

**CRYSVITA**  
**Burosumab 10 mg/mL, 20 mg/mL y 30 mg/ mL.**  
**Solución Inyectable**

**Venta bajo receta**

Vía administración subcutánea

**Industria: japonesa**

**Únicamente para un solo uso**

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

<b>Componentes</b>	<b>mg/mL</b>	<b>mg/mL</b>	<b>mg/mL</b>
Burosumab	10 mg	20 mg	30 mg
L- Hystidina	1,552 mg	1,552 mg	1,552 mg
D-Sorbitol	45,910 mg	45,910 mg	45,910 mg
Polisorbato 80	0,500 mg	0,500 mg	0,500 mg
L-Metionina	1,492 mg	1,492 mg	1,492 mg
Ácido Clorhídrico al 10%	c.s para ajustar el pH a 6,25	c.s para ajustar el pH a 6,25	c.s para ajustar el pH a 6,25
Agua para Inyección	c.s.p 1,00 mL	c.s.p 1,00 mL	c.s.p 1,00 mL

**FORMA FARMACÉUTICA:**

Solución Inyectable

**ACCION TERAPEÚTICA:**

Medicamento para el tratamiento de enfermedades óseas, Código ATC: M05BX05

**INDICACIONES Y USO**

CRYSVITA se indica para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

**DESCRIPCIÓN**

Burosumab es un anticuerpo contra el factor del crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) antihumano, inmunoglobulina G humana subclase 1 (IgG1), producida por tecnología de ADN recombinante mediante el uso de células ováricas del hámster chino. Burosumab está compuesto por dos moléculas de cadena pesada (cadena  $\gamma$ 1) y dos moléculas de cadena ligera (cadena  $\kappa$ ). Cada cadena pesada tiene una fracción de carbohidratos con enlaces de nitrógeno en asparagina 297 (Asn297). El peso molecular del burosumab determinado por la espectrometría de masas es de aproximadamente 147.000.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

**ACCION FARMACOLÓGICA**

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X es causada por el exceso del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) que suprime la reabsorción tubular renal de fosfato y la producción renal de 1,25-dihidroxi vitamina D. El burosumab se une a e inhibe la actividad biológica del FGF23 y restaura la reabsorción de fosfato renal e incrementa la concentración sérica de 1,25-dihidroxi vitamina D.

## **Farmacodinámica**

Después de la administración subcutánea 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 regresó a los valores iniciales con la eliminación de burosumab sistémica.

El cociente entre la tasa de reabsorción tubular renal máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/TFG) mostró aumentos dependientes de la dosis desde el inicio [*ver Estudios clínicos*].

Se observó un aumento en el FGF23 total del suero después del inicio del tratamiento con burosumab; sin embargo, se desconoce la implicación clínica.

## **Farmacocinética**

Los siguientes parámetros de farmacocinética se observaron en pacientes con XLH que recibieron la dosis inicial recomendada aprobada en función de un paciente de 70 kg, a menos que se especifique lo contrario.

Burosumab mostró una farmacocinética lineal después de las inyecciones subcutáneas dentro del intervalo de dosis de 0,1 a 1 mg/kg (0,08 a 0,8 veces la dosis máxima recomendada aprobada en función de un paciente de 70 kg).

La concentración mínima ( $\pm$  DS) media de burosumab en estado estacionario fue 5,8 ( $\pm$  3,4) mcg/ml en pacientes adultos.

### Absorción

La media de los valores de tiempo hasta la concentración máxima de burosumab osciló entre 8 y 11 días.

### Distribución

El volumen de distribución aparente de burosumab es 8 lt.

### Eliminación

La depuración aparente es 0,290 l/día. La semivida de burosumab es de aproximadamente 19 días.

### Metabolismo

No se ha caracterizado la vía exacta para el metabolismo del burosumab. Se espera que burosumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de las vías catabólicas.

### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de burosumab en función de la edad.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de burosumab.

### *Pacientes pediátricos*

La concentración mínima en estado estacionario fue 15,8 ( $\pm$  9,4) mcg/ml en pacientes de 5 a 12 años y 11,2 ( $\pm$  4,6) mcg/ml en pacientes de 1 a 4 años.

### *Peso corporal*

La depuración y el volumen de distribución de burosumab se incrementan con el peso corporal.

### Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con CRYSVITA.

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

El potencial carcinógeno de burosumab no se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutágeno de burosumab.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar los efectos de burosumab.

Los estudios de toxicología con burosumab de hasta 40 semanas de duración en macacos cangrejeros sin XLH no mostraron efectos adversos significativos en los órganos genitales femeninos, en dosis de hasta 65 veces la exposición humana a la dosis de 1 mg/kg, cada 4 semanas. En macacos macho, se observó una mineralización mínima de la red testicular o de los túbulos seminíferos asociada con la hiperfosfatemia entre 11 y 37 veces la exposición humana, pero el análisis de semen no mostró ningún efecto adverso.

### **Farmacología y/o toxicología animal**

En conejos y macacos cangrejeros sin XLH, la inhibición de la señalización del FGF23 por burosumab aumentó el fosfato sérico y la 1,25-dihidroxi vitamina D. Se observó mineralización ectópica en múltiples tejidos y órganos, con dosis de burosumab que ocasionaron niveles de fosfato sérico suprafisiológicos en los animales sin XLH. En un estudio en ratones HYP de tipo salvaje (TW) e hipofosfatémicos, un modelo murino de XLH, la mineralización ectópica fue notablemente menor en ratones Hyp.

En macacos cangrejeros adultos, el burosumab aumentó el recambio óseo, el contenido mineral y/o la densidad mineral y el grosor cortical entre 37 y 65 veces la exposición humana a la dosis de 1 mg/kg, cada 4 semanas. Se observaron efectos adversos en los huesos, incluidas reducciones de la densidad mineral ósea, mineralización ósea y resistencia ósea en macacos machos adultos, de 37 a 47 veces la exposición humana a la dosis de 1 mg/kg, cada 4 semanas.

En macacos cangrejeros jóvenes, el burosumab aumentó el recambio óseo, el contenido mineral y/o la densidad mineral y el grosor cortical entre 0,5 y 5 veces la exposición clínica pediátrica. La mineralización ósea disminuyó en un mono macho a 5 veces la exposición pediátrica, pero no se observó ningún efecto sobre la resistencia ósea. Burosumab no afectó el desarrollo óseo en monos jóvenes en dosis de hasta 5 veces la exposición pediátrica.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Hipofosfatemia ligada al cromosoma X en pacientes pediátricos

