

¡BIENVENIDOS AL PROGRAMA ULTRACARE!

UltraCare es un programa diseñado para acompañar a sus pacientes con Raquitismo Hipofosfatémico Ligado al X (XLH) a lo largo de todo el tratamiento.

Este contiene aspectos claves sobre el Raquitismo Hipofosfatémico Ligado al X (XLH), sus causas y consecuencias, y las mejores maneras de superar los desafíos relacionados con la enfermedad.

Si tiene alguna duda sobre el contenido de este folleto, por favor contáctenos. Recibir la información adecuada mejora la adherencia al tratamiento, y contribuye al bienestar de su paciente.

Atentamente,



CONTÁCTANOS

Un número de teléfono siempre a tu disposición

800 333 1503

Un canal especial para aclarar todas las dudas sobre XLH

Reporte cualquier evento adverso al correo: ultragenyx@primevigilance.com

© 2021 Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Todos los derechos reservados

MRCP-KRN23-01496

UltraCare™

PROGRAMA DE SOPORTE AL PACIENTE

TODO LO QUE NECESITAS
SABER SOBRE EL
RAQUITISMO
HIPOFOSFATÉMICO LIGADO
AL CROMOSOMA X (XLH)

¡EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO
TRANSFORMA VIDAS!



¿QUÉ ES XLH?

Es una enfermedad hereditaria, progresiva y crónica. En niños y adultos, la principal característica de XLH es la hipofosfatemia crónica (bajos niveles de fosfato sérico - igual o inferior a 2,5 mg/dL), a causa del aumento de la actividad del factor de crecimiento fibroblástico (FGF23).¹⁻⁴

Los niveles de fósforo sérico varían de acuerdo con la edad y la ingesta de alimentos. Por lo tanto, al evaluar pacientes en potencial, es importante usar valores de referencia adecuados a la edad y extraer las muestras de sangre y de orina en ayunas.²

En pacientes con XLH, la hipofosfatemia crónica, a causa del aumento de la actividad de FGF23, perjudica la salud esquelética, muscular y dental, lo que resulta en función física debilitada.^{1,2}



LOS PACIENTES Y MÉDICOS TAMBIÉN LLAMAN LA XLH POR VARIOS OTROS NOMBRES:^{3,4}

- HIPOFOSFATEMIA FAMILIAR
- RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR
- RAQUITISMO GENÉTICO
- RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO HEREDITARIO
- RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO
- RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X
- RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO RESISTENTE A LA VITAMINA D
- RAQUITISMO LIGADO AL CROMOSOMA X
- RAQUITISMO RESISTENTE A LA VITAMINA D LIGADO AL CROMOSOMA X
- OSTEOMALACIA RESISTENTE A LA VITAMINA D
- RAQUITISMO RESISTENTE A LA VITAMINA D

¿CUÁL ES LA CAUSA DE XLH?

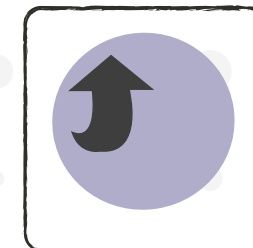
El aumento de la actividad de FGF23 lleva a la hipofosfatemia crónica, que causa el raquitismo y osteomalacia en niños y como osteomalacia en adultos.

EL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE FGF23 AFECTA A SU PACIENTE

El raquitismo y la osteomalacia a causa de la hipofosfatemia crónica representan el origen subyacente de anomalías esqueléticas, disfunción muscular y alteraciones dentales.^{1,2,11}

En XLH, el aumento de la actividad de FGF23 se causa por una variación genética, lo que resulta en síntomas progresivos por toda la vida, desde la infancia hasta la edad adulta.

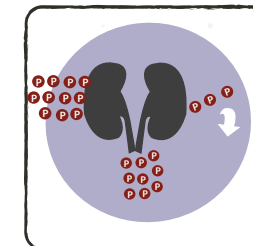
EL MECANISMO DE LA ENFERMEDAD



FGF23

EL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE FGF23 ES LA CAUSA DE XLH.

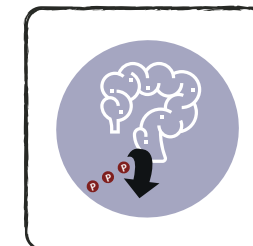
En homeostasis normal, el FGF23 es una hormona proteica producida, principalmente, por los osteocitos en los huesos para regular los niveles de fosfato sérico.¹⁰



BAJO FÓSFORO

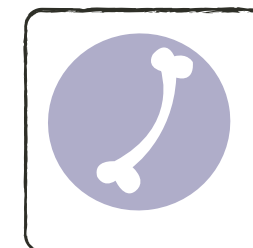
REDUCCIÓN EN LA REABSORCIÓN RENAL Y PRODUCCIÓN DE CALCITRIOL

El aumento de FGF23 disminuye la reabsorción de fosfato renal, lo que aumenta la excreción urinaria de fosfato y reduce la producción de 1,25-di-hidroxivitamina D.^{1,10}



BAJA ABSORCIÓN INTESTINAL

La disminución de calcitriol reduce la absorción de fosfato intestinal.^{1,10}



HUESOS DÉBILES Y BLANDOS

FGF23 CIRCULANTE AUMENTADO
En XLH, una variante genética dominante del gen PHEX ligada al cromosoma X causa el aumento de la actividad de FGF23, lo que lleva a la hipofosfatemia crónica.^{1,2,10}



¿CÓMO DIAGNOSTICAR?

Un diagnóstico de XLH está típicamente basado en la exploración clínica y pruebas bioquímicas, combinadas con el historial familiar.

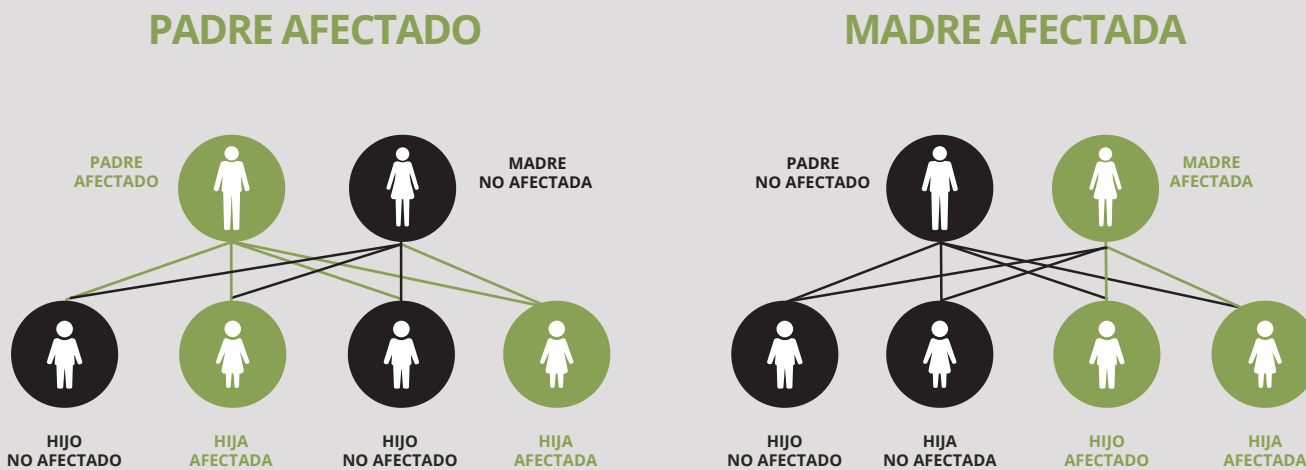
PATRÓN DE HERENCIA - XLH

CON HISTORIAL FAMILIAR DE XLH

Se hereda XLS en estándar dominante ligado a X.² En una familia con historial del XLH, evalúe otros miembros de la familia. Eso podría ayudar a detectar personas no diagnosticadas previamente.

SIN HISTORIAL FAMILIAR DE XLH

Cerca de un 20% a un 30% de los casos de XLH son espontáneos.³ Pregunte sobre el historial médico de baja estatura, raquitismo, osteomalacia, osteoartritis y abscesos dentales, que podrían señalar XLH.



El diagnóstico de XLH se puede comprobar por medio de examen genético de variantes del gen PHEX. El historial familiar, exploración clínica y pruebas bioquímicas pueden ayudar a determinar un diagnóstico de XLH.

¿CUÁL ES LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN NIÑOS Y ADULTOS?

XLH debilita la función física y presenta un impacto negativo a largo plazo en niños que puede seguir hasta la edad adulta.

