



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000046-24-4

VISTO el expediente 1-47-2002-000046-24-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma EVEREX ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nueva indicación, rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CRYSVITA/BUROSUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.729.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma EVEREX ARGENTINA S.A. la nueva indicación, además de la ya

aprobada, para la Especialidad Medicinal denominada CRYSVITA/BUROSUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.729: “CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia relacionada con el FGF23 en la Osteomalacia Inducida por Tumor (TIO, por sus siglas en ingles), asociada a tumores mesenquimales fosfatúricos que no pueden researse ni localizarse con fines curativos en pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma EVEREX ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CRYSVITA/BUROSUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.729 que constan como IF-2024-62378356-APN-DECBR#ANMAT, IF-2024-62378413-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-62378461-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.729, consignando lo autorizado por los Artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000046-24-4

Mdg

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.07.03 20:17:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.03 20:17:25 -03:00

Proyecto de Rótulo de Estuche

**CRYSVITA 10 mg /mL
BUROSUMAB
Solución Inyectable**

Venta bajo receta

Industria: japonesa

Vía administración subcutánea

Únicamente para un solo uso

Cada caja contiene 1 vial de 1 mL

Composición: Cada vial de 1 mL contiene: Burosumab 10 mg. **Excipientes:** L-Histidina, L-Metionina, D-Sorbitol, Polisorbato 80, Ácido clorhídrico (para ajuste de pH), agua para inyección.

Posología y forma de Administración

Ver prospecto adjunto

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No.:

Director Técnico: Farm. Silvia Manuel

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

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

Lote:

Vence:

Proyecto de Rótulo de Estuche

**CRYSVITA 20 mg/mL
BUROSUMAB
Solución Inyectable**

Venta bajo receta

Industria: japonesa

Vía administración subcutánea

Únicamente para un solo uso

Cada caja contiene 1 vial de 1

mL

Composición

Composición: Cada vial de 1 mL contiene: Burosumab 20 mg. **Excipientes:** L-Histidina, L-Metionina, D-Sorbitol, Polisorbato 80, Ácido clorhídrico (para ajuste de pH), agua para inyección.

Posología y forma de Administración

Ver prospecto adjunto

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No.:

Director Técnico: Farm. Silvia Manuel

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

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

Lote N°:

Vence:

Proyecto de Rótulo de Estuche

**CRYSVITA 30 mg/mL
BUROSUMAB
Solución Inyectable**

Venta bajo receta

Industria: japonesa

Vía administración subcutánea

Únicamente para un solo uso

Cada caja contiene 1 vial de 1 mL.

Composición: Cada vial de 1 mL contiene: Burosumab 30 mg. **Excipientes:** L-Histidina, L- Metionina, D-Sorbitol, Polisorbato 80, Ácido clorhídrico (para ajuste de pH), agua para inyección.

Posología y forma de Administración

Ver prospecto adjunto

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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.

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.

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

Lote N°:

Vence:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulos CYSVITA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 10:56:39 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 10:56:40 -03:00

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

Venta bajo receta

Industria: japonesa

Vía administración subcutánea

Únicamente para un solo uso

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Componentes	mg/mL	mg/mL	mg/mL
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.

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia relacionada con el FGF23 en la Osteomalacia Inducida por Tumor (TIO, por sus siglas en ingles), asociada a tumores mesenquimales fosfatúricos que no pueden resecarse ni localizarse con fines curativos en pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más.

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 γ 1) y dos moléculas de cadena ligera (cadena κ). 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

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 y con TIO, 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 no mostraron efectos adversos significativos en los órganos genitales femeninos, en dosis de hasta 16 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada de 2 mg/kg, cada 2 semanas. En macacos machos, se observó una mineralización mínima de la red testicular o de los túbulos seminíferos asociada con la hiperfosfatemia entre de 3 a 9 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada de 2 mg/kg cada 2 semanas, pero el análisis de semen no mostró ningún efecto adverso.

Farmacología y/o toxicología animal

En conejos y macacos cangrejeros, 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 un estudio realizado con ratones sin mutaciones y ratones HYPhipofosfatémicos, 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 9 a 16 veces la exposición humana a la dosis de 2 mg/kg, cada 2 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 9 a 11 veces la dosis máxima recomendada de 2 mg/kg, cada 2 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.