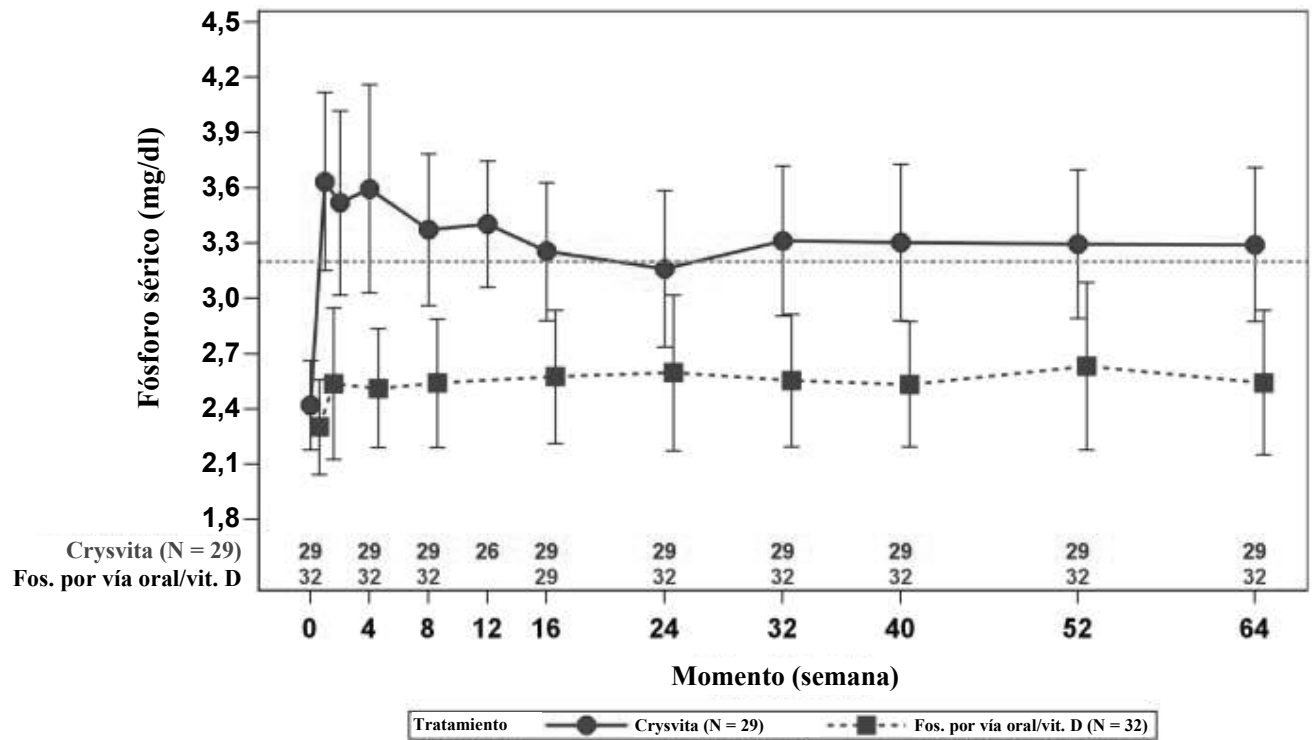
CRYSVITA se ha evaluado en tres estudios en los que se reclutó un total de 126 pacientes pediátricos con XLH.

El estudio 1 (NCT 02915705) es un estudio abierto, aleatorizado, de 64 semanas, realizado con 61 pacientes pediátricos con XLH, de 1 a 12 años de edad, y comparó el tratamiento con CRYSVITA con el tratamiento con control activo (fosfato por vía oral y vitamina D activa). Al momento de la primera dosis, la edad media de los pacientes fue 6,3 años y el 44 % eran de sexo masculino. Todos los pacientes tenían evidencia radiográfica de raquitismo al inicio, con una puntuación de RSS de  $\geq 2,0$  y habían recibido fosfato por vía oral y análogos de la vitamina D activa durante una duración media (DS) de 4 (3,1) años. El fosfato por vía oral y los análogos de la vitamina D activa se interrumpieron antes de la inscripción en el estudio por un período de reposo farmacológico de 7 días y luego reiniciaron para los pacientes en el grupo con control activo. Los pacientes se aleatorizaron para recibir CRYSVITA en una dosis inicial de 0,8 mg/kg cada dos semanas o fosfato por vía oral (dosis recomendada: de 20 a 60 mg/kg/día) y vitamina D activa (dosis recomendadas: calcitriol de 20 a 30 ng/kg/día o alfacalcidol de 40 a 60 ng/kg/día). Los pacientes aleatorizados al grupo de control activo recibieron una dosis media de fosfato por vía oral de aproximadamente 41 mg/kg/día (intervalo de 18 a 110 mg/kg/día) en la semana 40 y aproximadamente 46 mg/kg/día (intervalo de 18 mg/kg/día a 166 mg/kg/día) en la semana 64. También recibieron una dosis media de calcitriol por vía oral de 26 ng/kg/día en la semana 40 y 27 ng/kg/día en la semana 64, o una cantidad terapéuticamente equivalente de alfacalcidol. Se ajustó la dosis de ocho pacientes en el grupo de CRYSVITA hasta 1,2 mg/kg en función de las mediciones de fósforo sérico. Todos los pacientes completaron al menos 64 semanas en el estudio.

#### Fósforo sérico

En el estudio 1, CRYSVITA aumentó la media (DS) de los niveles de fósforo sérico de 2,4 (0,24) mg/dl en el inicio, a 3,3 (0,43) mg/dl en la semana 40 y a 3,3 (0,42) mg/dl en la semana 64. En el grupo con control activo, la media (DS) de las concentraciones de fósforo sérico aumentó de 2,3 (0,26) mg/dl en el inicio a 2,5 (0,34) mg/dl en la semana 40 y 2,5 (0,39) mg/dl en la semana 64. La capacidad de reabsorber el fosfato renal según lo evaluado por TmP/TFG aumentó en los pacientes tratados con CRYSVITA de una media (DS) de 2,2 (0,37) mg/dl en el inicio a 3,4 (0,67) mg/dl y 3,3 (0,65) mg/dl en la semana 40 y la semana 64, respectivamente. En el grupo con control activo, la media (DS) de la TmP/TFG disminuyó de 2,0 (0,33) mg/dl en el inicio a 1,8 (0,35) mg/dl en la semana 40 y permaneció por debajo del nivel inicial, en 1,9 (0,49) mg/dl, en la semana 64.

**Figura 1: Concentración de fósforo sérico y cambio con respecto al inicio (mg/dl) (media  $\pm$  DS), por grupo de tratamiento en niños de 1 a 12 años, en el estudio 1**



La línea punteada representa el límite inferior de lo normal (3,2 mg/dl) de los pacientes en el estudio 1.

### Evaluación radiográfica de raquitismo

Se examinaron las radiografías para evaluar el raquitismo relacionado con XLH utilizando la puntuación de gravedad del raquitismo (RSS) de Thacher de 10 puntos y la impresión radiográfica global del cambio (RGI-C) de 7 puntos. La puntuación de RSS se asigna en función de imágenes de la muñeca, la rodilla, en un solo punto temporal; los puntajes más altos indican una mayor gravedad del raquitismo. La puntuación de RGI-C se asigna en función de las comparaciones de lado a lado de las radiografías de muñeca y rodilla, en dos puntos temporales, los puntajes más altos indican una mayor mejora en la evidencia radiográfica de raquitismo. Una puntuación de RGI-C de  $\geq +2,0$  se definió como evidencia radiográfica de curación importante.

En el estudio 1, la media inicial (DS) de la RSS total fue 3,2 (0,98) en el grupo de CRYSVITA y 3,2 (1,14) en el grupo con control activo. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, la media de la RSS total disminuyó de 3,2 a 1,1 (0,72) y de 3,2 a 2,5 (1,09) en el grupo con control activo. La media de LS (EE) de la puntuación global de RGI-C fue  $+1,9$  (0,11) en el grupo de CRYSVITA y de  $+0,8$  (0,11) en el grupo con control activo, en la semana 40 (ver [Error! No se encuentra el origen de la referencia.7](#)). En la semana 40, 21 de los 29 pacientes en el grupo de CRYSVITA y 2 de los 32 pacientes en el grupo con control activo lograron una puntuación global de RGI-C de  $\geq +2,0$ . Estos hallazgos se mantuvieron en la semana 64, como se muestra en la Tabla 7.