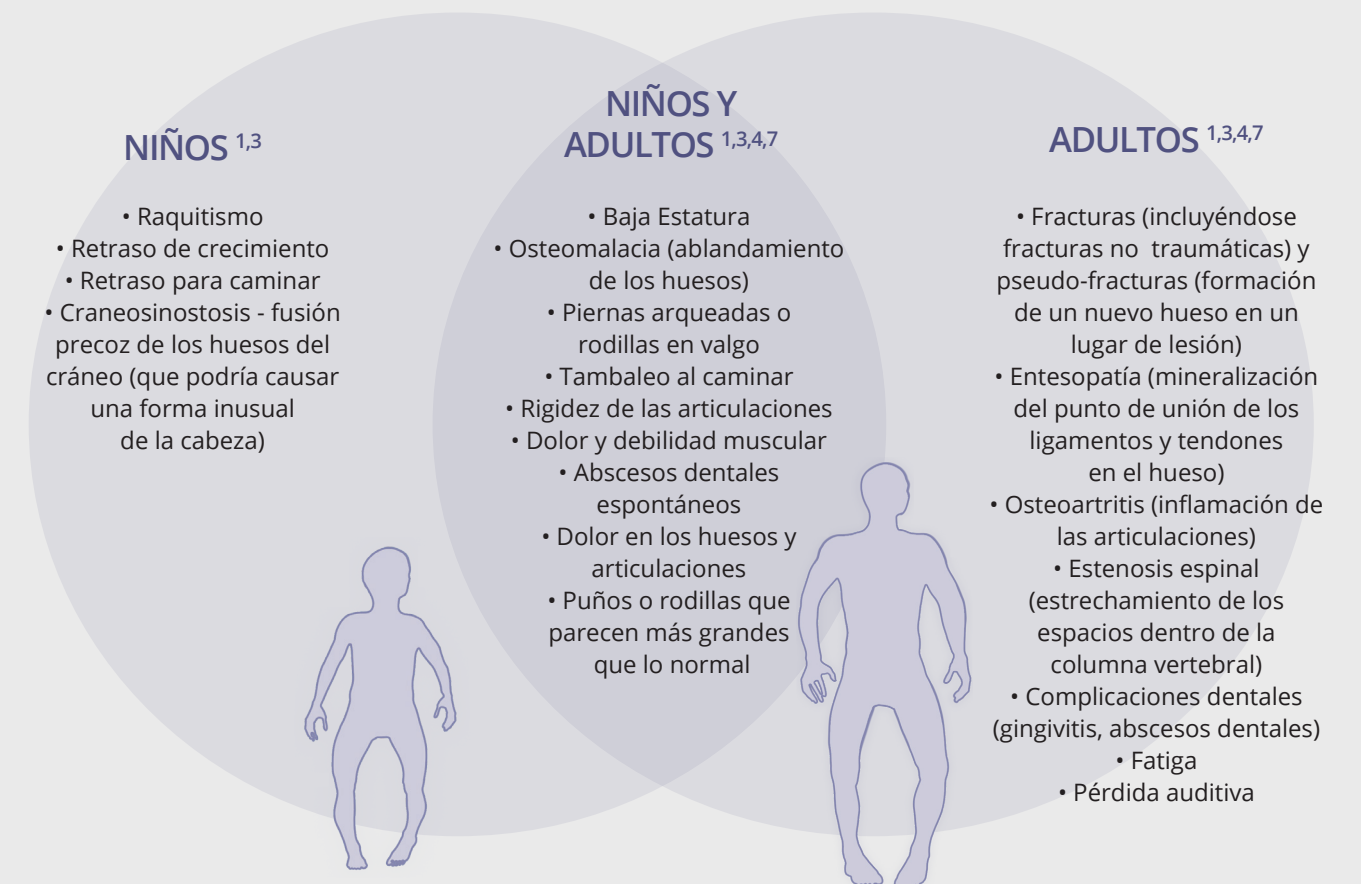
El raquitismo y la osteomalacia son los orígenes subyacentes de síntomas que van a progresar a lo largo de toda la vida adulta y pueden limitar el crecimiento y la función física en niños con XLH.^{1,2,11}

UN DIAGNÓSTICO PRECOZ Y CORRECTO DE XLH ES ESENCIAL PARA UN TRATAMIENTO ADECUADO DE LA ENFERMEDAD.

XLH no es solamente una enfermedad pediátrica.^{2,7} La presencia de actividad elevada de FGF23 a lo largo de toda la vida hace que los síntomas que no han sido resueltos en la infancia sigan progresando en la edad adulta, asociados a nuevos síntomas, potencialmente irreversibles, que podrían suceder a causa de la evolución activa de la enfermedad.^{1,11}

La osteomalacia sigue siendo el origen subyacente de síntomas combinados de XLH.⁸

XLH IMPACTA LA MOBILIDAD Y LA AMPLITUD DE MOVIMIENTO EN ADULTOS E IMPACTA SU VIDA DIARIA.



EXPLORACIÓN CLÍNICA

PREDOMINANTE EN NIÑOS

Raquitismo, curvatura de las extremidades inferiores, deformidades en las piernas, dolor, baja estatura y anomalías al caminar.^{1,2,11} Comprueban características referentes al esqueleto por medio de radiografía.² Otras señales y síntomas también podrían incluir abscesos dentales, craneosinostosis y síndrome de Arnold-Chiari.^{2,11}

PREDOMINANTE EN ADULTOS

Adultos con XLH pueden presentar osteomalacia evidenciándose como ósea y dolor muscular, entesopatía, fracturas y pseudofracturas. Otros signos y síntomas también pueden incluir marcha miopática, abscesos dentales y pérdida auditiva.^{1,2,5,7,11}

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Incluir nivel de fósforo sérico en cuadros metabólicos, normalizados por edad y género, para un diagnóstico preciso. Bajos niveles de fosfato y baja relación TmP/GFR son las alteraciones bioquímicas más relevantes para XLH.^{1,2}

Prueba bioquímica	XLH ^{2,14}
Fósforo sérico	↓
1,25(OH) ₂ D	↓ o inapropiadamente normal
25(OH)D	normal
TmP/GFR	↓
ALP	↑
Calcio sérico	normal
Calcio urinario	↓
PTH	normal o ligeramente ↑

Otras pruebas bioquímicas que podrían ser útiles en cuanto al diagnóstico de XLH incluyen los niveles séricos de fosfatasa alcalina (ALP) y de FGF23. La fosfatasa alcalina podría ser un buen marcador de salud esquelética en niños, pero no necesariamente para adultos.² 1,25(OH)₂D = 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol); 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D (calcifediol); ALP = fosfatasa alcalina; PTH = hormona de la paratiroides; TmP/GFR = relación entre la reabsorción tubular máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular; XLH = raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X.



USO DE IMAGEN AUTORIZADA | FOTO © Alexander Schneider

¿CUÁL ES LA TERAPIA ESPECÍFICA DISPONIBLE?

CRYSVITA SE INDICA PARA TRATAR LA CAUSA SUBYACENTE DE XLH

CRYSVITA se conecta con FGF23, inhibiendo su actividad biológica, restableciendo, de esa manera, la reabsorción renal de fosfato y aumentando la concentración de 1,25 dihidroxi-vitamina D sérica.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

CRYSVITA presenta un esquema de dosis sencilla:
CADA 2 SEMANAS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS
CADA 4 SEMANAS PARA PACIENTES ADULTOS

DOSIS DE CRYSVITA PARA NIÑOS

Pacientes pediátricos (1 a <18 años de edad)

- Dosis inicial recomendada: 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado al múltiplo de 10 mg más cerca; dosis mínima: 10 mg; dosis máxima: 90 mg.
- Después de empezar la terapia con CRYSVITA, los niveles de fósforo sérico en ayunas se deben monitorear cada 4 semanas durante los primeros 3 meses y, desde entonces, según apropiado. En caso de que el fósforo sérico esté por encima del límite inferior de la gama de referencia para la edad y por debajo de 5 mg/dL, siga la terapia, manteniendo la dosis.*

DOSIS DE CRYSVITA PARA ADULTOS

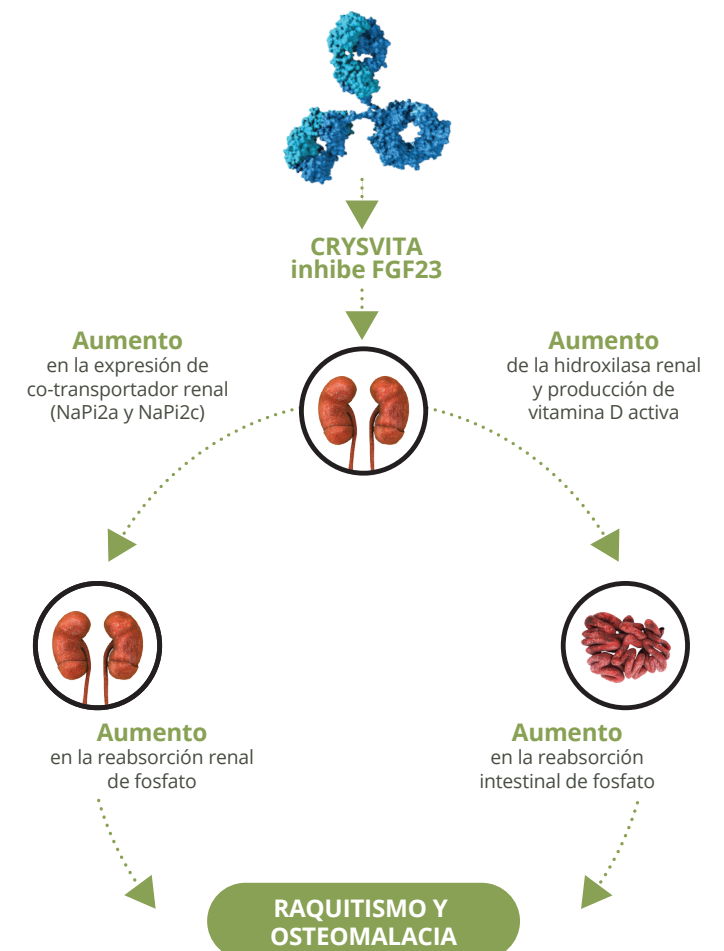
Pacientes adultos (≥ 18 años de edad)