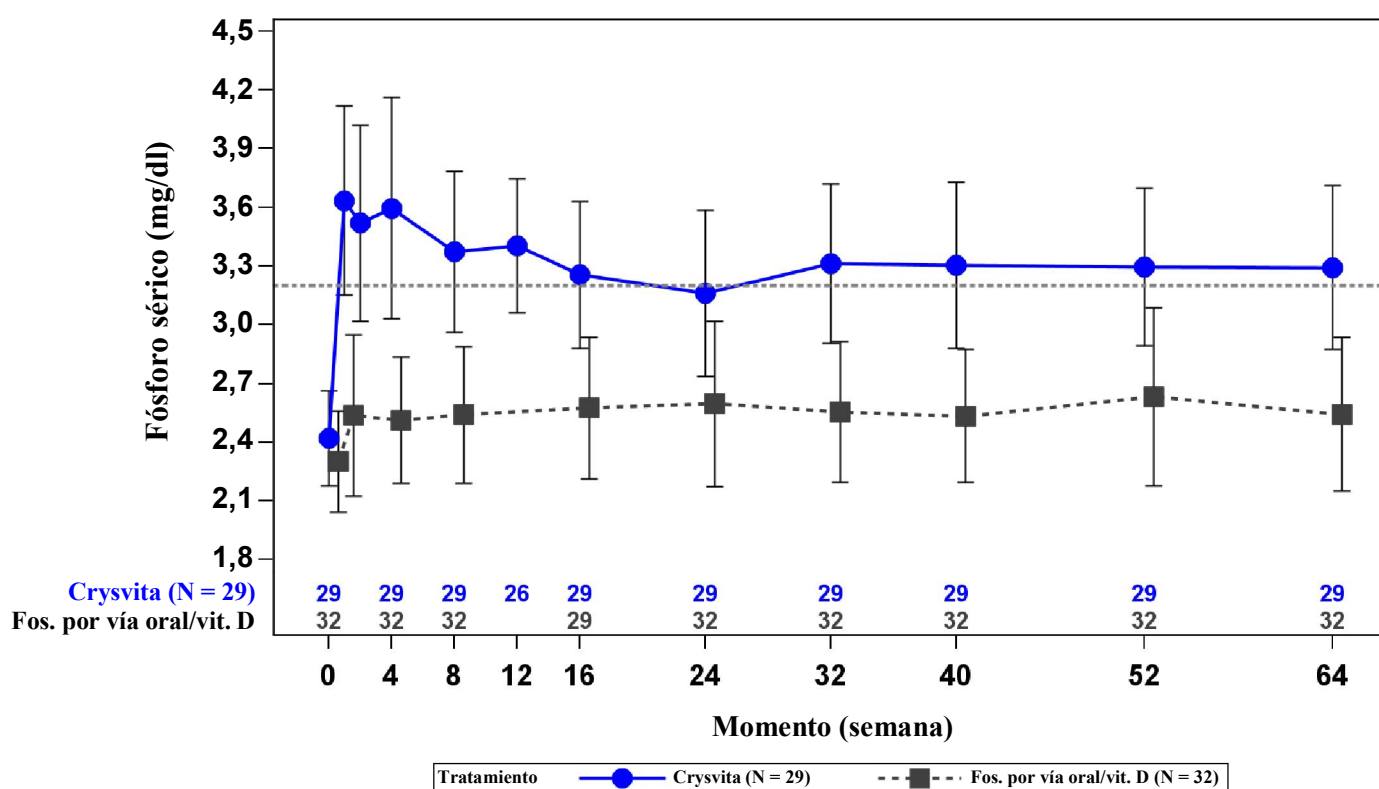
El estudio 1 (NCT 02915705) es un estudio abierto, aleatorizado, de 64 semanas, realizado con 61 pacientes pediátricos con XLH, de 1 a 12 años de edad, y comparó el tratamiento con CRYSVITA con el tratamiento con control activo (fosfato por vía oral y vitamina D activa). Al momento de la primera dosis, 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 Tabla 1). 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 1.

Tabla 1: 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)
Puntuación total de RSS		
Inicio, media (DS)	3,2 (0,98)	3,2 (1,14)
Cambio medio de LS desde el inicio en el puntaje total ^a (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)
Puntuación global de RGI-C^b		
Media de LS del puntaje ^a (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 2). 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 2.

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 2). Los 13 pacientes alcanzaron una puntuación global de RGI-C de $\geq +2.0$.

Tabla 2: 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 ^a (N = 26)	Estudio 3 ^b (N = 13)
Puntuación total de RSS		
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)	
Puntuación global de RGI-C		
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 3).