**Tabla 7:** Respuesta del raquitismo en niños de 1 a 12 años que reciben CRYSVITA, cada 2 semanas, en el estudio 1

Criterio de valoración Momento	CRYSVITA, cada 2 semanas (N = 29)	Control activo (N = 32)
<b>Puntuación total de RSS</b>		
Inicio, media (DS)	3,2 (0,98)	3,2 (1,14)
Cambio medio de LS desde el inicio en el puntaje total <sup>a</sup> (reducción indica mejoría) con intervalo de confianza (IC) del 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)
<b>Puntuación global de RGI-C<sup>b</sup></b>		
Media de LS del puntaje <sup>a</sup> (el positivo indica una curación) con IC del 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) Las estimaciones de la media de LS e IC del 95 % para la semana 40 provienen de un modelo de ANCOVA que tiene en cuenta el grupo de tratamiento, la RSS inicial y el factor de estratificación etaria inicial; las estimaciones para la semana 64 provienen de un modelo de ecuación de estimación generalizada (GEE) que tiene en cuenta el grupo de tratamiento, la visita, el tratamiento por interacción de visita, la RSS inicial y el factor de estratificación etario inicial.
- b) RGI-C en la semana 40 es el criterio de valoración primario del estudio 1

### Anomalías óseas de las extremidades inferiores

En el estudio 1, las anomalías esqueléticas en las extremidades inferiores fueron evaluadas por la RGI-C en las radiografías de toda la longitud de las piernas, tomadas con el paciente de pie. En la semana 64, el grupo que recibió CRYSVITA mantuvo una mayor mejoría en comparación con el grupo con control activo (media de LS [EE]: +1,25 [0,17] frente a +0,29 [0,12]; diferencia de +0,97 [IC del 95 %: +0.57, +1.37, modelo de GEE]).

### Actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) sérica

En el estudio 1, la media (DS) de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica total disminuyó de 511 (125) en el inicio a 337 (86) U/l en el grupo de CRYSVITA (cambio medio: -33 %) y de 523 (154) en el inicio a 495 (182) U/L en el grupo con control activo (cambio medio: -5 %) en la semana 64.

### Crecimiento

En el estudio 1, el tratamiento con CRYSVITA por 64 semanas, aumentó el puntaje Z de estatura media (DS) de pie de -2,32 (1,17) en el inicio, a -2,11 (1,11) en la semana 64 (cambio medio de LS [EE] de +0,17 [0,07]). En el grupo con control activo, aumentó el puntaje Z de estatura media (DS) de -2,05 (0,87) en el inicio, a -2,03 (0,83) en la semana 64 (media de LS del cambio [EE] de +0,02 [0,04]). En la semana 64, la diferencia entre los grupos de tratamiento fue +0,14 (IC del 95 %: 0,00, +0,29).

El estudio 2 (NCT 02163577) es un estudio abierto, aleatorizado, en 52 pacientes prepúberes con XLH, de 5 a 12 años de edad, que comparó el tratamiento con CRYSVITA

administrado cada 2 semanas en comparación con el tratamiento administrado cada 4 semanas. Después de 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 lo interrumpió. La dosis de burosumab se ajustó para alcanzar una concentración de fósforo sérico en ayunas de 3,5 a 5,0 mg/dl en función del nivel de fósforo en ayunas el día de la administración de la dosis. Veintiséis de 52 pacientes recibieron CRYSVITA cada dos semanas hasta una dosis máxima de 2 mg/kg. La dosis promedio fue 0,73 mg/kg (intervalo: de 0,3 a 1,5) en la semana 16, 0,98 mg/kg (intervalo: de 0,4 a 2,0) en la semana 40, y 1,04 mg/kg (intervalo: 0,4 a 2,0) en la semana 60. El resto de los 26 pacientes recibieron CRYSVITA cada cuatro semanas. Al momento del ingreso en el estudio, la edad media de los pacientes fue 8,5 años y el 46 % eran de sexo masculino. El 96 % habían recibido fosfato por vía oral y análogos de la vitamina D activa durante una duración (DS) media de 7 (2,4) años. Se interrumpieron el fosfato por vía oral y los análogos de la vitamina D activa antes de la inscripción en el estudio. El 94 % de los pacientes tuvo evidencia radiográfica de raquitismo en el inicio.

El estudio 3 (NCT 02750618) es un estudio abierto, de 64 semanas, en 13 pacientes pediátricos con XLH, de 1 a 4 años de edad. Los pacientes recibieron CRYSVITA en una dosis de 0,8 mg/kg cada dos semanas, 3 pacientes ajustaron la dosis hasta 1,2 mg/kg en función de las mediciones de fósforo sérico. Todos los pacientes completaron al menos 40 semanas en el estudio; ningún paciente lo interrumpió. Al momento del ingreso en el estudio, la edad media de los pacientes fue 2,9 años y el 69 % eran de sexo masculino. Todos los pacientes tenían evidencia radiográfica de raquitismo al inicio y 12 pacientes habían recibido fosfato por vía oral y análogos de la vitamina D activa durante una duración (DS) media de 16,7 (14,4) meses. Se interrumpieron el fosfato por vía oral y los análogos de la vitamina D activa antes de la inscripción en el estudio.

### Fósforo sérico

En el estudio 2, CRYSVITA aumentó la media (DS) de los niveles de fósforo sérico de 2,4 (0,40) en el inicio, a 3,3 (0,40) y 3,4 (0,45) mg/dl en la semana 40 y en la semana 64, en pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas. El cociente entre la tasa de reabsorción tubular renal máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/TFG) aumentó en estos pacientes con respecto a la media (DS) de 2,2 (0,49) en el inicio a 3,3 (0,60) y 3,4 (0,53) mg/dl en la semana 40 y la semana 64.

En el estudio 3, CRYSVITA aumentó la media (DS) de los niveles de fósforo sérico de 2,5 (0,28) mg/dl en el inicio, a 3,5 (0,49) mg/dl en la semana 40.

### Evaluación radiográfica de raquitismo

En el estudio 2, la media (DS) de la puntuación total de RSS inicial fue 1,9 (1,17) en pacientes que recibieron CRYSVITA cada dos semanas. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, la media de la RSS total disminuyó de 1,9 a 0,8 (ver Tabla 8). Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, la media de la puntuación global de RGI-C fue +1,7 en pacientes que recibieron CRYSVITA cada dos semanas. Dieciocho de 26 pacientes alcanzaron una puntuación de RGI-C de  $\geq +2.0$ . Estos hallazgos se mantuvieron en la semana 64, como se muestra en la Tabla 8.

En el estudio 3, la media (DS) de la puntuación total de la RSS inicial fue 2,9 (1,37) en 13 pacientes. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, la media de la RSS

total disminuyó de 2,9 a 1,2, y la media (EE) de la puntuación global de RGI-C fue +2,3 (0,08) (ver Tabla 8). Los 13 pacientes alcanzaron una puntuación global de RGI-C de  $\geq +2.0$ .

**Tabla 8: Respuesta del raquitismo en niños de 1 a 12 años que reciben CRYSVITA, cada 2 semanas, en los estudios 2 y 3**

Criterio de valoración Momento	CRYSVITA, cada 2 semanas	
	Estudio 2 <sup>a</sup> (N = 26)	Estudio 3 <sup>b</sup> (N = 13)
<b>Puntuación total de RSS</b>		
Inicio, media (DS)	1,9 (1,17)	2,9 (1,37)
Cambio medio de LS desde el inicio en el puntaje total (reducción indica mejoría) con IC del 95 %		
Semana 40	-1,1 (-1,28, -0,85)	-1,7 (-2,03, -1,44)
Semana 64	-1,0 (-1,2, -0,79)	
<b>Puntuación global de RGI-C</b>		
Media de LS del puntaje (el positivo indica una curación) con IC 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 y del IC del 95 % provienen de un modelo de ecuación de estimación generalizada (GEE) que tiene en cuenta el régimen, la visita, el régimen por interacción de visita, la RSS inicial para el estudio 2.
- b) Las estimaciones de la media de LS y del IC del 95 % para la semana 40 provienen de un modelo de ANCOVA que tiene en cuenta la edad y la RSS inicial para el estudio 3.

### Anomalías óseas de las extremidades inferiores

En el estudio 3, el cambio medio (EE) de la deformidad de la extremidad inferior según lo evaluado por RGI-C, con radiografías de la pierna completa de pie fue +1,3 (0,14) en la semana 40.

### Actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) sérica

En el estudio 2, la media (DS) de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica total fue 462 (110) U/l en el inicio y disminuyó a 354 (73) U/l en la semana 64 (-23 %) en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas.

En el estudio 3, la media (DS) de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica total fue 549 (194) U/l en el inicio y disminuyó a 335 (88) U/l en la semana 40 (cambio medio: -36 %).

### Crecimiento

En el estudio 2, el tratamiento con CRYSVITA por 64 semanas aumentó el puntaje Z de estatura media (DS) de pie de -1,72 (1,03) en el inicio a -1,54 (1,13) en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada dos semanas, (cambio medio de LS de +0,19 [IC del 95 %: 0,09 a 0,29]).



## Hipofosfatemia ligada al cromosoma X en pacientes adultos

El estudio 4 (NCT 02526160) es un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, en 134 pacientes adultos con XLH. El estudio incluye una fase de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas, seguido de un período de tratamiento abierto de 24 semanas, en el que todos los pacientes recibieron CRYSVITA. CRYSVITA se administró en dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. Al momento del ingreso en el estudio, la edad media de los pacientes fue 40 años (de 19 a 66 años) y el 35 % eran de sexo masculino. Todos los pacientes tenían dolores óseos asociados con XLH/osteomalacia en el inicio. La media (DS) inicial de la concentración de fósforo sérico estaba por debajo del límite inferior de lo normal en 1,98 (0,31) mg/dl. El fosfato por vía oral y los análogos de la vitamina D activa no estuvieron permitidos durante el estudio. De los 134 pacientes inscritos en el estudio, un paciente en el grupo de CRYSVITA interrumpió el tratamiento durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas, y 7 pacientes interrumpieron CRYSVITA durante el período de tratamiento abierto.

El estudio 5 (NCT 02537431) es un estudio de 48 semanas abierto, de grupo único, 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 de la cresta ilíaca. Los pacientes recibieron 1 mg/kg de CRYSVITA cada cuatro semanas. Al momento del ingreso en el estudio, la edad media de los pacientes fue 40 años (de 25 a 52 años) y el 43 % eran de sexo masculino. El fosfato por vía oral y los análogos de la vitamina D activa no estuvieron permitidos durante el estudio.

### Fósforo sérico

En el estudio 4, en el inicio, la media (DS) del fósforo sérico fue 1,9 (0,32) y 2,0 (0,30) mg/dl en el grupo de placebo y CRYSVITA, respectivamente. Durante el período inicial controlado con placebo, doble ciego, de 24 semanas, la media (DS) del fósforo sérico en los puntos intermedios de los intervalos de dosis (2 semanas después de la dosis) fue 2,1 (0,30) y 3,2 (0,53) mg/dl en el grupo de placebo y en el de CRYSVITA, y la media (DS) del fósforo sérico en los extremos de los intervalos de dosis fue 2,0 (0,30) y 2,7 (0,45) mg/dl en el grupo de placebo y en el de CRYSVITA.

Un total del 94 % de los pacientes tratados con CRYSVITA alcanzaron un nivel de fósforo sérico por encima del límite inferior de lo normal (LLN) comparado con el 8 % del grupo de placebo, hasta la semana 24 (ver Tabla 9).

**Tabla 9: Proporción de pacientes adultos que lograron niveles de fósforo sérico medio por encima del LLN en el punto medio del intervalo de la dosis durante el período controlado con placebo de 24 semanas del estudio 4**

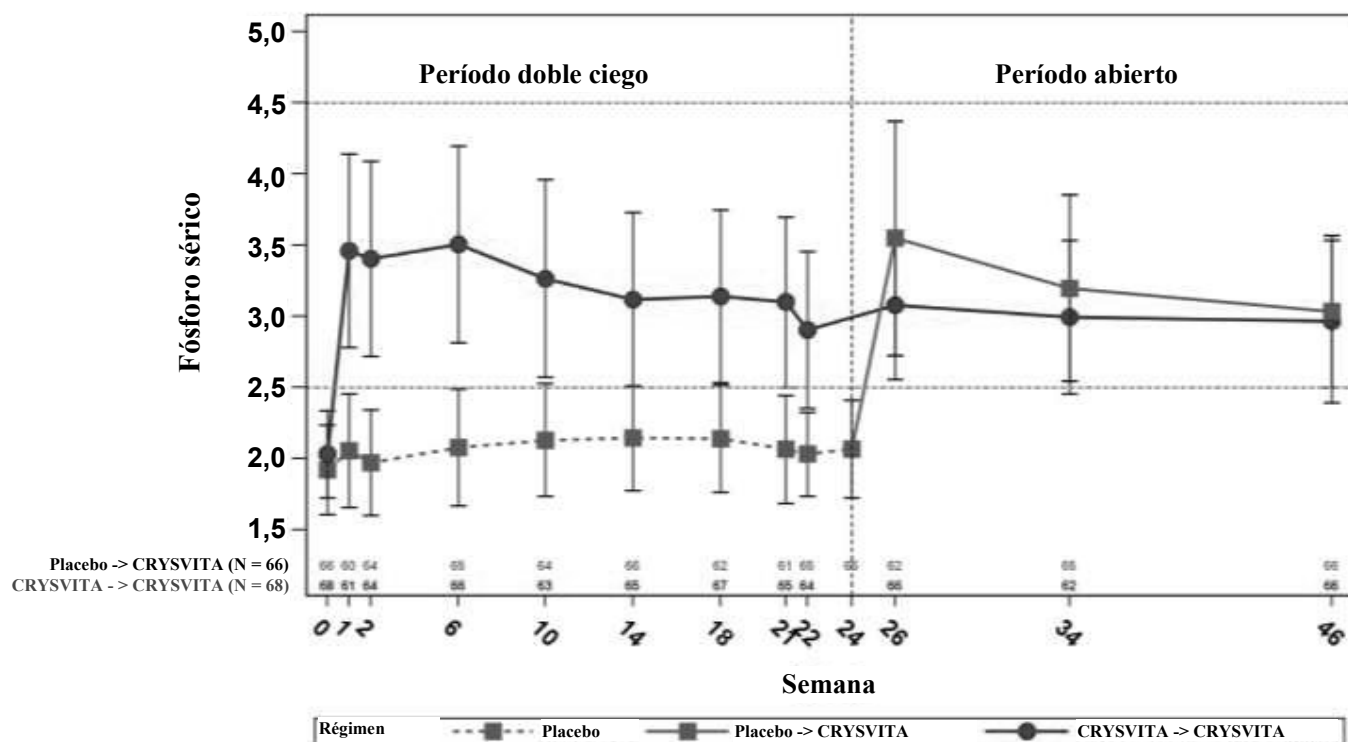
	Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Media de fósforo sérico alcanzada >LLN en puntos medios de intervalos de dosis hasta la semana 24 - n (%)	5 (8 %)	64 (94 %)
IC del 95 % valor de p <sup>a</sup>	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7) <0,0001

El IC del 95 % se calcula usando el método de puntuación de Wilson.

<sup>a</sup> El valor de p proviene de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) que evalúa la asociación entre alcanzar el criterio de valoración primario y el grupo de tratamiento, con ajustes para estratificaciones de aleatorización.

Durante el período de tratamiento abierto, el fósforo sérico se mantuvo durante la terapia con CRYSVITA continua, y no hubo evidencia de pérdida del efecto hasta la semana 48.

**Figura 2: Media ( $\pm$  DS) de las concentraciones máximas de fósforo sérico (mg/dl) en el estudio 4<sup>a,b</sup>**



- Los sujetos que recibieron placebo se cruzan para recibir el tratamiento abierto con CRYSVITA en la semana 24.
- La línea punteada representa el límite superior de lo normal (4,5 mg/dl) y el límite inferior de lo normal (2,5 mg/dl) de los pacientes en el estudio 4.