- Dosis inicial recomendada: 1 mg/kg de peso corporal redondeado al múltiplo de 10 mg más cerca; dosis mínima: 10 mg; dosis máxima: 90 mg.
- Después de empezar el tratamiento con CRYSVITA, los niveles de fósforo sanguíneo en ayunas se deben monitorear mensualmente, medidos 2 semanas después de la dosis durante los primeros 3 meses y, desde entonces, según apropiado. Si el fósforo sérico estuviese dentro de la gama normal, siga con la misma dosis.*

* Para mantener el fosfato sérico dentro de la gama de referencia para la edad, ajuste la dosis de acuerdo con lo indicado en las *Informaciones de Prescripción completas*.

INFORMACIÓN PARA ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Instruya al paciente a contactar si sucedieran reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el área de inyección, inducción de síndrome de las piernas inquietas o empeoramiento de los síntomas.



VÉASE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN SOBRE EL PERFIL DE SEGURIDAD.

UltraCare™

PROGRAMA DE SOPORTE AL PACIENTE

UltraCare es el programa de Ultragenyx que se destina a acompañar al paciente de XLH a lo largo de toda la terapia.

Ha sido desarrollado para educar al paciente en su enfermedad y en el tratamiento con CRYSVITA®, la primera y única terapia aprobada para el tratamiento de Raquitismo Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.

En caso de diagnóstico confirmado, oriente el paciente para contactar **UltraCare** a través del siguiente número telefónico para inscribirse al programa:

**CONTÁCTANOS AL
800 333 1503**

Un canal especial para aclarar todas las dudas sobre XLH

Reporte cualquier evento adverso al correo: ultragenyx@primevigilance.com

© 2021 Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Todos los derechos reservados
MRCP-KRN23-01496

REFERENCIAS

1. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-1388. 2. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 3. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet.* 2009;125(4):401-411. 4. Linglart A, Dvorak-Ewell M, Marshall A, Martin JS, Skrinar A. Impaired mobility and pain significantly impact the quality of life of children with X-linked hypophosphatemia. Poster presented at: 7th International Conference on Children's Bone Health; June 27-30, 2015; Salzburg, Austria. 5. Skrinar A, Marshall A, San Martin J, Dvorak-Ewell M. X-linked hypophosphatemia (XLH) impairs skeletal health outcomes and physical function in affected adults. Poster presented at: ENDO 2015; March 5-8, 2015; San Diego, CA. 6. What is XLH? XLH Network Website. <https://xlhnetwork.org/what-is-xlh/>. Updated August 13, 2017. Accessed January 3, 2019. 7. linked hypophosphatemia. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) Website. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/12943/x-linked-hypophosphatemia>. Updated 2018. Accessed January 3, 2019. 8. Hereditary hypophosphatemic rickets. Genetics Home Reference Website. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-hypophosphatemic-rickets>. Updated January 2, 2019. Accessed January 3, 2019. 9. Wang M, Cao X, Cao B. Hypophosphatemic vitamin D-resistant osteomalacia: a case report. *Exp Ther Med.* 2013;6(3):791-795. 10. Martin A, Quarles LD. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:65-83. 11. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3(1):R13-30. 12. Al Kaissi A, Farr S, Ganger R, Klaushofer K, Grill F. Windswept lower limb deformities in patients with hypophosphatemic rickets. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13904. 13. Data on File. Ultragenyx Pharmaceutical. 14. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(4):595-603.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

CRYSVITA®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

BUROSUMAB

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma Farmacéutica:

Solución inyectable de uso subcutáneo solamente.

Formulación:

El frasco ampula contiene: Burosumab ----- 10 mg Vehículo c.b.p. 1 ml

El frasco ampula contiene: Burosumab ----- 20 mg Vehículo c.b.p. 1 ml

El frasco ampula contiene: Burosumab ----- 30 mg Vehículo c.b.p. 1 ml

Cada 1 mL de solución inyectable contiene 10 mg, 20 mg o 30 mg de Burosumab, y los siguientes excipientes: L-histidina (1.55 mg), L-metionina (1.49 mg), polisorbato 80 (0.5 mg), D-sorbitol (45.91 mg) en agua para inyección, USP. Se puede utilizar ácido clorhídrico para ajustar a un pH de 6.25.

Burosumab es un anticuerpo inmunoglobulina G de la subclase 1 (IgG1), anti-factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) humano, producido por tecnología de recombinación de ADN utilizando células de ovario de hámster chino.

CRYSVITA® (Burosumab) en inyección para administración subcutánea se suministra como solución estéril, sin conservadores, transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón-amarillo pálido en un vial de dosis única.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

CRYSVITA® está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) en niños y adolescentes de 1 a 17 años con evidencia radiográfica de enfermedad ósea y en adultos.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades farmacocinéticas:

Se observaron los siguientes parámetros farmacocinéticos en pacientes con XLH que recibieron la posología de inicio recomendada aprobada con base en un paciente de 70 kg, a menos que se especifique lo contrario.

El burosumab mostró una farmacocinética lineal tras la administración de inyecciones SC dentro del rango de dosis de 0.1 a 1 mg/kg (0.08 a 0.8 veces la posología máxima recomendada aprobada con base en un paciente de 70 kg).

La concentración valle media (\pm SD) de burosumab en estado estacionario fue de 5.8 (\pm 3.4) mcg/mL en pacientes adultos.

Absorción

Los valores de Tmax medios de burosumab oscilaron entre 8 y 11 días.

Distribución

El volumen de distribución aparente del burosumab es de 8 L.

Eliminación

La depuración aparente es de 0.290 L/día. La vida media de burosumab es de aproximadamente 19 días.

Metabolismo

No se ha identificado la vía exacta de metabolismo del burosumab. Se prevé que el burosumab se degrade a péptidos pequeños y aminoácidos por medio de vías catabólicas.

Poblaciones específicas.

No se observaron diferencias clínicas significativas en la farmacocinética del burosumab dependientes de la edad.

Se desconoce el efecto del deterioro de la función renal o hepática en la farmacocinética del burosumab.

Pacientes pediátricos

La concentración valle en estado estacionario fue de 15.8 (\pm 9.4) mcg/mL en pacientes de 5-12 años de edad, y de 11.2 (\pm 4.6) mcg/mL en pacientes de 1-4 años.

Peso corporal

La depuración y el volumen de distribución del burosumab aumentan con el peso corporal.

Propiedades farmacodinámicas:

Tras la administración SC en pacientes con XLH, las concentraciones más altas de burosumab se asociaron con un mayor aumento de los niveles de fósforo sérico. El aumento del fósforo sérico fue reversible y retornó a los valores basales con la eliminación del burosumab sistémico.

La proporción entre la tasa de reabsorción tubular renal máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) mostró aumentos dependientes de la dosis con respecto a los valores basales (*consulte Estudios clínicos*).

Se observó la elevación del FGF23 total sérico después del inicio del tratamiento con burosumab; no obstante, se desconoce la implicancia clínica.

Estudios clínicos.

Hipofosfatemia pediátrica ligada al cromosoma X

CRYSVITA® se evaluó en 65 pacientes pediátricos con XLH.

El Estudio 1 es un estudio aleatorizado, abierto en 52 pacientes prepuberales con XLH, de 5 a 12 años de edad, que comparó el tratamiento con CRYSVITA® administrado cada 2 semanas frente a cada 4 semanas. Tras una fase inicial de titulación de la dosis de 16 semanas, los pacientes completaron 48 semanas de tratamiento con CRYSVITA® cada 2 semanas. Los 52 pacientes completaron al menos 64 semanas en el estudio; ningún paciente interrumpió su participación. La dosis de burosumab se ajustó hasta alcanzar el objetivo de concentración de fósforo sérico en ayunas de 3.5 a 5.0 mg/dL. Veintiséis de 52 pacientes recibieron CRYSVITA® cada dos semanas a una dosis promedio de 0.73 (rango: 0.3, 1.5), 0.98 (rango: 0.4, 2.0) y 1.04 (rango: 0.4, 2.0) mg/kg a las semanas 16, 40 y 60 respectivamente, y hasta una dosis máxima de 2.0 mg/kg. Los 26 pacientes restantes recibieron CRYSVITA® cada cuatro semanas. Al momento del ingreso al estudio, la media de edad de los pacientes fue de 8.5 años y el 46 % era de sexo masculino. El noventa y seis por ciento había recibido fosfato oral y análogos de la vitamina D activa durante una media (SD) de 7 (2.4) años. El fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa se interrumpieron antes de la inscripción en el estudio. El noventa y cuatro por ciento de los pacientes tenía evidencia radiográfica de raquitismo al inicio.