Tabla 3: 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

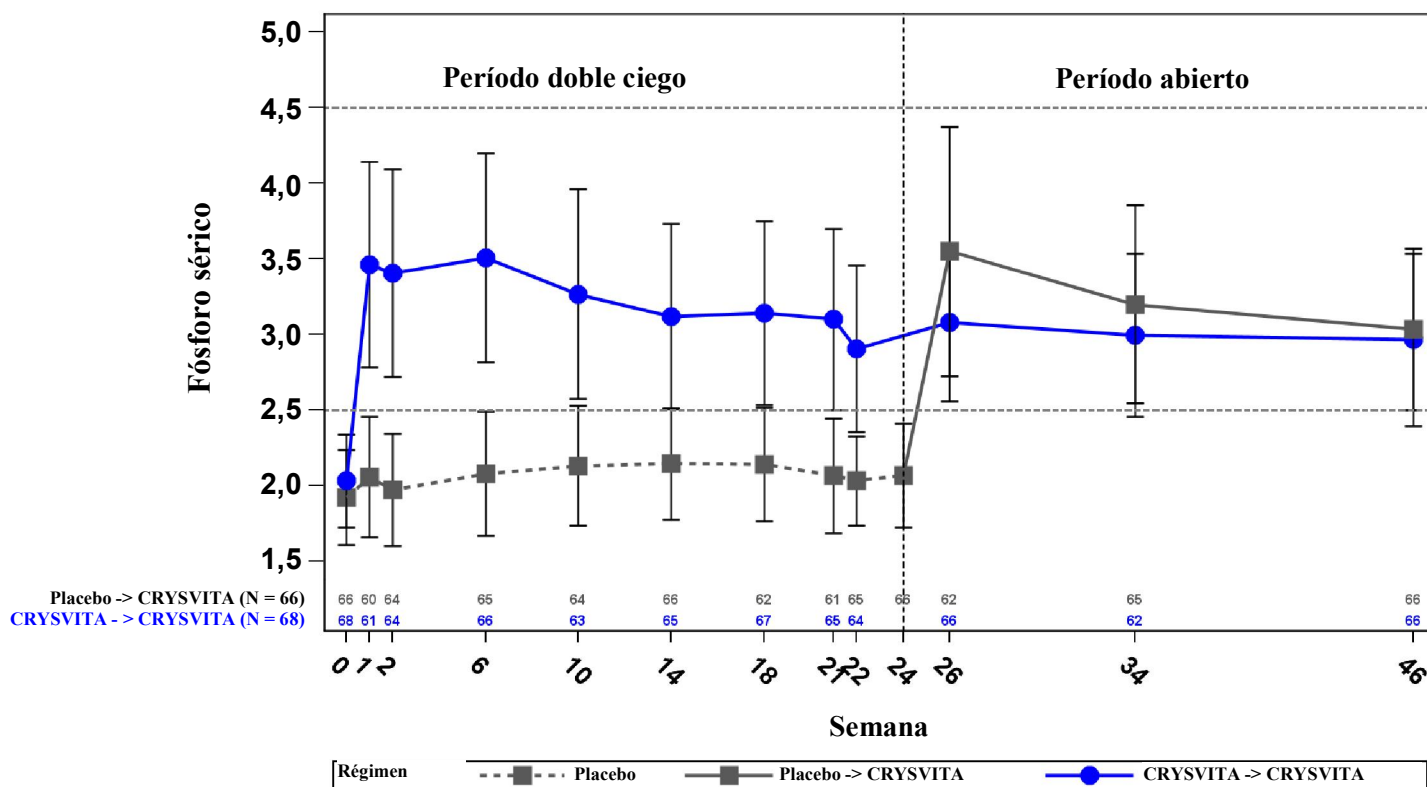
	Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Media de fósforo sérico alcanzada >LLN en puntos medios de intervalos de dosis hasta la semana 24 - n (%)	5 (8 %)	64 (94 %)
IC del 95 %	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7)
valor de p ^a		<0,0001

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

^a 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^{a,b}



- a. Los sujetos que recibieron placebo se cruzan para recibir el tratamiento abierto con CRYSVITA en la semana 24.
- b. 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 4. 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 4).

Tabla 4: 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 (%)
N.º de fracturas en el inicio	13	14	78	51	91	65
Curadas en la semana 24	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 %.

Osteomalacia Inducida por Tumor (TIO por sus siglas en ingles)

CRYSVITA se evaluó en dos estudios en los que participaron un total de 27 pacientes con TIO.

El Estudio 6 (NCT 02304367) es un estudio abierto de grupo único en el que participaron 14 pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de hipofosfatemia relacionada con el FGF23 producida por un tumor subyacente que no se podía extirpar quirúrgicamente o que

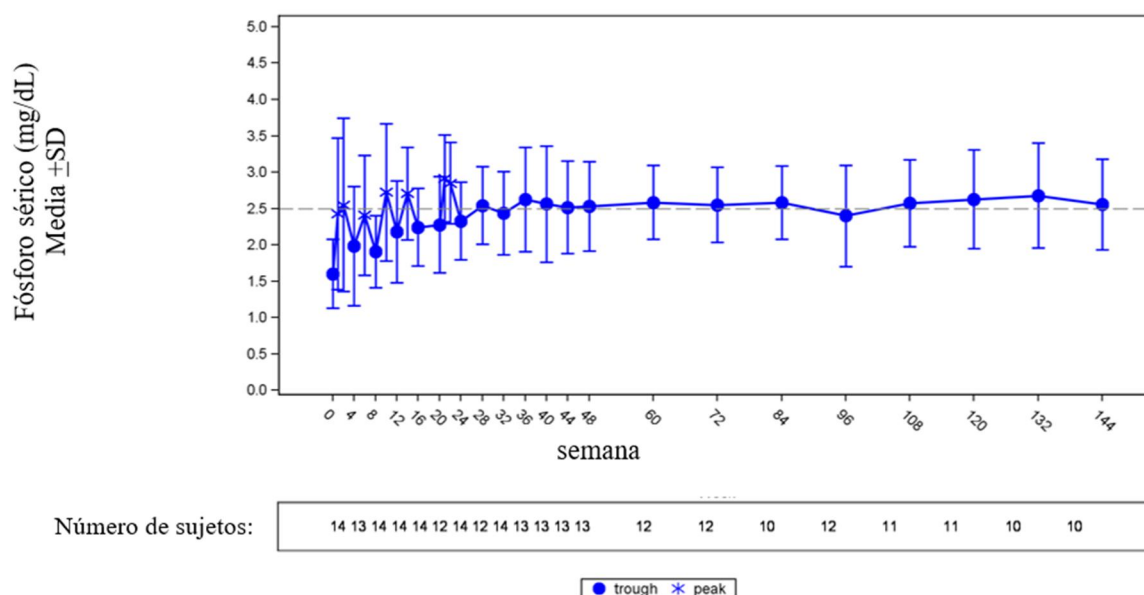
no pudo localizarse. La edad de los 14 pacientes con TIO inscritos en el Estudio 6 oscilaba entre los 33 y los 68 años (mediana de 59,5 años) y ocho de ellos eran varones. Se suspendió la administración de fosfato oral y análogos activos de vitamina D dos semanas antes de la inscripción en el estudio. Los pacientes recibieron CRYSVITA cada 4 semanas con una dosis inicial basada en el peso corporal de 0,3 mg/kg que se ajustó para alcanzar un nivel de fósforo sérico en ayunas de 2,5 a 4,0 mg/dl. La dosis media fue de 0,83 mg/kg en la semana 20; 0,87 mg/kg en la semana 48; 0,77 mg/kg en la semana 96, y 0,71 mg/kg en la semana 144.