En el inicio, la media (DS) del cociente de la tasa de reabsorción tubular renal máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/TFG) fue 1,60 (0,37) y 1,68 (0,40) mg/dl en el grupo de placebo y en el de CRYSVITA, respectivamente. En la semana 22 (punto intermedio de un intervalo de dosis), la media (DS) de TmP/TFG fue 1,69 (0,37) y 2,73 (0,75) mg/dl en el grupo de placebo y en el de CRYSVITA. En la semana 24 (punto intermedio de un intervalo de dosis), la media (DS) de TmP/TFG fue 1,73 (0,42) y 2,21 (0,48) mg/dl en el grupo de placebo y en el de CRYSVITA. Durante el período de tratamiento abierto, la TmP/TFG se mantuvo estable durante la continuación de la terapia con CRYSVITA hasta la semana 48.

### Evaluación radiográfica de osteomalacia

En el estudio 4, se realizó una encuesta ósea al inicio para identificar las fracturas y pseudofracturas relacionadas con la osteomalacia. Las fracturas relacionadas con la osteomalacia se definen como las radiotransparencias atraumáticas que se extienden a través de ambas cortezas y las pseudofracturas se definen como radiotransparencias atraumáticas que se extienden a través de una corteza. El 52 % de los pacientes tuvo fracturas (no curadas) activas (12 %) o pseudofracturas (47 %) activas en el inicio. Las fracturas y pseudofracturas activas se encontraban de manera predominante en el fémur, tibia/peroné y metatarsianos de los pies. La evaluación de los lugares de las fracturas/pseudofracturas activas en la semana 24 demostró una mayor tasa de curación completa en el grupo de CRYSVITA en comparación con el placebo, como se muestra en la Tabla 10. Durante el período del tratamiento a doble ciego, controlado con placebo, hasta la

semana 24, apareció un total de 6 nuevas fracturas o pseudofracturas en 68 pacientes que recibieron CRYSVITA, en comparación con 8 nuevas anomalías en 66 pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 10).

**Tabla 10:** Comparación de la curación de fracturas con CRYSVITA frente a placebo en el período doble ciego del estudio 4

	Fracturas activas		Pseudofracturas activas		Total de fracturas	
	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)
<b>N.º de fracturas en el inicio</b>	13	14	78	51	91	65
<b>Curadas en la semana 24</b>	0 (0 %)	7 (50 %)	7 (9 %)	21 (41 %)	7 (8 %)	28 (43 %)

Durante el período del tratamiento abierto, los pacientes que continuaron recibiendo CRYSVITA mostraron la continuación de la curación de fracturas en la semana 48 [fracturas activas (n = 8, 57 %), pseudofracturas activas (n = 33, 65 %)]. En el grupo que pasó a recibir 'de placebo a CRYSVITA', se observó la curación de fracturas en la semana 48 para fracturas activas (n = 6, 46 %) y pseudofracturas activas (n = 26, 33 %).

#### Resultados informados por el paciente

El estudio 4 evaluó los síntomas relacionados con XLH informados por el paciente (dolor, rigidez en las articulaciones y funcionamiento físico).

En las 24 semanas, el grupo de CRYSVITA mostró una media de la mejora desde el inicio (-7,9) en comparación con el grupo de placebo (+0,3) en la puntuación de la gravedad de la rigidez (intervalo de 0 a 100; los puntajes más bajos reflejan mejoría de síntoma).

En las 24 semanas, no se demostró una diferencia significativa entre CRYSVITA y el placebo en la intensidad del dolor informada por el paciente o el puntaje del funcionamiento físico.

#### Histomorfometría ósea

En el estudio 5, después de 48 semanas de tratamiento, se observó la curación de la osteomalacia en diez pacientes según lo demostrado por la disminución del volumen de osteoide/volumen óseo (OV/BV) de la media (DS) del puntaje, del 26 % (12,4) en el inicio al 11 % (6,5), un cambio de -57 %. El grosor de osteoide (O.Th) disminuyó en once pacientes, de una media (DS) de 17 (4,1) micrómetros a 12 (3,1) micrómetros, un cambio de -33 %. El período de latencia de mineralización (MLt) disminuyó en 6 pacientes, de una media (DS) de 594 (675) días a 156 (77) días, un cambio medio de -74 %.

### **POSOLOGIA/ DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Información importante sobre dosificación y administración**

Interrumpir la administración de fosfato por vía oral y/o análogos de la vitamina D activa (p. ej.: calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, calcifediol) 1 semana antes del inicio del tratamiento [vea *Contraindicaciones*].

La concentración sérica de fósforo en ayunas debe estar por debajo del intervalo de referencia para la edad antes de iniciar el tratamiento [*ver Contraindicaciones*].

CRYSVITA se administra por inyección subcutánea y debe ser administrada por un proveedor de cuidados de la salud.

El volumen máximo de CRYSVITA por inyección es de 1,5 ml. Si son necesarias múltiples inyecciones, se debe administrar cada una en un lugar de la inyección diferente.

### **Pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (desde 6 meses hasta menos de 18 años de edad)**

Para pacientes que pesan menos de 10 kg, la dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg de peso corporal, redondeado a 1 mg más cercano, administrado cada dos semanas.

Para pacientes que pesan 10 kg o más, el régimen de dosis inicial recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos, administrado cada dos semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg.

Después de iniciar el tratamiento con CRYSVITA, medir el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y, luego, según corresponda. Si el fósforo sérico se encuentra por encima del límite inferior del intervalo de referencia para la edad y por debajo de 5 mg/dl, continuar el tratamiento con la misma dosis. Se debe seguir el cronograma de ajuste de la dosis a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del intervalo de referencia para la edad.

#### Ajustes de la dosis

Se debe reevaluar el nivel de fósforo sérico en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis.

No se debe ajustar CRYSVITA con más frecuencia que cada 4 semanas.

#### *Aumento de la dosis:*

Para pacientes que pesan menos de 10 kg, si el fósforo sérico está por debajo del intervalo de referencia para la edad, se puede aumentar la dosis a 1,5 mg/kg, redondeado a 1 mg más cercano, administrado cada dos semanas. Si se necesitan aumentos de dosis adicionales, se puede aumentar la dosis a la dosis máxima de 2 mg/kg, redondeada a 1 mg más cercano, administrado cada dos semanas.

Para pacientes que pesan 10 kg o más, si el fósforo sérico está por debajo del intervalo de referencia para la edad, se puede aumentar la dosis de forma escalonada hasta aproximadamente 2 mg/kg, administrados cada dos semanas (dosis máxima de 90 mg) de acuerdo con el esquema de administración de dosis que se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Esquema de administración de dosis para el aumento escalonado de la dosis de pacientes pediátricos que pesan 10 kg o más

Peso corporal (kg)	Dosis inicial (mg)	Primer aumento de la dosis a (mg)	Segundo aumento de la dosis a (mg)
de 10 a 14	10	15	20
de 15 a 18	10	20	30
de 19 a 31	20	30	40
de 32 a 43	30	40	60
de 44 a 56	40	60	80
de 57 a 68	50	70	90
de 69 a 80	60	90	90
de 81 a 93	70	90	90
de 94 a 105	80	90	90
106 y más	90	90	90

*Disminución de la dosis:*

Si el fósforo sérico está por encima de 5 mg/dl, suspender la siguiente dosis y reevaluar el nivel de fósforo sérico en 4 semanas. El paciente debe tener el fósforo sérico por debajo del intervalo de referencia para la edad para que se reinicie el CRYSVITA. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del intervalo de referencia para la edad, el tratamiento se puede reanudar.