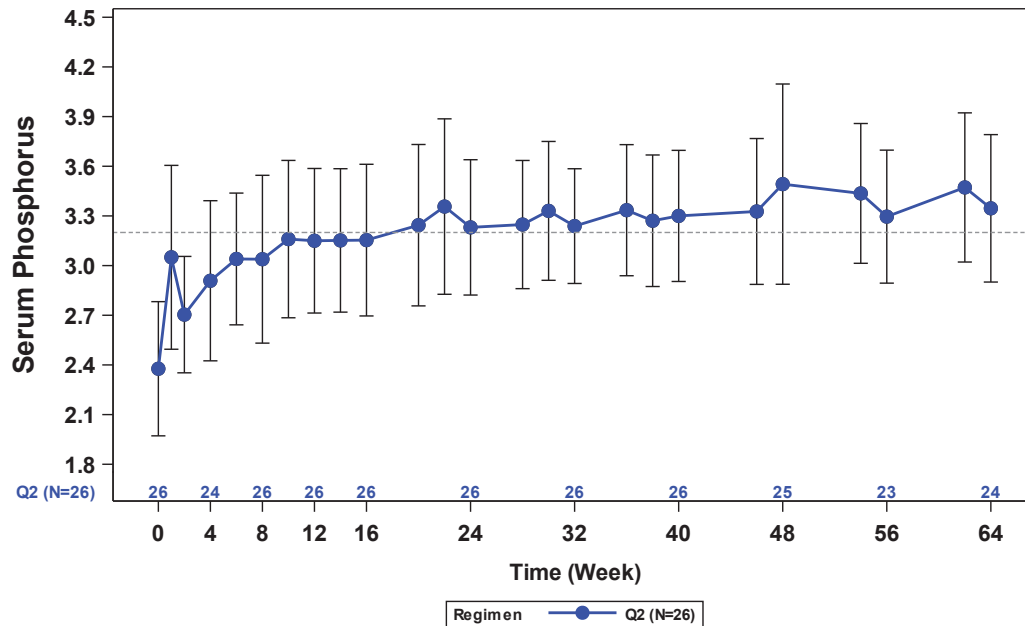
El Estudio 2 es un estudio abierto de 64 semanas en 13 pacientes con XLH pediátrica, de 1 a 4 años de edad. Los pacientes recibieron CRYSVITA® a una dosis de 0.8 mg/kg cada dos semanas con titulación hasta 1.2 mg/kg basada en las mediciones de fósforo sérico. Todos los pacientes completaron al menos 40 semanas en el estudio; ningún paciente interrumpió su participación. Al momento del ingreso al estudio, la media de edad de los pacientes fue de 2.9 años y el 69% era de sexo masculino. Todos los pacientes tenían evidencia radiográfica de raquitismo al inicio y habían recibido fosfato oral y análogos de la vitamina D activa durante una media (SD) de 16.9 (13.9) años. El fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa se interrumpieron antes de la inscripción en el estudio.

Fósforo sérico:

En el Estudio 1, CRYSVITA® aumentó los niveles medios (SD) de fósforo sérico de 2.4 (0.40) al inicio a 3.3 (0.40) y 3.4 (0.45) mg/dL a la semana 40 y la semana 64 en los pacientes que recibieron CRYSVITA® cada 2 semanas (Figura 1). La proporción entre la tasa de reabsorción tubular renal máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) aumentó en estos pacientes de una media (SD) de 2.2 (0.49) al inicio a 3.3 (0.60) y 3.4 (0.53) mg/dL en la semana 40 y la semana 64.

En el Estudio 2, CRYSVITA® aumentó la media (SD) de los niveles de fósforo sérico de 2.5 (0.28) mg/dL al inicio a 3.5 (0.49) mg/dL en la semana 40.

Figura 1: Niveles de fósforo sérico (mg/dL) a lo largo del tiempo en niños de 5-12 años de edad que recibieron CRYSVITA® cada 2 semanas en el Estudio 1



a) Nivel de fósforo sérico (mg/dL) (media ±SD) - Q2W. La línea punteada representa el límite inferior de lo normal (3.2 mg/dL) en los pacientes del Estudio 1.

Evaluación radiográfica de raquitismo:

Se examinaron las radiografías de 52 pacientes con XLH tratados con CRYSVITA® en el Estudio 1 y de 13 pacientes del Estudio 2 para evaluar el raquitismo relacionado con la XLH, utilizando el puntaje de Thacher de gravedad del raquitismo (Rickets Severity Score, RSS) de 10 puntos y la impresión radiográfica global de cambio (Radiographic Global Impression of Change, RGI-C) de 7 puntos. El puntaje RSS se asigna con base en imágenes de la muñeca y la rodilla en un único momento de evaluación; los puntajes más altos indican una mayor gravedad del raquitismo. El puntaje RGI-C se asigna con base en las comparaciones simultáneas de las radiografías de la muñeca y la rodilla de dos momentos de evaluación; los puntajes más altos indican una mayor mejora de la evidencia radiográfica del raquitismo. Un puntaje de RGI-C de +2.0 se definió como evidencia radiográfica de curación sustancial.

En el Estudio 1, el puntaje medio (SD) basal de RSS total fue de 1.9 (1.17) en los pacientes que recibieron CRYSVITA® cada dos semanas. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA®, el RSS total medio disminuyó de 1.9 a 0.8 (consulte la Tabla 1). Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA®, el puntaje medio global de RGI-C fue de +1.7 en los pacientes que recibieron CRYSVITA® cada dos semanas. Dieciocho de 26 pacientes alcanzaron un puntaje RGI-C de $\geq +2.0$. Estos hallazgos se mantuvieron a la semana 64, como se muestra en la tabla 1.

En el Estudio 2, la media (SD) basal del RSS total fue de 2.9 (1.37) en 13 pacientes. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA®, la media del RSS total disminuyó de 2.9 a 1.2 y la media (SE) del puntaje RGI-C global fue de +2.3 (0.08). Los 13 pacientes alcanzaron un puntaje de RGI-C global $\geq +2.0$. La media (SE) de deformidad de los miembros inferiores según

lo evaluado por el puntaje RGI-C, utilizando radiografías de toda la pierna en posición de pie, fue de +1.3 (0.14) (consulte la Tabla 1).

Tabla 1: Respuesta del raquitismo en niños de 1-12 años que recibieron CRYSVITA® cada 2 semanas en el Estudio 1 y el Estudio 2

Criterio de valoración	CRYSVITA® cada 2 semanas	
	Estudio 1 (N = 26)	Estudio 2 (N = 13)
Puntaje RSS total		
Media (SD) basal	1.9 (1.17)	2.9 (1.37)
Media de LS de cambio con respecto al valor basal en el puntaje totala (la reducción indica mejora) con CI del 95 %		
Semana 40	-1.1 (-1.28, -0.85)	-1.7 (-2.03, -1.44)
Semana 64	-1.0 (-1.2, -0.79)	
Puntaje RGI-C global		
Media de LS del puntajea (positivo indica curación) con CI del 95 %		
Semana 40	+1.7 (+1.48, +1.84)	+2.3 (+2.16, +2.51)
Semana 64	+1.6 (+1.34, +1.78)	

a) Las estimaciones de la media de LS (mínimos cuadrados) y el CI (intervalo de confianza) del 95 % son del modelo de la ecuación de estimación generalizada que da cuenta del RSS basal, las visitas y el régimen y su interacción en el Estudio 1 y del modelo ANCOVA que da cuenta de la edad y el RSS basal en el Estudio 2.

Actividad de la fosfatasa alcalina sérica:

En el Estudio 1, la media (SD) de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica total fue de 462 (110) U/L al inicio y disminuyó a 354 (73) U/L a la semana 64 (-23 %, $p < 0.0001$) en los pacientes que recibieron CRYSVITA® cada 2 semanas.

En el Estudio 2, la media (SD) de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica total fue de 549 (194) U/L al inicio y disminuyó a 335 (88) U/L a la semana 40 (cambio medio: -36 %).

Crecimiento:

En el Estudio 1, el tratamiento con CRYSVITA® durante 64 semanas aumentó la media (SD) del puntaje Z de la estatura de pie de -1.72 (1.03) al inicio a -1.54 (1.13) en los pacientes que recibieron CRYSVITA® cada dos semanas (media de LS de cambio de +0.19 [CI del 95 %: 0.09 a 0.29]).