El Estudio 7 (NCT 02722798) es un estudio abierto de grupo único. En el Estudio 7, 13 pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de TIO recibieron CRYSVITA. La edad de los 13 pacientes con TIO que recibieron tratamiento en el Estudio 7 oscilaba entre los 41 y los 73 años (mediana de 58,0 años) y seis de ellos eran varones. Se suspendió la administración de fosfato oral y análogos activos de vitamina D dos semanas antes de la inscripción en el estudio. Los pacientes recibieron CRYSVITA cada 4 semanas con una dosis inicial basada en el peso corporal de 0,3 mg/kg que se ajustó para alcanzar un nivel de fósforo sérico en ayunas de 2,5 a 4,0 mg/dl. La dosis media (DE) fue de 0,91 (0,59) mg/kg en la semana 48 y de 0,96 (0,70) mg/kg en la semana 88.

Fósforo sérico

En el Estudio 6, CRYSVITA aumentó los niveles medios (DE) de fósforo sérico de 1,60 (0,47) mg/dl al inicio del estudio a 2,64 (0,76) mg/dl como promedio del punto medio de los intervalos de dosis hasta la semana 24 inclusive. El 50 % de los pacientes (7/14) alcanzaron un nivel medio de fósforo sérico superior al límite inferior del rango normal promediado entre los puntos medios de los intervalos de dosis hasta la semana 24 inclusive. El aumento de las concentraciones medias de fósforo sérico se mantuvo cerca o por encima del límite inferior del rango normal hasta la semana 144 inclusive (Figura 3). El cociente de la tasa de reabsorción tubular máxima de fosfato sobre la tasa de filtración glomerular (TmF/TFG) aumentó en estos pacientes de una media (DE) de 1,12 (0,54) mg/dl al inicio del estudio a 2,12 (0,64) mg/dl en la semana 48 y se mantuvo estable hasta la semana 144 inclusive.

Figura 3. Concentración de fósforo sérico y cambio desde el inicio en el estudio 6 (mg/dL)



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 5.

Tabla 5: 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 6.

Tabla 6: 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 7. Reevaluar el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio en la dosis.

Tabla 7: Esquema de administración de dosis para reiniciar la terapia de pacientes adultos

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

Pacientes pediátricos con Osteomalacia Inducida por Tumor (2 años hasta menos de 18 años)

La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos es de 0,4 mg/kg de peso corporal administrada cada 2 semanas, redondeada a los 10 mg más cercanos, hasta una dosis máxima de 2 mg/kg que no supere los 180 mg, administrada cada 2 semanas.

Una vez iniciado el tratamiento con CRYSVITA, evalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas todos los meses, 2 semanas después de la administración de la dosis, durante los 3 primeros meses de tratamiento, y posteriormente según corresponda. Si el fósforo sérico está dentro del rango de referencia para la edad, continúe con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis descrito a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Ajuste posológico

Vuelva a analizar el nivel de fósforo sérico en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis.

No ajuste la dosis de CRYSVITA en intervalos inferiores a 4 semanas.

Incremento de la dosis

Si los niveles de fósforo sérico están por debajo del rango de referencia para la edad, se debe ajustar la dosis de acuerdo con lo indicado en la Tabla 8 hasta la dosis máxima de 2 mg/kg cada 2 semanas. La dosis máxima no debe superar los 180 mg.

Tabla 8: Cronograma para el incremento gradual de la dosis en pacientes pediátricos con TIO que pesan 10 kg o más

Peso corporal (kg)	Dosis inicial (mg)	Primer incremento de dosis hasta (mg)	Segundo incremento de dosis hasta (mg)	Tercer incremento de dosis ^a hasta (mg)
10 - 14	5	10	15	20
15 - 18	5	10	20	25
19 - 31	10	20	25	30
32 - 43	10	30	40	50
44 - 56	20	40	50	70
57 - 68	20	50	70	90
69 - 80	30	60	80	100
81 - 93	30	70	100	120
94 - 105	40	80	110	140
106 o más	40	90	130	160

^a La tabla muestra un incremento de la dosis hasta 1,5 mg/kg. El médico debe calcular los incrementos adicionales de la dosis hasta un máximo de 2 mg/kg sin superar los 180 mg, administrados cada 2 semanas.