Para pacientes que pesan menos de 10 kg, reanudar CRYSVITA con 0,5 mg/kg de peso corporal, redondeado a 1 mg más cercano, administrado cada dos semanas. Para los pacientes que pesan 10 kg o más, reiniciar CRYSVITA de acuerdo con el esquema de administración de dosis que se muestra en la Tabla 2

**Tabla 2:** Esquema de administración de dosis para reiniciar la terapia de pacientes pediátricos que pesan 10 kg o más

Dosis anterior (mg)	Reinicio de la dosis (mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

Luego de disminuir la dosis, se debe reevaluar el nivel de fósforo sérico 4 semanas después del ajuste de la dosis. Si después del reinicio de la dosis el valor permanece por debajo del intervalo de referencia para la edad, la dosis puede ajustarse como se indica en Aumento de la dosis.

## **Pacientes adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (de 18 años de edad o mayores)**

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

Después de iniciar el tratamiento con CRYSVITA, evaluar el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los 3 primeros meses de tratamiento y, luego, según corresponda. Si el fósforo sérico está dentro del intervalo normal, debe continuarse con la misma dosis.

### *Disminución de la dosis*

Se debe reevaluar el nivel de fósforo sérico en ayunas 2 semanas después del ajuste de la dosis.

No se debe ajustar CRYSVITA con más frecuencia que cada 4 semanas.

Si el fósforo sérico está por encima del intervalo normal, suspender la siguiente dosis y reevaluar el nivel de fósforo sérico después de 4 semanas. El paciente debe tener el fósforo sérico por debajo del intervalo normal para que se reinicie CRYSVITA. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del intervalo normal, se puede reiniciar el tratamiento con aproximadamente la mitad de la dosis inicial, hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas, de acuerdo con el esquema de administración de dosis que se muestra en la Tabla 3. Reevaluar el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio en la dosis.

**Tabla 3: Esquema de administración de dosis para reiniciar la terapia de pacientes adultos**

<b>Dosis anterior (mg)</b>	<b>Reinicio de la dosis (mg)</b>
40	20
50	20
60	30
70	30
80 o más	40

### **Dosis olvidada**

Si un paciente omite una dosis, reanudar CRYSVITA tan pronto como sea posible, según la dosis recetada. Para evitar las dosis olvidadas, los tratamientos se pueden administrar 3 días antes o después de la fecha programada del tratamiento.

### **Aporte complementario de 25-hidroxi vitamina D**

Monitorear los niveles de 25-hidroxi vitamina D. Complementar con colecalciferol o ergocalciferol para mantener los niveles de 25-hidroxi vitamina D en el intervalo normal para la edad. No administrar análogos de la vitamina D activa durante el tratamiento con CRYSVITA [ver *Contraindicaciones*].

### **Consideraciones generales para administración subcutánea**

Los lugares de inyección se deben rotar, y cada inyección debe administrarse en una ubicación anatómica diferente (brazos, parte superior de los muslos, glúteos o cualquier

cuadrante del abdomen) del lugar de la inyección anterior. No aplique la inyección en lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, enrojecida, dura, tenga moretones o no esté intacta. Si una dosis determinada en un día de administración de dosis requiere varios viales de CRYSVITA, el contenido de dos viales se puede combinar para una inyección. El volumen máximo de CRYSVITA por inyección es de 1,5 ml. Si son necesarias múltiples inyecciones en un día determinado de administración de dosis, se debe administrar cada una en un lugar de la inyección diferente. Monitoree para detectar signos de reacciones adversas [ver *Advertencias y precauciones*].

Inspeccione visualmente CRYSVITA para detectar partículas y cambio de coloración antes de la administración. CRYSVITA es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, e incolora a marrón amarillento pálido, para inyección subcutánea. No utilizar si la solución está turbia o tiene otro color, o si la solución contiene partículas o partículas extrañas.

## **CONTRAINDICACIONES**

CRYSVITA está contraindicado:

- En uso concomitante con fosfato por vía oral y/o análogos de la vitamina D activa (p. ej.: calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, calcifediol) debido al riesgo de hiperfosfatemia [ver *Advertencias y precauciones e Interacciones farmacológicas*].
- Cuando el fósforo sérico está dentro o por encima del intervalo normal para la edad [ver *Advertencias y precauciones*].
- En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, debido a que estas afecciones se asocian con alteraciones en el metabolismo mineral [ver *Uso en poblaciones específicas*].

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Hipersensibilidad**

Se han informado reacciones por hipersensibilidad (p. ej.: erupción, urticaria) en pacientes que reciben CRYSVITA. Interrumpir CRYSVITA si se producen reacciones por hipersensibilidad graves e iniciar el tratamiento médico adecuado [ver *Reacciones adversas*].

### **Hiperfosfatemia y riesgo de nefrocalcinosis**

El aumento del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal puede estar asociado a un aumento del riesgo de nefrocalcinosis. Para los pacientes que ya reciben CRYSVITA, es posible que se requiera una interrupción y/o reducción de la dosis en función de las concentraciones séricas de fósforo del paciente [ver *Dosificación y Administración y Reacciones adversas*].

### **Reacciones en el lugar de la inyección**

La administración de CRYSVITA puede ocasionar reacciones locales en el lugar de la inyección. Interrumpir CRYSVITA si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección y administrar el tratamiento médico adecuado [ver *Reacciones adversas*].

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### Fosfato por vía oral y análogos de la vitamina D activa

El uso concomitante de CRYSVITA con fosfato por vía oral y/o análogos de la vitamina D activa aumentará las concentraciones de fosfato más de lo esperado solo con CRYSVITA. Este aumento puede provocar hiperfosfatemia, y puede inducir a nefrocalcinosis.

El uso concomitante de CRYSVITA con fosfato por vía oral y/o análogos de la vitamina D activa está contraindicado.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Resumen de riesgo

No hay información disponible sobre el uso de CRYSVITA en mujeres embarazadas como para informar un riesgo del fármaco de provocar anomalías del desarrollo. La exposición intrauterina al burosumab en macacos cangrejeros no provocó efectos teratogénos. Se observaron efectos adversos como pérdida fetal tardía y nacimiento prematuro en macacos cangrejeros hembra preñadas; sin embargo, es poco probable que estos efectos indiquen un riesgo clínico porque se presentaron con una exposición al fármaco que fue 64 veces más alta, según el área bajo la curva (ABC), que la exposición en seres humanos a una dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas y estuvieron acompañados, en los monos sin XLH, por hiperfosfatemia materna y mineralización placentaria (*ver Datos*). Los niveles de fósforo sérico deben ser monitoreados durante el embarazo [*Ver Dosificación y administración*].

***Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234***

Se desconoce el riesgo de antecedentes de malformaciones congénitas importantes y de abortos espontáneos para la población indicada; sin embargo, en la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de antecedentes de malformaciones congénitas importantes es del 2 % al 4 % y el de abortos espontáneos es del 15 % al 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

#### Datos

##### *Datos sobre animales*

En un estudio de toxicidad reproductiva en macacos cangrejeros hembras preñadas sin XLH, burosumab se administró 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 humana a la dosis para humanos adultos de 1 mg/kg, cada 4 semanas. El tratamiento no produjo efectos teratogénos en los fetos o en las crías. Se observó un aumento en la pérdida fetal tardía, un período de gestación más corto y una mayor incidencia de nacimientos prematuros en 64 veces la exposición humana en la dosis para humanos adultos de 1 mg/kg, cada 4 semanas, en forma concomitante con hiperfosfatemia materna y mineralización de la placenta. Se detectó burosumab en el suero de fetos, lo cual indicó que se transportó a través de la placenta. La hiperfosfatemia, pero no la mineralización ectópica, estaba presente en fetos y crías de



madres expuestas a una exposición 64 veces superior a la dosis de 1 mg/kg, cada 4 semanas. El burosumab no afectó el crecimiento prenatal y posnatal, incluida la capacidad de supervivencia de las crías.