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X en adultos:

El Estudio 3 es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 134 pacientes adultos con XLH. El estudio incluyó un período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas, seguido de un período abierto de 24 semanas en el que los pacientes aleatorizados a placebo cambiaron a CRYSVITA; todos los pacientes permanecieron en ciego para su asignación del tratamiento original. Un paciente en el grupo de CRYSVITA interrumpió el tratamiento durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas, 7 pacientes interrumpieron el tratamiento durante el segundo período de 24 semanas y 126 pacientes completaron 48 semanas de tratamiento. CRYSVITA® se administró a una dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. Al momento del ingreso al estudio, la media de edad de los pacientes fue de 40 años (rango de 19 a 66 años) y el 35 % era de sexo masculino. La media (SD) basal de la concentración de fósforo sérico estuvo por debajo del límite inferior de lo normal en 1.98 (0.31) mg/dL. No se permitió el uso de fosfato oral y de los análogos de la vitamina D activa durante el estudio. Un paciente en el grupo de CRYSVITA® interrumpió el tratamiento.

El Estudio 4 es un estudio abierto, de grupo único, de 48 semanas en 14 pacientes adultos con XLH para evaluar los efectos de CRYSVITA® en la mejora de la osteomalacia según lo determinado por la evaluación histológica e histomorfométrica de las biopsias óseas de la cresta ilíaca. Los pacientes recibieron 1 mg/kg de CRYSVITA® cada cuatro semanas. Al momento del ingreso al estudio, la media de edad de los pacientes fue de 40 años (rango de 25 a 52 años) y el 43 % era de sexo masculino. No se permitió el uso de fosfato oral y de los análogos de la vitamina D activa durante el estudio.

Fósforo sérico:

En el Estudio 3, la media (SD) basal del fósforo sérico fue de 1.9 (0.32) y 2.0 (0.30) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA®, respectivamente. Durante las 24 semanas iniciales de tratamiento, la media (SD) de fósforo sérico en los puntos medios de los intervalos entre dosis (2 semanas después de la dosis) fue de 2.1 (0.30) y 3.2 (0.53) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA®, y la media (SD) del fósforo sérico en los extremos de los intervalos de dosis fue de 2.1 (0.30) y 2.7 (0.45) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA®.

Un total de 94 % de los pacientes tratados con CRYSVITA® alcanzó un nivel de fósforo sérico por encima del límite inferior de lo normal (LLN) en comparación con el 8 % en el grupo placebo hasta la semana 24 (Tabla 2).

Tabla 2: Proporción de pacientes adultos que alcanzaron niveles medios de fósforo sérico por encima del LLN en el punto medio del intervalo entre dosis en el Estudio 3

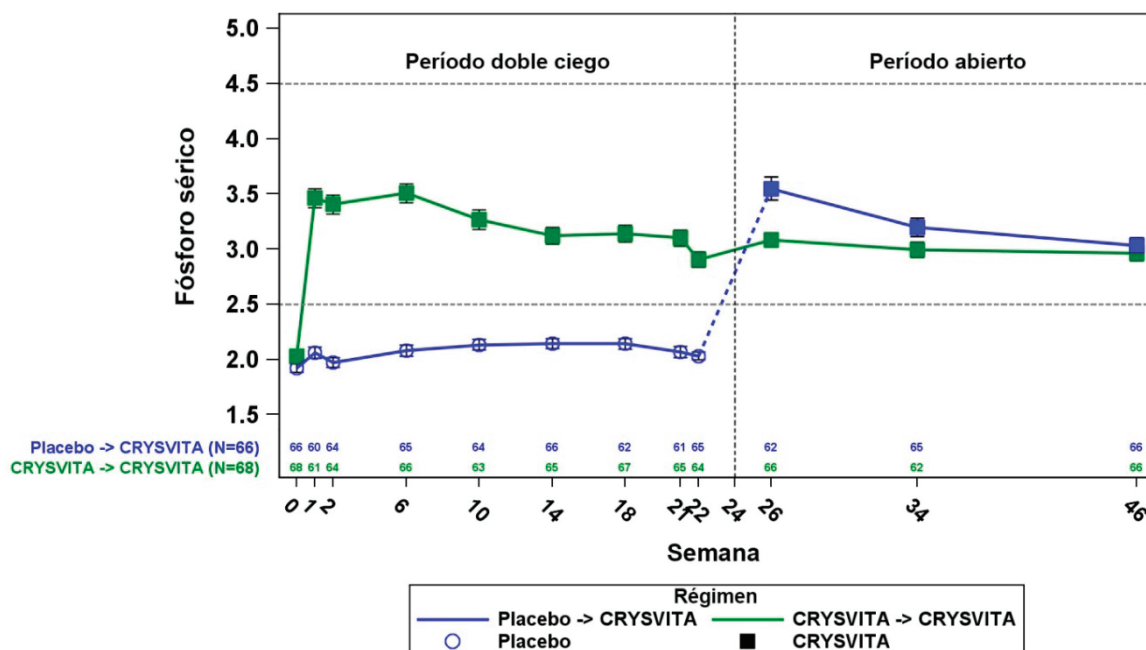
	Placebo (N = 66)	CRYSVITA® (N = 68)
Alcanzaron media de fósforo sérico > LLN en los puntos medios de los intervalos entre dosis hasta la semana 24 - n (%)	5 (8 %)	64 (94 %)
CI del 95 %	(3.3, 16.5)	(85.8, 97.7)

	Placebo (N = 66)	CRYSVITA® (N = 68)
Valor de pa		< 0.0001

a) Los CI del 95 % se calcularon utilizando el método del puntaje de Wilson. El valor de P es de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para la asociación entre alcanzar el criterio de valoración primario y el grupo de tratamiento, con ajuste por estratificaciones de aleatorización.

En el grupo inicial con CRYSVITA, las concentraciones medias de fósforo sérico permanecieron en el LLN o por encima del mismo durante las 48 semanas de tratamiento. En los pacientes que fueron cruzados de placebo a CRYSVITA a la semana 24, las concentraciones medias de fósforo sérico aumentaron por encima del LLN en la primera visita después de la primera administración de CRYSVITA (semana 26) y permanecieron en el LLN o por encima del mismo durante todo el tratamiento con CRYSVITA (Figura 2).

Figura 2: Concentraciones pico medias de fósforo sérico (± SE) (mg/dl) en el Estudio 3



Las líneas punteadas representan el límite superior de normalidad (4,5 mg/dL) y el límite inferior de normalidad (2,5 mg / dL) para los pacientes del Estudio 4.

Al inicio, la media (SD) de la proporción entre la tasa de reabsorción tubular renal máxima y la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) fue de 1.6 (0.37) y 1.7 (0.40) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA®, respectivamente. En la semana 22 (punto medio de un intervalo de dosis), la media (SD) de la TmP/GFR fue de 1.7 (0.37) y 2.7 (0.75) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA®. En la semana 24 (extremo de un intervalo de dosis), la media (SD) de la TmP/GFR fue de 1.7 (0.42) y 2.2 (0.48) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA®. En la semana 48, la media (SD) de TmP/GFR fue de 2.2 (0.518) mg/dl en el grupo de burosumab

inicial y 2.2 (0.593) mg/dl en los pacientes que fueron cruzados de placebo al tratamiento con burosumab.

Dolor asociado a la XLH

El Estudio 3 investigó CRYSVITA para el tratamiento del dolor asociado a la XLH. El dolor se midió con un formulario abreviado del Cuestionario breve del dolor (brief pain inventory, BPI). Los puntajes del BPI oscilan entre 0 (ausencia de dolor) y 10 (peor dolor posible). Después de las primeras 24 semanas, los puntajes medios (SD) del peor dolor disminuyeron de 6.5 (1.43) a 6.1 (2.01) en el grupo de placebo y de 6.8 (1.31) a 5.8 (1.92) en el grupo de CRYSVITA (Tabla 3). En la semana 48, los puntajes medios (SD) del peor dolor disminuyeron a 4.9 (2.13) con respecto al inicio en los pacientes que fueron cruzados de placebo, una disminución de las medias de LS (SE) de 1.53 (0.23) ($p < 0.0001$), y a 5.6 (1.9) con respecto al inicio en el grupo inicial de CRYSVITA, una disminución de las medias de LS (SE) de 1.09 (0.22) ($p < 0.0001$).