Reducción de la dosis

Si el fósforo sérico está por encima del rango de referencia para la edad, no administre la dosis siguiente y vuelva a analizar el nivel de fósforo sérico después de 4 semanas. El paciente debe tener un nivel de fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para poder reiniciar el tratamiento con CRYSVITA. Una vez que el nivel de fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, podrá reiniciarse el tratamiento con aproximadamente la mitad de la dosis inicial, hasta una dosis máxima de 180 mg administrada cada 2 semanas para pacientes pediátricos. Luego de un incremento de la dosis, vuelva a evaluar el nivel de fósforo sérico en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis. Si el nivel permanece por debajo del rango de referencia para la edad tras reiniciar el tratamiento, podrá ajustarse la dosis según lo descrito en la Tabla 8.

Interrupción del tratamiento

Si un paciente se somete a un tratamiento del tumor subyacente (es decir, extirpación quirúrgica o radioterapia), se debe interrumpir el tratamiento con CRYSVITA y volver a evaluar el nivel de fósforo sérico una vez finalizado el tratamiento. El tratamiento con CRYSVITA debe reanudarse con la dosis inicial del paciente si el nivel de fósforo sérico permanece por debajo del límite inferior del rango normal. Siga el cronograma de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 8 para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Pacientes adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor (18 años o más)

La dosis inicial recomendada para pacientes adultos es de 0,5 mg/kg de peso corporal administrada cada 4 semanas, redondeada a los 10 mg más cercanos, hasta una dosis máxima de 2 mg/kg que no supere los 180 mg, administrada cada 2 semanas.

Una vez iniciado el tratamiento con CRYSVITA, evalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas todos los meses, 2 semanas después de la administración de la dosis, durante los 3 primeros meses de tratamiento, y posteriormente según corresponda. Si el fósforo sérico está dentro del rango normal, continúe con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis descrito a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia.

Ajuste posológico

Vuelva a analizar el nivel de fósforo sérico en ayunas 2 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de CRYSVITA en intervalos inferiores a 4 semanas.

Incremento de la dosis

Si el nivel de fósforo sérico está por debajo del rango normal, la dosis debe ajustarse de acuerdo con lo indicado en la Tabla 9 hasta la dosis máxima de 2 mg/kg sin superar los 180 mg, administrada cada 2 semanas. Para aquellas personas que no alcancen un nivel de fósforo sérico superior al límite inferior del rango normal, los médicos podrían considerar dividir la dosis total administrada cada 4 semanas y administrarla cada 2 semanas.

Tabla 9: Cronograma para el incremento gradual* de la dosis** en pacientes adultos con TIO (18 años o más)

	Dosis inicial	Primer incremento de dosis***	Segundo incremento de dosis***	Tercer incremento de dosis***	Cuarto incremento de dosis	Quinto incremento de dosis (dosis máxima)
Si el nivel de fósforo sérico 2 semanas después del ajuste de la dosis está por debajo del límite inferior del rango normal	0,5 mg/kg cada 4 semanas	Aumentar a: 1 mg/kg cada 4 semanas O 0,5 mg/kg cada 2 semanas	Aumentar a: 1,5 mg/kg cada 4 semanas**** O 0,75 mg/kg cada 2 semanas****	Aumentar a: 2 mg/kg cada 4 semanas**** O 1 mg/kg cada 2 semanas****	Aumentar a: 1,5 mg/kg sin superar los 180 mg cada 2 semanas	Aumentar a: 2 mg/kg sin superar los 180 mg cada 2 semanas

* No ajuste la dosis de CRYSVITA en intervalos inferiores a 4 semanas.

** Redondeada a los 10 mg más cercanos.

*** Para aquellas personas que no alcancen un nivel de fósforo sérico superior al límite inferior del rango normal, los médicos podrían considerar dividir la dosis total administrada cada 4 semanas y administrarla cada 2 semanas.

**** En pacientes con peso corporal elevado, si la dosis calculada es superior a 180 mg cada 4 semanas, se debe pasar a una dosis dividida cada 2 semanas.

Reducción de la dosis

Si los niveles de fósforo sérico están por encima del rango normal, suspenda la siguiente dosis y vuelva a medir el nivel de fósforo sérico en 4 semanas. El paciente debe tener un nivel de fósforo sérico por debajo del rango de referencia para poder reiniciar el tratamiento con CRYSVITA. Una vez que el nivel de fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia, podrá reiniciarse el tratamiento con aproximadamente la mitad de la dosis inicial, hasta una dosis máxima de 180 mg administrada cada 2 semanas para pacientes adultos. Luego de un incremento de la dosis, vuelva a evaluar el nivel de fósforo sérico en ayunas 2 semanas después del ajuste de la dosis. Si el nivel permanece por debajo del rango de referencia tras reiniciar el tratamiento, podrá ajustarse la dosis según lo descrito en la Tabla 9.

