | Submissão Inicial | VP/VPS | 10 MG 20 MG 30 MG |