Tabla 3: Cambios en el dolor asociado a la XLH con CRYSVITA en el Estudio 3 a la semana 24

		Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Cambio en el puntaje del peor dolor^a	Media (SD) basal	6.54 (1.433)	6.81 (1.308)
	Media (SD) a la semana 24 ^b	6.09 (2.013)	5.82 (1.916)
	Cambio en las medias de LS (SE)	-0.32 (0.222)	-0.79 (0.211)
	Diferencia en las medias de LS (SE) ^c		-0.46 (0.275) Valor de p: 0.0919

a Las estimaciones de las medias de LS y de los valores de p son del modelo de la ecuación de estimación generalizada que da cuenta del valor inicial, la región, las visitas y el tratamiento y su interacción

b n = 65 placebo, 67 CRYSVITA

c Diferencia de CRYSVITA-placebo

Rigidez y capacidad funcional asociadas a la XLH

El Estudio UX023-CL303 investigó CRYSVITA para el manejo de la rigidez y la capacidad funcional asociadas a la XLH medidas por el Índice de Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC). Los puntajes de cada dominio del índice se normalizaron y oscilaron entre 0-100; un puntaje más alto indicaba una peor capacidad funcional. A las 24 semanas, el puntaje medio (SD) de rigidez del WOMAC disminuyó de 61.4 (20.77) a 60.4 (21.83) en el grupo de placebo y de 64.7 (20.25) a 53.7 (20.76) en el grupo de CRYSVITA (Tabla 4). A las 48 semanas, el puntaje medio (SD) de rigidez del WOMAC disminuyó con respecto al inicio a 44.7 (22.47) en los pacientes que fueron cruzados de placebo, una disminución de 15.3 (3.54) ($p < 0.0001$), y a 45.3 (21.90) en el grupo de CRYSVITA inicial, una disminución de 16.03 (3.32), ($p < 0.0001$). A las 24 semanas, el puntaje medio (SD) de capacidad funcional del WOMAC disminuyó de 43.9 (19.94) a 42.65 (22.76) en el grupo de placebo y de 50.8 (19.66) a 43.4 (19.5) en el grupo de CRYSVITA ($p = 0.0478$) (Tabla 4). A las 48 semanas, el puntaje medio (SD) de rigidez del WOMAC disminuyó con respecto al inicio a 34.74 (22.62) en los pacientes que fueron cruzados de placebo, una disminución de 6.4 (2.85) ($p = 0.026$), y a 38.4 (18.61) en el grupo de CRYSVITA inicial, una disminución de 7.76 (2.15) ($p = 0.0003$).

Tabla 4: Cambios en la rigidez y la capacidad funcional con CRYSVITA en el Estudio 3 a la semana 24

		Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Cambio en el puntaje de rigidez ^a	Media (SD) basal	61.36 (20.770)	64.71 (20.253)
	Media (SD) a la semana 24 ^b	60.38 (21.827)	53.73 (20.759)
	Cambio en las medias de LS (SE)	0.46 (3.139)	-7.85 (3.034)
	Diferencia en la media de LS (SE) ^c		-8.31 (3.251) Valor de p: 0.0106 ^e
Cambio en el puntaje de capacidad funcional ^a	Media (SD) basal	43.89 (19.938)	50.79 (19.660)
	Media (SD) a la semana 24 ^d	42.65 (22.760)	43.43 (19.507)
	Cambio en las medias de LS (SE) ^b	-1.79 (2.722)	-3.11 (2.553)
	Diferencia en las medias de LS (SE) ^c		-4.90 (2.479) Valor de p: 0.0478

- Las estimaciones de las medias de LS y de los valores de p son del modelo de la ecuación de estimación generalizada que da cuenta del valor inicial, las estratificaciones en la aleatorización, la región, las visitas y el tratamiento y su interacción
- n = 65 placebo, 67 CRYSVITA
- Diferencia de CRYSVITA-placebo
- n = 65 placebo, 66 CRYSVITA
- El valor de p es estadísticamente significativo después del ajuste por multiplicidad (método de Hochberg)

Evaluación radiográfica de osteomalacia:

En el Estudio 3, se llevó a cabo una encuesta esquelética al inicio para identificar fracturas relacionadas con la osteomalacia y pseudofracturas. Las fracturas relacionadas con la osteomalacia se definen como un espacio de luz que se extiende por ambas capas corticales del hueso y las pseudofracturas se definen como una capa de luz que se produjo en forma atraumática y que se extiende a través de una capa cortical. Hubo un 52 % de pacientes que tenían fracturas activas (no curadas) (12 %) o pseudofracturas activas (47 %) al inicio. Las fracturas y las pseudofracturas activas se localizaron predominantemente en el fémur, la tibia/peroné y los metatarsianos de los pies. La evaluación de estos sitios de fractura/pseudofractura activa en la semana 24 demostró una mayor tasa de curación completa en el grupo de CRYSVITA® en comparación con el placebo, tal como se muestra en la Tabla 5. Durante el período abierto en el que todos los pacientes recibieron CRYSVITA, los pacientes que continuaron recibiendo CRYSVITA mostraron una curación adicional, mientras que los pacientes que comenzaron a recibir CRYSVITA en el período abierto mostraron una tasa más alta de curación completa en comparación con cuando recibían placebo, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Comparación de la curación de la fractura con CRYSVITA frente a placebo en el Estudio 3

	Fracturas activas		Pseudofracturas activas		Total de fracturas	
	Placebo n (%)	CRYSVITA® n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA® n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA® n (%)
Cantidad de fracturas al inicio	13	14	78	51	91	65
Curada en la semana 24	0 (0 %)	7 (50 %)	7 (9 %)	21 (41 %)	7 (8 %)	28 (43 %)
	Placebo → CRYSVITA ^b n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo → CRYSVITA ^b n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo → CRYSVITA ^b n (%)	CRYSVITA n (%)
Curada en la semana 48 ^b	6 (46.2 %)	8 (57.1 %)	26 (33.3 %)	33 (64.7 %)	32 (35.2 %)	41 (63.1 %)

a. Porcentaje basado en el inicio

b. Desde la semana 24 a la 48, todos los pacientes recibieron CRYSVITA

Histomorfometría ósea:

En el Estudio 4, después de 48 semanas de tratamiento, se observó la curación de la osteomalacia en diez pacientes tal como lo demuestran las disminuciones del volumen del osteoide/volumen óseo (OV/BV) desde un puntaje medio (SD) de 26.1 % (12.4) al inicio a un 11.2 % (6.5); un cambio de -57 %. El grosor del osteoide (O.Th) disminuyó en once pacientes de una media (SD) de 17.2 (4.1) micrómetros a 11.6 (3.1) micrómetros, un cambio de -33 %. El tiempo de demora hasta la mineralización (MLt) disminuyó en 6 pacientes de una media (SD) de 594 (675) días a 156 (77) días, un cambio de -74 %.

Mecanismo de acción:

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X está causada por un exceso de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) que suprime la reabsorción tubular renal de fosfato y la producción renal de 1,25 dihidroxi vitamina D. El burosumab se une al FGF23 e inhibe la actividad biológica del mismo, con lo que restaura la reabsorción renal de fosfato y aumenta la concentración sérica de 1,25 dihidroxi vitamina D.

Uso pediátrico:

Se estableció la seguridad y la eficacia de CRYSVITA® en pacientes pediátricos de 1 año o más. La eficacia en pacientes pediátricos de 1 año o más con XLH se basa en estudios abiertos de 52 pacientes pediátricos de 5 a 12 años de edad con XLH (Estudio 1), y en 13 pacientes pediátricos de 1 a 4 años de edad con XLH (Estudio 2) que evaluaron el fósforo sérico y los hallazgos radiográficos. La eficacia en adolescentes está respaldada por estudios en pacientes pediátricos de menos de 13 años de edad. La administración del fármaco en este grupo de edad se derivó utilizando modelado y simulación de datos de PK y PD en sujetos adultos y pediátricos.

No se ha establecido la eficacia de CRYSVITA® en pacientes pediátricos con XLH de menos de 1 año de edad (consulte Reacciones adversas y Estudios clínicos).

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos con CRYSVITA® no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano se debe realizar con precaución; habitualmente se debe comenzar por el extremo inferior del rango de dosis, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante o de otros tratamientos farmacológicos.

VI. CONTRAINDICACIONES:

No use CRYSVITA® con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.

No inicie el tratamiento con CRYSVITA® si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.

CRYSVITA® está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

VII. PRECAUCIONES GENERALES:

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipersensibilidad:

En pacientes que reciben CRYSVITA® se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria). Interrumpa CRYSVITA® si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias e inicie el tratamiento médico adecuado (consulte Reacciones adversas IX).

Hiperfosfatemia y riesgo de nefrocalcinosis:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. En los pacientes que ya usan CRYSVITA®, posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente (consulte Dosis y administración XIII).

Reacciones en el lugar de la inyección:

La administración de CRYSVITA® puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración de CRYSVITA® si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección y administre el tratamiento médico adecuado (consulte Reacciones adversas IX).

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.

Reacciones de hipersensibilidad.

Indique a los pacientes que CRYSVITA® puede causar eventos de hipersensibilidad como erupción, erupción en el lugar de la inyección y urticaria. Indique a los pacientes que se comuniquen con su médico si se producen dichas reacciones. (consulte Reacciones adversas IX).

Reacciones en el lugar de la inyección.

Informe a los pacientes que han ocurrido reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., eritema, erupción, tumefacción, moretones, dolor, prurito, urticaria y hematoma) de CRYSVITA®. Indique a los pacientes que se comuniquen con su médico si se producen dichas reacciones.