Interrupción del tratamiento

Si un paciente se somete a un tratamiento del tumor subyacente (es decir, extirpación quirúrgica o radioterapia), se debe interrumpir el tratamiento con CRYSVITA y volver a evaluar el nivel de fósforo sérico una vez finalizado el tratamiento. El tratamiento con CRYSVITA debe reanudarse con la dosis inicial del paciente si el nivel de fósforo sérico permanece por debajo del límite inferior del rango normal. Siga el cronograma de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 9 para mantener el nivel de fósforo sérico dentro del rango de referencia.

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 teratógenos. 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 15 veces más alta, según el área bajo la curva (ABC), que la exposición en seres humanos a una dosis de 2 mg/kg cada 2 semanas y estuvieron acompañados, 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, 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 0,2, 2 y 15 veces la exposición humana a la dosis para humanos adultos de 2 mg/kg, cada 2 semanas. El tratamiento no produjo efectos teratógenos 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 15 veces la exposición humana en la dosis para humanos adultos de 2 mg/kg, cada 2 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 15 veces superior a la dosis de 2 mg/kg, cada 2 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.

La seguridad y la eficacia de CRYSVITA en pacientes pediátricos de 2 años o más con TIO están respaldadas por las evidencias de los estudios en pacientes adultos con TIO, con modelos y simulaciones adicionales de los datos farmacocinéticos de pacientes adultos y pediátricos con HLX y pacientes adultos con TIO para fundamentar la posología.

No se establecieron la seguridad ni la eficacia de CRYSVITA en pacientes pediátricos con TIO menores de 2 años.

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 m² a 29 ml/min/1,73 m² o con enfermedad renal en etapa terminal (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²);
- 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 10.

Tabla 10: 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 ¹	15 (52)	0 (0)
Tos ²	15 (52)	6 (19)
Vómitos	12 (41)	8 (25)
Dolor en extremidades	11 (38)	10 (31)
Dolor de cabeza	10 (34)	6 (19)
Absceso dental ³	10 (34)	4 (13)
Caries dentales	9 (31)	2 (6)
Diarrea	7 (24)	2 (6)
Disminución del nivel de vitamina D ⁴	7 (24)	1 (3)
Estreñimiento	5 (17)	0 (0)
Erupción ⁵	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

¹ 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.

² La tos incluye: tos y tos productiva.

³ El absceso dental incluye: absceso dental, infección dental, dolor de muelas.

⁴ 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.

⁵ 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 11.

Tabla 11: 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 ¹	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 ₂	19 (37)	2 (15)	21 (32)
Erupción ³	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 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 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.

² La disminución del nivel de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución del nivel de 25-hidroxicoalciferol en sangre y disminución de la vitamina D.

³ La erupción incluye: erupción, erupción prurítica, erupción maculopapulosa y erupción pustulosa.

⁴ 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 12.

Tabla 12: 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

Reacción adversa	CRYSVITA (N = 68) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Dolor de espalda	10 (15)	6 (9)
Dolor de cabeza ¹	9 (13)	6 (9)
Infección dental ²	9 (13)	6 (9)
Síndrome de las piernas inquietas	8 (12)	5 (8)
Disminución del nivel de vitamina D ³	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 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 de placebo

¹ El dolor de cabeza incluye: dolor de cabeza, molestias en la cabeza.

² La infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

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

⁴ El aumento de la concentración de fósforo en sangre incluye: aumento de la concentración de fósforo en sangre e

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.

Reacciones adversas en pacientes con TIO

Se demostró la seguridad de CRYSVITA en pacientes con TIO en dos estudios clínicos de grupo único (Estudios 6 y 7) en los que participaron un total de 27 pacientes. Catorce pacientes eran varones y los pacientes tenían entre 33 y 73 años. La dosis media de CRYSVITA fue de 0,77 mg/kg cada 4 semanas y la duración media de la exposición fue de 121 semanas.

En la Tabla 13, se muestran las reacciones adversas informadas en pacientes adultos con TIO a partir de los datos agrupados de los Estudios 6 y 7.

Tabla 13: Reacciones adversas informadas en pacientes adultos con TIO en los Estudios 6 y 7 (N = 27)

Reacción adversa	Total (N=27) n (%)
Absceso dental ¹	5 (19)

Espasmos musculares	5 (19)
Mareos	4 (15)
Estreñimiento	4 (15)
Reacción en el lugar de la inyección ²	4 (15)
Sarpullido ³	4 (15)
Dolor de cabeza	3 (11)
Deficiencia de vitamina D	2 (7)
Hiperfosfatemia	2 (7)
Síndrome de piernas inquietas	2 (7)

¹ El absceso dental se define por los términos preferentes “absceso dental” y “dolor de muelas”.

² Las reacciones en el lugar de la inyección se definen por los términos preferentes “reacción en el lugar de la inyección”, “dolor en el lugar de la inyección” e “hinchazón en el lugar de la inyección”.

³ El sarpullido se define por los términos preferentes “sarpullido” y “sarpullido papular”.