## **Lactancia**

### Resumen de riesgo

No hay información sobre la presencia de burosumab en la leche humana o sobre los efectos de burosumab en la producción de leche o en el bebé lactante. La IgG materna está presente en la leche materna. Sin embargo, se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a burosumab en los lactantes amamantados. La falta de datos clínicos durante la lactancia impide una clara determinación del riesgo de CRYSVITA en un bebé durante la lactancia. Por lo tanto, deben contemplarse los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir CRYSVITA, así como cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante provocado por CRYSVITA o por la enfermedad de base de la madre.

## **Uso pediátrico**

La seguridad y la efectividad de CRYSVITA se han establecido en pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de 1 año o más con XLH se basan en un estudio de fase 3, abierto, con control activo [61 pacientes de 1 a 12 años de edad (estudio 1)] y en dos estudios abiertos [52 pacientes de 5 a 12 años de edad (estudio 2) y 13 pacientes de 1 a 4 años de edad (estudio 3)] en los que se evalúan el fósforo sérico y hallazgos radiográficos. La seguridad y eficacia en pacientes de 6 meses a 1 año y en adolescentes son respaldadas por la evidencia de los estudios en pacientes pediátricos, de 1 año a menos de 13 años de edad, con la simulación y el modelado adicional de datos de farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de pacientes adultos y pediátricos para informar la dosificación (*ver Reacciones adversas y Estudios clínicos*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CRYSVITA en pacientes pediátricos con XLH por debajo de la edad de 6 meses.

## **Uso geriátrico**

Los estudios clínicos de CRYSVITA no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de forma diferente que los pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cuidadosa, suele comenzar en el extremo inferior del intervalo de dosis, lo que refleja la frecuencia mayor de disminución de la función hepática, renal o la función cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica.

## **Insuficiencia renal**

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de burosumab. Sin embargo, la insuficiencia renal puede inducir a alteraciones en el metabolismo mineral que aumentarán las concentraciones de fosfato más de lo esperado solo con CRYSVITA. Este aumento puede provocar hiperfosfatemia, y puede inducir a nefrocalcinosis.

CRYSVITA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, que se define como:

- pacientes pediátricos con tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con enfermedad renal en etapa terminal (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- pacientes adultos con depuración de creatinina (CLcr) de 15 ml/min a 29 ml/min o con enfermedad renal en etapa terminal (CLcr < 15 ml/min).

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen a continuación y en otras partes de la etiqueta:

- Hipersensibilidad [ver Advertencias y precauciones]
- Hiperfosfatemia y riesgo de nefrocalcinosis [ver Advertencias y precauciones]
- Reacciones en el lugar de la inyección [ver Advertencias y precauciones]

### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

#### Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH

CRYSVITA se estudió en tres estudios en pacientes pediátricos con XLH. El estudio 1 es un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, en pacientes de 1 a 12 años de edad con XLH, que fueron aleatorizados para el tratamiento con CRYSVITA o el tratamiento con control activo de fosfato por vía oral y de vitamina D activa (CRYSVITA N = 29, con control activo N = 32). El estudio 2 es un estudio de fase 2 abierto, en pacientes de 5 a 12 años de edad, con XLH (N = 52). El estudio 3 es un estudio de fase 2 abierto, en pacientes de 1 a menos de 5 años de edad, con XLH (N = 13). En general, la población de pacientes tenía de 1 a 12 años (edad media de 7,0 años), el 49 % de sexo masculino y el 88 % blancos.

En el estudio 1, los pacientes aleatorizados a CRYSVITA recibieron una dosis media de aproximadamente 0,90 mg/kg (de 0,8 a 1,2 mg/kg) cada 2 semanas. Todos los pacientes de este grupo y del grupo con control activo completaron 64 semanas de tratamiento.

Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥10 % de los sujetos en el grupo de CRYSVITA, con mayor frecuencia que en los sujetos en el grupo con control activo durante el período de tratamiento de 64 semanas en el estudio 1 se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Reacciones adversas informadas en el 10 % o más de los pacientes pediátricos tratados con CRYSVITA y con más frecuencia que el grupo con control activo en el estudio 1**

Reacción adversa	CRYSVITA (N = 29) n (%)	Control activo (N = 32) n (%)
Pirexia	16 (55)	6 (19)
Reacción en el lugar de la inyección <sup>1</sup>	15 (52)	0 (0)
Tos <sup>2</sup>	15 (52)	6 (19)
Vómitos	12 (41)	8 (25)

IF-2022-13579123-APN-DECBR#ANMAT

Reacción adversa	CRYSVITA (N = 29) n (%)	Control activo (N = 32) n (%)
Dolor en extremidades	11 (38)	10 (31)
Dolor de cabeza	10 (34)	6 (19)
Absceso dental <sup>3</sup>	10 (34)	4 (13)
Caries dentales	9 (31)	2 (6)
Diarrea	7 (24)	2 (6)
Disminución del nivel de vitamina D <sup>4</sup>	7 (24)	1 (3)
Estreñimiento	5 (17)	0 (0)
Erupción <sup>5</sup>	4 (14)	2 (6)
Náuseas	3 (10)	1 (3)

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

<sup>1</sup> La reacción en el lugar de la inyección incluye: reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, moretones en el lugar de la inyección, pigmentación en el lugar de la inyección, molestias 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.

<sup>2</sup> La tos incluye: tos y tos productiva.

<sup>3</sup> El absceso dental incluye: absceso dental, infección dental, dolor de muelas.

<sup>4</sup> La disminución del nivel de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución del nivel de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de la vitamina D.

<sup>5</sup> La erupción incluye: erupción, erupción prurítica, erupción maculopapulosa, erupción eritematosa, erupción generalizada y erupción pustulosa.

En el estudio 2, 26 de los pacientes recibieron CRYSVITA en una dosis media de 1,05 mg/kg (de 0,4 a 2,0 mg/kg) cada 2 semanas en la semana 64; los otros 26 pacientes recibieron CRYSVITA cada 4 semanas. La duración media de exposición en el estudio 2 fue de 124 semanas. En el estudio 3, los pacientes recibieron CRYSVITA en una dosis media de 0,90 mg/kg (intervalo de 0,8 a 1,2 mg/kg) cada 2 semanas en la semana 40. La duración media de exposición en el estudio 3 fue de 45 semanas.

Las reacciones adversas que ocurrieron en más del 10 % de los pacientes tratados con CRYSVITA en los estudios 2 y 3 se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5: Reacciones adversas informadas en más del 10 % de los pacientes pediátricos que recibieron CRYSVITA en los estudios 2 y 3**

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

<sup>1</sup> La reacción en el lugar de la inyección incluye: reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, moretones en el lugar de la inyección, pigmentación en el lugar de la inyección, molestias 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.

<sup>2</sup> La disminución del nivel de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución del nivel de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de la vitamina D.

<sup>3</sup> La erupción incluye: erupción, erupción prurítica, erupción maculopapulosa y erupción pustulosa.

<sup>4</sup> Los mareos incluyen: mareos y mareos por esfuerzo.