Síndrome de piernas inquietas

Indique a los pacientes que CRYSVITA® puede inducir el RLS o empeorar los síntomas del RLS existente. Indique a los pacientes que se comuniquen con su médico si se producen dichas reacciones (consulte Reacciones Adversas IX).

Embarazo

Informe a los pacientes que notifiquen a su médico en caso de embarazo y/o lactancia [consulte VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO)].

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo:

Resumen de riesgos.

No se dispone de datos sobre el uso de CRYSVITA® en mujeres embarazadas para informar si el fármaco está asociado a riesgos de desenlaces adversos para el desarrollo. En útero, la exposición a burosumab en macacos no produjo efectos teratogénicos. Se observaron efectos adversos como pérdida fetal tardía y parto de pretérmino en macacos hembras preñadas; sin embargo, es improbable que estos efectos indiquen riesgo clínico debido a que ocurrieron a una exposición al fármaco que fue 64 veces más alta, según el AUC, que la exposición de seres humanos a 1 mg/kg cada 4 semanas, y en los monos sin XLH estuvieron acompañados por hiperfosfatemia materna y mineralización placentaria (consulte Datos). Se deben monitorear los niveles de fósforo sérico durante todo el embarazo (consulte Dosis y Vía de administración).

Datos.

Datos en animales.

En un estudio de toxicidad reproductiva en macacos hembra preñadas sin XLH, se administró burosumab por vía intravenosa una vez cada dos semanas desde el día 20 del embarazo hasta el parto o la cesárea el día 133, lo que incluye el período de organogénesis, en dosis de 1, 7 y 64 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas para seres humanos adultos. El tratamiento no produjo efectos teratogénicos en los fetos o las crías. Se observó un aumento de las pérdidas fetales tardías, disminución del período de gestación y aumento de la incidencia de partos de pretérmino con una exposición a 64 veces la exposición en seres humanos adultos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas, concomitante con hiperfosfatemia materna y mineralización placentaria. Se detectó burosumab en el suero de fetos, lo que indica que cruza la placenta. Se observó hiperfosfatemia, pero no mineralización ectópica, en fetos y crías de madres expuestas a 64 veces la exposición en seres humanos a

la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. El burosumab no afectó el crecimiento pre y postnatal, incluida la capacidad de supervivencia de las crías.

Lactancia:

Resumen de riesgos.

No existe información acerca de la presencia de burosumab en la leche materna en seres humanos, o acerca de los efectos del burosumab en la producción de leche materna o en el lactante alimentado con leche materna. Existen IgG maternas presentes en la leche materna. Sin embargo, se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada al burosumab en el lactante alimentado con leche materna. La falta de datos clínicos durante la lactancia impide determinar con claridad el riesgo de CRYSVITA® para un lactante durante la lactancia. Por lo tanto, deberán sopesarse los beneficios del amamantamiento en el desarrollo y la salud frente a la necesidad clínica de la madre de recibir CRYSVITA®, y cualquier posible efecto adverso en el lactante amamantado causado por CRYSVITA® o por la afección materna subyacente.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se describen más adelante y en otras partes del instructivo:

Hipersensibilidad (consulte Advertencias y precauciones).

Hiperfosfatemia y riesgo de nefrocalcinosis (consulte Advertencias y precauciones).

Reacciones en el lugar de la inyección (consulte Advertencias y Precauciones).

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos para otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH.

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a CRYSVITA® en 65 pacientes pediátricos con XLH que incluyeron 52 expuestos durante al menos 64 semanas (Estudio 1) y 13 expuestos durante al menos 40 semanas (Estudio 2). En general, los pacientes con XLH pediátrica: estuvieron expuestos a CRYSVITA® durante una media de 108 semanas (mín. 40.9, máx. 150.0). CRYSVITA® se estudió en dos estudios pediátricos abiertos de fase 2 (Estudio 1, edades 5 a 12 años, n = 52; Estudio 2, edades ≥ 1 a < 5 años, n = 13). En general, la población de pacientes tenía entre 1-12 años (media de edad de 7.4 años), 51 % eran varones, y 89 % eran blancos/caucásicos y tenían diagnóstico de XLH. En el Estudio 1, 26 de los pacientes recibieron CRYSVITA® a una dosis media de 1.05 mg/kg (rango 0.4 – 2.0 mg/kg) cada 2 semanas a la semana 64; los otros 26 pacientes recibieron CRYSVITA® cada 4 semanas. En el Estudio 2, los pacientes recibieron CRYSVITA® a una dosis media de 0.89 mg/kg (rango 0.8 – 1.2 mg/kg) cada 2 semanas a la semana 40. Las reacciones adversas informadas en más del 10 % de los pacientes tratados con CRYSVITA® de los Estudios 1 y 2 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Reacciones adversas informadas en más del 10 % de los pacientes pediátricos que recibieron CRYSVITA® en los Estudios 1 y 2

Reacción adversa	Estudio 1 (N = 52) n (%)	Estudio 2 (N = 13) n (%)	Global (N = 65) n (%)
Cefalea	38 (73)	1 (8)	39 (60)
Reacción en el lugar de la inyección ¹	35 (67)	3 (23)	38 (59)
Vómitos	25 (48)	6 (46)	31 (48)
Pirexia	23 (44)	8 (62)	31 (48)
Dolor en extremidad	24 (46)	3 (23)	27 (42)
Disminución de vitamina D ²	19 (37)	2 (15)	21 (32)
Erupción ³	14 (27)	1 (8)	15 (23)
Odontalgia	12 (23)	2 (15)	14 (22)
Mialgia	9 (17)	1 (8)	10 (15)
Absceso dental	8 (15)	3 (23)	11 (17)
Mareos ⁴	8 (15)	0 (0)	8 (12)

n = cantidad de pacientes con un evento; N = cantidad total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA®

¹ Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen: reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, tumefacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, moretón en el lugar de la inyección, cambio de coloración en el lugar de la inyección, molestia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, mácula en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección.

² Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

³ Erupción incluye: erupción, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustular.

⁴ Mareos incluye: mareos y mareos durante el ejercicio.

Reacciones de hipersensibilidad:

En pacientes pediátricos, los posibles eventos de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (22 %), erupción en el lugar de la inyección (6 %) y urticaria (5 %).

Hiperfosfatemia.

En estudios pediátricos, no se informaron eventos de hiperfosfatemia.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISR).

En estudios pediátricos, aproximadamente el 58 % de los pacientes tuvo una reacción local (p. ej., urticaria en el lugar de la inyección, eritema, erupción, tumefacción, moretón, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección de CRYSVITA®. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de

administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones adversas en pacientes adultos con XLH:

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a CRYSVITA® en 68 pacientes adultos con XLH, de 20-63 años de edad (media de edad 41 años), de los cuales la mayoría era de raza blanca/caucásicos (81 %) y mujeres (65 %). Estos pacientes estaban inscritos en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 en adultos con XLH (Estudio 3: CRYSVITA® = 68, placebo = 66), en el cual los pacientes recibieron CRYSVITA® a una dosis media de 0.95 mg/kg (rango 0.3 – 1.2 mg/kg) por vía subcutánea cada 4 semanas a la semana 24. Las reacciones adversas informadas en más del 5 % de los pacientes tratados con CRYSVITA® y en 2 pacientes o más que con placebo en la porción controlada con placebo de 24 semanas del Estudio 3 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en más del 5 % de los pacientes adultos tratados con CRYSVITA® y en al menos 2 pacientes más que con placebo en el Estudio 3

Reacción adversa	CRYSVITA® (N = 68) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Dolor de espalda	10 (15)	6 (9)
Cefalea ¹	9 (13)	6 (9)
Infección dental ²	9 (13)	6 (9)
Síndrome de piernas inquietas	8 (12)	5 (8)
Disminución de vitamina D ³	8 (12)	3 (5)
Mareos	7 (10)	4 (6)
Estreñimiento	6 (9)	0 (0)
Aumento del fósforo en sangre ⁴	4 (6)	0 (0)

n = cantidad de pacientes con un evento; N = cantidad total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA® o placebo.

¹ Cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

² Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

³ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicoalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴ Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Reacciones de hipersensibilidad:

En el período doble ciego del Estudio 3, aproximadamente el 6 % de los pacientes en los grupos de tratamiento con CRYSVITA® y placebo experimentaron un evento de hipersensibilidad. Los eventos fueron leves o moderados y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Hiperfosfatemia:

En el período doble ciego del Estudio 3, 7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con CRYSVITA® experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis (ya sea una única medición de fósforo sérico de más de 5.0 mg/dL o fósforo sérico de más de 4.5 mg/dL [el límite superior de lo normal] en dos ocasiones). La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis. La dosis de todos los pacientes que cumplieron con los criterios especificados en el protocolo se redujo un 50 por

ciento. Un único paciente requirió una segunda reducción de la dosis debido a persistencia de la hiperfosfatemia.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISR)

En el período doble ciego del Estudio 3, aproximadamente 12 % de los pacientes en los grupos de tratamiento con CRYSVITA® y placebo tuvieron una reacción local (p. ej., reacción en el lugar de la inyección, eritema, erupción, moretón, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Síndrome de piernas inquietas (RLS)

En el período doble ciego del Estudio 3, aproximadamente 12 % del grupo de tratamiento con CRYSVITA® presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS) basal o RLS de nueva aparición de gravedad leve a moderada; estos eventos no produjeron la interrupción de la dosis. También se informó RLS no serio en otros estudios de XLH en adultos con dosis repetidas; en un caso, el empeoramiento del RLS basal llevó a la interrupción del fármaco y, posteriormente, el evento se resolvió.