Reacciones de hipersensibilidad

En los datos agrupados de los Estudios 6 y 7, el 22 % de los pacientes experimentaron una reacción de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron el eczema (11 %) y el sarpullido (11 %). Los eventos fueron de gravedad leve o moderada.

Hiperfosfatemia

En los datos agrupados de los Estudios 6 y 7, dos pacientes (7 %) experimentaron hiperfosfatemia, que se controló mediante la reducción de la dosis.

Reacciones en el lugar de la inyección

La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección fue del 15 % (reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de la inyección). Las reacciones en el lugar de la inyección fueron en mayoría de intensidad leve y no requirieron tratamiento, y se resolvieron en todos los casos.

Síndrome de piernas inquietas

En los datos agrupados de los Estudios 6 y 7, dos pacientes (7 %) experimentaron síntomas del síndrome de piernas inquietas, que fueron leves y no requirieron la interrupción del tratamiento.

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.

En un estudio clínico de TIO, el 14 % (2/14) de los pacientes adultos dieron positivo en los análisis de anticuerpos contra el fármaco tras recibir CRYSVITA. Ninguno de los pacientes con resultado positivo para los anticuerpos contra el fármaco dio positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes. En otro estudio clínico de TIO, ninguno de los 13 pacientes adultos dieron positivo en las pruebas de anticuerpos contra el fármaco tras recibir CRYSVITA.

Experiencia posterior a la autorización de comercialización

Durante la experiencia de uso de CRYSVITA posterior a su aprobación se observaron las siguientes reacciones adversas. Debido a que los informes sobre estas reacciones son voluntarios y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia ni establecer una relación de causalidad entre ellas y la exposición al fármaco de manera eficaz.

Exploraciones: Se informó un aumento en el nivel de fósforo en sangre en pacientes pediátricos con HLX que recibieron CRYSVITA.

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 suprafisiológicos 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.: 59.729

Director Técnico: Farm. Silvia Manuel

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

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.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto CRYSVITA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 10:56:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 10:56:44 -03:00

CRYSVITA 10 mg/mL solución inyectable
CRYSVITA 20 mg/mL solución inyectable
CRYSVITA 30 mg/mL solución inyectable

Burosumab

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la *sección 4* incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. **Ver sección 4 Posibles efectos adversos.**

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es CRYSVITA y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar CRYSVITA?
3. ¿Cómo usar CRYSVITA?
4. ¿Posibles efectos adversos?
5. ¿Conservación de CRYSVITA?
6. ¿Contenido del envase e información adicional?

1. ¿Qué es CRYSVITA y para qué se utiliza?

¿Qué es CRYSVITA?

CRYSVITA contiene el principio activo burosumab. Se trata de un tipo de medicamento llamado anticuerpo monoclonal humano.

¿Para qué se utiliza CRYSVITA?

CRYSVITA se utiliza para tratar la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 meses de edad.

CRYSVITA se utiliza para el tratamiento de la hipofosfatemia relacionada con el FGF23 en la Osteomalacia Inducida por Tumor (TIO, por sus siglas en inglés) asociada a tumores mesenquimales fosfátúricos que no pueden researse ni localizarse con fines curativos en pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más.

¿Qué es la hipofosfatemia ligada al cromosoma X?

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X es una enfermedad genética.

- Las personas con XLH tienen niveles más altos de una hormona llamada factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23).
- El FGF23 reduce la cantidad de fosfato en la sangre.

El nivel bajo de fosfato puede dar lugar a que los huesos no crezcan y no se endurezcan correctamente.

¿Qué es la Osteomalacia Inducida por Tumor (TIO)? TIO es una enfermedad producida por un tumor. Las personas con TIO a causa del tumor producen niveles más altos de la hormona FGF23. Al igual que en la enfermedad de XLH la FGF23 reduce la cantidad de fosfato en la sangre. El nivel bajo de fosfato puede hacer que los huesos no puedan crecer y endurecerse adecuadamente.

¿Cómo funciona CRYSVITA?

CRYSVITA se fija al FGF23 en la sangre, impidiendo que el FGF23 actúe y aumente los niveles de fosfato en la sangre para que se puedan alcanzar niveles normales de fosfato.

2 ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar CRYSVITA?

No use CRYSVITA:

- si es alérgico al burosumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está tomando suplementos de fosfato o vitamina D
- ya tiene un alto nivel de fosfato en la sangre ("hiperfosfatemia")
- si tiene enfermedad renal grave o insuficiencia renal.

Reacciones alérgicas

- Deje de usar CRYSVITA e informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos, ya que podrían ser signos de una reacción alérgica:
- erupción y picor en todo el cuerpo;
- hinchazón grave de los párpados, la boca o los labios (angioedema);
- falta de aire;
- latido cardíaco rápido;
- sudoración.

No use CRYSVITA si alguno de los puntos anteriores se aplica en su caso. Si tiene dudas, consulte a su médico antes de empezar a usar CRYSVITA.

Advertencias y precauciones

Reacciones cutáneas

Puede presentar reacciones cutáneas en la zona de inyección, ver sección 4 para más información. Si estas reacciones son graves, informe a su médico.