### **Reacciones por hipersensibilidad**

En el estudio 1 (N = 29 para el grupo de CRYSVITA), las reacciones por hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (10 %), erupción en el lugar de la inyección (10 %) y urticaria en el lugar de la inyección (7 %). En los estudios 2 y 3 (N = 65), las reacciones por 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 el estudio 1 (N = 29 para el grupo de CRYSVITA), el 52 % de los pacientes tuvo una reacción local en el lugar de la inyección (p. ej.: urticaria en el lugar de la inyección, eritema, erupción, hinchazón, moretones, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección de CRYSVITA. En los estudios 2 y 3 (N = 65), aproximadamente el 58 % de los pacientes tuvo una reacción local en el lugar de la inyección en el lugar de la inyección de CRYSVITA. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente leves en gravedad, ocurrieron dentro del día 1 después de 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**

La seguridad de CRYSVITA en pacientes adultos con XLH se demostró en un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego (estudio 4) de 134 pacientes, de 20 a 63 años de edad (edad media de 41 años), de los cuales la mayoría eran blancos/caucásicos (81 %) y de sexo femenino (65 %). Un total de 68 y 66 pacientes recibieron al menos una dosis de CRYSVITA o de un placebo, respectivamente. La dosis media de CRYSVITA fue 0,95 mg/kg (de 0,3 a 1,2 mg/kg) por vía subcutánea cada 4 semanas. Las reacciones adversas informadas en más del 5 % de los pacientes tratados con CRYSVITA y en 2 pacientes o más que los tratados con placebo en el período controlado con placebo de 24 semanas del estudio 4 se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en más del 5 % de los pacientes adultos tratados con CRYSVITA y en al menos 2 pacientes más que los tratados con placebo en el período controlado con placebo de 24 semanas del estudio 4**

<b>Reacción adversa</b>	<b>CRYSVITA (N = 68) n (%)</b>	<b>Placebo (N = 66) n (%)</b>
Dolor de espalda	10 (15)	6 (9)
Dolor de cabeza <sup>1</sup>	9 (13)	6 (9)
Infección dental <sup>2</sup>	9 (13)	6 (9)

Reacción adversa	CRYSVITA (N = 68) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Síndrome de las piernas inquietas	8 (12)	5 (8)
Disminución del nivel de vitamina D <sup>3</sup>	8 (12)	3 (5)
Mareos	7 (10)	4 (6)
Espasmos musculares	5 (7)	2 (3)
Estreñimiento	6 (9)	0 (0)
Aumento de la concentración de fósforo en sangre <sup>4</sup>	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 de placebo

<sup>1</sup> El dolor de cabeza incluye: dolor de cabeza, molestias en la cabeza.

<sup>2</sup> La infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

<sup>3</sup> La disminución del nivel de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución del nivel de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y vitamina D.

<sup>4</sup> El aumento de la concentración de fósforo en sangre incluye: aumento de la concentración de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Hubo un período de tratamiento de 24 semanas abierto luego del estudio controlado con placebo de 24 semanas en el que todos los pacientes recibieron CRYSVITA por vía subcutánea cada 4 semanas. No se identificaron reacciones adversas nuevas en el período de extensión abierto.

#### *Reacciones por hipersensibilidad*

En el período doble ciego del estudio 4, aproximadamente el 6 % de los pacientes de los grupos de tratamiento con CRYSVITA y placebo experimentó un episodio de hipersensibilidad. Los eventos fueron leves o moderados y no requirieron interrupción.

#### *Hiperfosfatemia*

En el período doble ciego del estudio 4, el 7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con CRYSVITA experimentó hiperfosfatemia que cumplía con los criterios especificados en el protocolo para la reducción de dosis (ya sea fósforo sérico mayor que 5,0 mg/dl o fósforo sérico mayor que 4,5 mg/dl [el límite superior normal] en dos ocasiones). La hiperfosfatemia se manejó con una reducción de la dosis. La dosis para todos los pacientes que cumplían con los criterios especificados por el protocolo se redujo un 50 %. Un único paciente necesitó una segunda reducción de la dosis debido a que la hiperfosfatemia continuaba.

#### *Reacciones en el lugar de la inyección (ISR)*

En el período doble ciego del estudio 4, aproximadamente el 12 % de los pacientes de los grupos de tratamiento con placebo y CRYSVITA tuvo una reacción local (p. ej.: reacción en el lugar de la inyección, eritema, erupción, moretones, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente leves en gravedad, ocurrieron dentro del día 1 después de la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

### *Síndrome de piernas inquietas (SPI)*

En el período doble ciego del estudio 4, aproximadamente el 12 % del grupo tratado con CRYSVITA tuvo un empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (SPI) inicial o una nueva aparición del SPI de gravedad leve a moderada; estos eventos no llevaron a la interrupción de la dosis. También se informó SPI no grave en otros estudios de dosis repetidas en adultos con XLH; en un caso, el empeoramiento del SPI inicial ocasionó la interrupción del fármaco y la resolución posterior del evento.

### *Estenosis del conducto vertebral*

La estenosis del conducto vertebral es prevalente en adultos con XLH y se ha informado compresión de la médula espinal. En los estudios de fase 2 y de fase 3 con CRYSVITA en adultos con XLH (N total = 176), un total de 7 pacientes se sometieron a una cirugía vertebral. La mayoría de estos casos pareció implicar la progresión de una estenosis del conducto vertebral preexistente. Se desconoce si la terapia con CRYSVITA empeora la estenosis del conducto vertebral o la compresión de la médula espinal.

### **Inmunogenia**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenia. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizadores) positivos en una prueba puede verse influida por varios factores, incluidos la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en burosumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos podría ser engañosa.

Se han detectado anticuerpos antifármacos (ADA) preexistentes en hasta el 10 % de los pacientes en estudios clínicos. No se detectaron ADA en pacientes con resultado negativo para anticuerpos al inicio del tratamiento. Sin embargo, el ensayo utilizado para medir ADA está sujeto a la interferencia de burosumab sérico, lo que, posiblemente, provoque la subestimación de la incidencia de la formación de anticuerpos. Debido a la limitación de las condiciones del ensayo, se desconoce el posible efecto clínico de los anticuerpos en burosumab.

### **SOBREDOSIS**

No ha habido informes de sobredosis con CRYSVITA. Se ha administrado CRYSVITA en ensayos clínicos a pacientes pediátricos sin toxicidad limitante de la dosis, con dosis de hasta 2 mg/kg de peso corporal, con una dosis máxima de 90 mg, administrado cada dos semanas. En los ensayos clínicos en adultos, no se ha observado toxicidad limitante de la dosis, con dosis de hasta 1 mg/kg o una dosis total máxima de 128 mg, cada 4 semanas. En conejos y macacos cangrejeros sin XLH, se observó mineralización ectópica en múltiples tejidos y órganos, con dosis de burosumab que produjeron en niveles séricos supra fisiológicos de fosfato. Los efectos adversos en los huesos, incluidas reducciones en la densidad mineral ósea, mineralización ósea y resistencia ósea también se observaron con una exposición mayor que la exposición en seres humanos [*ver Toxicología no clínica*].

En caso de sobredosis, se recomienda que las concentraciones de fósforo sérico, las concentraciones de calcio sérico y la función renal se midan inmediatamente y se monitoreen

periódicamente hasta la resolución a concentraciones normales/iniciales. En caso de hiperfosfatemia, se debe suspender CRYSVITA e iniciar el tratamiento médico adecuado.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (01) 962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas: (01) 654- 6648/658-7777.**
- **Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

**Naturaleza y contenido del envase Inyección: 10 mg/ml, 20 mg/ml o 30 mg/ml de solución transparente a ligeramente opalescente, e incolora a marrón amarillento pálido, en un vial de dosis única.**

#### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN Y MANEJO**

Los viales de CRYSVITA deben guardarse hasta el momento de uso en la caja original y refrigerados, de 2 °C a 8 °C.

- Mantenga el vial de CRYSVITA en la caja original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.
- No congele ni agite CRYSVITA.
- No use CRYSVITA luego de la fecha de vencimiento que figura en la caja.
- Los viales de CRYSVITA son solo de dosis única. Deseche el producto que no usó.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

**Certificado No.:**

**Director Técnico:** Farm. Silvia Manuel

**Elaborado por:** Kiowa kirin Co. Ltd. 100-1 Hagiwara-machi, Takasaki-shi, Gunma 370-0013, Japón.

**Acondicionado por:** Anderson Brecon Inc. (PCI Pharma Services), 4545 Assembly drive, Rockford, IL 61109, USA.

**Importado y comercializado por:** Everex Argentina S.A., calle Garcia Cossio 6160/62/64, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. **Representante de:** Ultragenyx Pharmaceutical, USA.

**Este producto está sujeto a plan de gestión de riesgo (PGR)**