Inmunogenicidad:

Al igual que con toda proteína terapéutica, existe la posibilidad de que surja inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia de positividad a anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo puede verse afectada por diversos factores, tales como la metodología analítica, el manejo y el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra burosumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) preexistentes en hasta un 10 % de los pacientes en estudios clínicos. No se detectaron ADA en pacientes que eran negativos para anticuerpos al inicio del tratamiento. Sin embargo, el ensayo utilizado para medir ADA está sujeto a interferencia por parte del burosumab en suero, lo que posiblemente provoca la subestimación de la incidencia de formación de anticuerpos. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, no se pudieron detectar anticuerpos contra burosumab en la mayoría de los pacientes que tenían niveles séricos de burosumab ≥ 3750 ng/ml.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con CRYSVITA®.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han establecido interacciones con los análisis de laboratorio

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad.

No se evaluó el potencial carcinogénico de burosumab en estudios a largo plazo en animales.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico del burosumab.

No se han llevado a cabo estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar los efectos del burosumab.

Los estudios de toxicología con burosumab de hasta 40 semanas de duración en macacos sin XLH no mostraron efectos adversos significativos en los órganos reproductivos de las hembras en dosis de hasta 65 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. En monos machos, se observó mineralización mínima de la rete testis o de los túbulos seminíferos asociada con hiperfosfatemia con exposiciones de 11 a 37 veces la exposición en seres humanos, pero el análisis del semen no mostró ningún efecto adverso.

Toxicología y/o farmacología en animales.

En conejos y macacos, la inhibición de la señalización del FGF23 por parte del burosumab aumentó el fosfato y la 1,25 dihidroxi vitamina D en suero. Se observó mineralización ectópica en múltiples tejidos y órganos con dosis de burosumab que produjeron niveles suprafisiológicos de fosfato sérico en los animales sin XLH. En un estudio en ratones de cepa salvaje (wild type, WT) y ratones Hyp hipofosfatémicos, un modelo de XLH en muridos, la mineralización ectópica fue marcadamente menor en los ratones Hyp.

En macacos adultos, el burosumab aumentó el recambio óseo, el contenido mineral y/o la densidad mineral y el grosor cortical con exposiciones de 37 a 65 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. Se observaron efectos adversos a nivel óseo que incluyeron reducción de la densidad mineral ósea, de la mineralización ósea y de la fuerza ósea en monos macho adultos con exposiciones de 37 a 47 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas.

En macacos jóvenes, el burosumab aumentó el recambio óseo, el contenido mineral y/o la densidad mineral y/o el grosor cortical con exposiciones de 0.5 a 5 veces la exposición pediátrica clínica. La mineralización ósea estuvo disminuida en un mono macho con una exposición que fue 5 veces la exposición pediátrica, pero no hubo ningún efecto en la fuerza ósea. El burosumab no afectó el desarrollo óseo en monos jóvenes en dosis de hasta 5 veces la exposición pediátrica.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

DOSIS:

CRYSVITA® se administra mediante inyección subcutánea y debe ser administrada por un profesional de la Salud.

Interrumpa el fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa 1 semana antes del inicio del tratamiento. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

Pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (1 a menos de 18 años de edad).

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0.8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada dos semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg.

Después del inicio del tratamiento con CRYSVITA®, mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Ajuste de la dosis:

Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de Crysvida con más frecuencia que una vez cada 4 semanas. Aumento de la dosis: Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2 mg/kg, administrados cada dos semanas (dosis máxima de 90 mg) según el cronograma de administración que se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8: Cronograma de dosis pediátrica para el aumento escalonado de la dosis

Peso corporal (kg)	Dosis inicial (mg)	Primer aumento de la dosis a (mg)	Segundo aumento de la dosis a (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 o más	90	90	90

Disminución de la dosis: Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar CRYSVITA®. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento según el cronograma de dosis que se muestra en la Tabla 9. Reevalúe el nivel de fosforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel permanece por debajo del rango de referencia para la edad después de reiniciar la dosis, se puede ajustar la dosis según la Tabla 8.

Tabla 9: Cronograma de dosis pediátricas para reiniciar el tratamiento

Dosis previa (mg)	Dosis de reinicio (mg)
10	5
15	10

20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

Pacientes adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (18 años de edad o más).

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada cuatro semanas.

Después del inicio del tratamiento con CRYSVITA,® evalúe el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Disminución de la dosis

Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 2 semanas después del ajuste de la dosis.

No ajuste la dosis de Crysvita con más frecuencia que una vez cada 4 semanas.

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico después de 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar CRYSVITA®. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con aproximadamente la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas, según el cronograma de dosis que se muestra en la 10. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Tabla 10: Cronograma de dosis en adultos para reiniciar el tratamiento

Dosis previa (mg)	Dosis de reinicio (mg)
40	20
50	20
60	30
70	30
80 o más	40

Dosis omitida.

Si un paciente omite una dosis, reanude CRYSVITA® lo antes posible a la dosis prescrita.

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

Consideraciones generales para la administración subcutánea.

Los lugares de inyección se deben rotar cada vez que se administre una inyección a un lugar anatómico diferente (parte superior de los brazos, parte superior de los muslos, nalgas o cualquier cuadrante del abdomen) de la inyección previa. No se debe inyectar en lugares donde

haya lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, presente hematomas, esté roja, dura o no esté intacta.

El volumen máximo de CRYSVITA® por lugar de inyección es de 1.5 mL. Si se requieren más de 1.5 mL un determinado día de administración, se debe dividir el volumen total de CRYSVITA® y se debe administrar en dos lugares de inyección diferentes. Controle la aparición de signos de reacciones.

Inspeccione visualmente CRYSVITA® para detectar partículas y cambio de coloración antes de la administración. CRYSVITA® es una solución incolora a marrón-amarillo pálido, transparente a ligeramente opalescente, sin conservadores, para inyección subcutánea. No se debe usar si la solución presenta cambio de coloración o está turbia, o si la solución contiene partículas o sustancias extrañas.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Cada vial es únicamente para un solo uso.

No agitar el vial antes de usar.

Burosumab se debe administrar utilizando una técnica aséptica y jeringas y agujas de inyección estériles desechables.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Sobredosis.

No ha habido informes de sobredosis con CRYSVITA®. CRYSVITA® se administró en ensayos clínicos pediátricos sin toxicidad limitante de la dosis utilizando dosis de hasta 2 mg/kg de peso corporal, con una dosis máxima de 90 mg, administrada cada dos semanas. En ensayos clínicos en adultos, no se observó toxicidad limitante de la dosis utilizando dosis de hasta 1 mg/kg o una dosis máxima total de 128 mg cada 4 semanas.

En caso de sobredosis, se recomienda medir inmediatamente y monitorear en forma periódica los niveles séricos de fósforo y calcio y la función renal, hasta la resolución a niveles normales/basales. En caso de hiperfosfatemia, suspenda la administración de CRYSVITA® e inicie el tratamiento médico adecuado.

XV. PRESENTACIÓN:

Caja con frasco ampula de dosis única de CRYSVITA® 10 mg en 1 ml de solución inyectable de administración subcutánea.

Caja con frasco ampula de dosis única de CRYSVITA® 20 mg en 1 ml de solución inyectable de administración subcutánea.

Caja con frasco ampula de dosis única de CRYSVITA® 30 mg en 1 ml de solución inyectable de administración subcutánea.

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

No congelar. Consérvese a una temperatura de 2°C a 8°C en la caja original para protegerlo de la luz.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura Exclusiva para Médicos.

Léa instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

Vía subcutánea. Únicamente para un solo uso.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. No se administre si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Hecho en Japón por:

Kyowa Kirin Co., Ltd.

Takasaki Plant 100-1 Hagiwara-machi,

Takasaki-Shi, Gunma, 370-0013, Japón.

Para:

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Novato, CA 94949

E.U.A.

Importado y Distribuido en México por:

Farmacéuticos Maypo S.A. de C.V.

Calzada Viaducto Tlalpan No. 3222

Colonia Viejo Ejido de Santa Úrsula Coapa

Coyoacán C.P. 04980

Ciudad de México, México.

Representante legal en Mexico:

Ultragenyx México, S. de R.L. de C.V

Lago Alberto 442 Int 403

Col. Anáhuac II, C.P. 11320

Miguel Hidalgo

Ciudad de Mexico, México

XIX. NÚMERO DE RECONOCIMIENTO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA.

Reconocimiento No: 20300EL870083