Pruebas y comprobaciones

Su médico comprobará el nivel de fosfato en la sangre y en la orina y podría realizarle también una ecografía renal durante el tratamiento para reducir el riesgo de hiperfosfatemia (demasiado fosfato en la sangre) y de mineralización ectópica (acumulación de calcio en tejidos como los riñones). También comprobará el nivel de la hormona paratiroidea en suero de vez en cuando.

Niños menores de 6 meses

No se debe administrar CRYSVITA a niños menores de 6 meses, ya que no se ha estudiado la seguridad ni los efectos de este medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y CRYSVITA

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No use CRYSVITA e informe a su médico si está tomando:

- suplementos de fosfato o de vitamina D.

Consulte a su médico antes de empezar a usar CRYSVITA si está tomando:

- medicamentos que actúan en el cuerpo de la misma forma que el calcio («calcimiméticos»). Si se utilizan simultáneamente pueden reducir el nivel de calcio en la sangre.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Esto se debe a que se desconoce si CRYSVITA afectará al bebé.

No se recomienda utilizar CRYSVITA durante el embarazo.

Si puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras utiliza CRYSVITA. Debe hablar de esto con su médico.

Se desconoce si CRYSVITA pasa a la leche materna y no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Debe hablar de esto con su médico.

Conducción, montar en bicicleta y uso de maquinarias

Es posible que CRYSVITA cause mareos y afecte a la capacidad de montar en bicicleta, utilizar herramientas o máquinas o conducir. Si cree que le afecta, no monte en bicicleta, no utilice herramientas ni máquinas y no conduzca. Informe a su médico.

CRYSVITA contiene sorbitol

Este medicamento contiene 45,91 mg de sorbitol en cada vial equivalente a 45,91 mg/ml.

3. ¿Cómo usar CRYSVITA?

Su médico o un profesional sanitario capacitado le deben administrar CRYSVITA mediante una inyección por debajo de la piel en el brazo, abdomen, nalga o muslo.

¿Qué cantidad de CRYSVITA recibirá?

La dosis se determina en función del peso corporal. Su médico calculará la dosis correcta para usted.

CRYSVITA se inyectará cada dos semanas para paciente pediátrico.

CRYSVITA se inyectará cada cuatro semanas para paciente adulto.

Su médico realizará unas comprobaciones para asegurar que recibe la dosis correcta y podrá cambiar la dosis en caso necesario.

Para la enfermedad XLH la dosis máxima que recibirá es 90 mg.

Para la enfermedad TIO la dosis máxima que recibirá es 180 mg.

Si le administran más CRYSVITA del que debe

Si cree que le han administrado una cantidad excesiva de CRYSVITA, informe a su médico inmediatamente.

Si se saltó una dosis de CRYSVITA

Si se salta una dosis, consulte a su médico inmediatamente. La dosis olvidada se debe administrar lo antes posible y su médico volverá a programar las dosis futuras como corresponden.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos en pacientes pediátricos que afectaron a más de 1 de cada 10 niños

- Absceso dental (infección)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Estreñimiento
- Mareo
- Dolor dental
- Dolor de músculos (mialgia) y de manos y pies
- Nivel bajo de vitamina D en la sangre
- Fiebre
- Reacciones en el lugar de inyección, que pueden incluir:
 - o enrojecimiento o erupción
 - o dolor o picor
 - o hinchazón
 - o sangrado o moretón

Estas reacciones en la zona de inyección normalmente son leves y ocurren en el plazo de 1 día tras la inyección y suelen mejorar en el plazo de 1 a 3 días.

- Tos
- Vómitos

Efectos adversos en pacientes adultos:

Efectos adversos en pacientes adultos que afectaron a más de 5 cada 100 adultos:

- Bajo niveles de Vitamina D en sangre
- Dolor de espalda
- Dolor de cabeza
- Espasmos musculares
- Constipación
- Hipersensibilidad
- Hiperfosfatemia
- Infección dental
- Mareos
- Reacciones en el lugar de inyección

- Síndrome de las piernas inquietas

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Comunicarse con la línea de Farmacovigilancia de la empresa: **Everex Argentina SA: +54 800 2220313**

“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 al ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Conservación de CRYSVITA

MANTENER CRYSVITA FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilice CRYSVITA después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta.

- Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
- Conservar el vial en la caja exterior para protegerlo de la luz.
- No utilice CRYSVITA si contiene partículas visibles.
- 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.

Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de CRYSVITA

El principio activo es burosumab. Cada vial contiene 10, 20 o 30 mg de burosumab. Los demás componentes son L-histidina, D-sorbitol (E420), polisorbato 80, L-metionina, ácido clorhídrico al 10 % y agua para preparaciones inyectables. (Ver «CRYSVITA contiene sorbitol» en la sección 2 para más información).

Aspecto del producto y contenido del envase

CRYSVITA se presenta como una solución inyectable transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarilla pálida/marrón clara, en un vial de vidrio pequeño.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 59.729

Director Técnico: Farm. Silvia Manuel

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

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

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente CRYSVITA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 10:56:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 10:56:47 -03:00