

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CRYSVITA 10 mg solución inyectable

CRYSVITA 20 mg solución inyectable

CRYSVITA 30 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CRYSVITA 10 mg solución inyectable

Cada vial contiene 10 mg de burosumab en 1 ml de solución.

CRYSVITA 20 mg solución inyectable

Cada vial contiene 20 mg de burosumab en 1 ml de solución.

CRYSVITA 30 mg solución inyectable

Cada vial contiene 30 mg de burosumab en 1 ml de solución.

Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 contra FGF23 que se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células de mamífero de ovario de hámster chino (CHO).

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 45,91 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a ligeramente amarilla/marrón clara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X en niños y adolescentes de 1 a 17 años con signos radiográficos de enfermedad ósea, y en adultos.

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia relacionada con FGF23 en la osteomalacia inducida por tumor asociada a tumores mesenquimales fosfatúricos que no se pueden curar por resección o que no se pueden localizar en niños y adolescentes de 1 a 17 años y en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedades óseas metabólicas.

Posología

Se deben suspender el fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa (p. ej., calcitriol) 1 semana antes de iniciar el tratamiento. Se puede iniciar o continuar el tratamiento reconstitutivo o complementario de vitamina D con formas inactivas de acuerdo con las directrices locales siempre que se realice un control de los niveles séricos de calcio y de fosfato. Al inicio, la concentración sérica de fosfato en ayunas debe estar por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad (ver sección 4.3).

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH, por sus siglas en inglés)

Administración en niños y adolescentes con XLH de 1 a 17 años

La dosis de inicio recomendada en niños y adolescentes de 1 a 17 años es 0,8 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas. Las dosis se deben redondear a los 10 mg más próximos. La dosis máxima es 90 mg.

Tras iniciar el tratamiento con burosumab, se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 2 meses de tratamiento y, a partir de entonces, según proceda. También se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después de un ajuste de dosis. Si la concentración sérica de fosfato en ayunas está dentro de los valores de referencia ajustados a la edad, se debe mantener la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato en ayunas está por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad, se puede aumentar la dosis de forma escalonada en incrementos de 0,4 mg/kg hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg (dosis máxima de 90 mg). Se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después del ajuste de dosis. No se debe ajustar la dosis de burosumab con una frecuencia superior a cada 4 semanas.

Disminución de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato en ayunas está por encima de los valores de referencia ajustados a la edad, se debe suspender la siguiente dosis y se debe volver a determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas en un plazo de 2 semanas. El paciente debe tener la concentración sérica de fosfato en ayunas por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad para volver a iniciar la administración de burosumab a la mitad de la dosis previa, redondeando la cantidad de la forma descrita anteriormente.

Conversión de la dosis a la edad de 18 años

Los niños y adolescentes de 1 a 17 años de edad deben ser tratados según la guía posológica descrita anteriormente. A los 18 años de edad, el paciente debe pasar a la dosis para adultos y al esquema de administración que se indica a continuación.

Administración en adultos con XLH

La dosis de inicio recomendada para los adultos es de 1,0 mg/kg de peso corporal, redondeada a los 10 mg más próximos hasta una dosis máxima de 90 mg, administrada cada 4 semanas.

Después de iniciar el tratamiento con burosumab, se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 2 meses y, a partir de entonces, según proceda. Se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después de la dosis anterior de burosumab. Si la concentración sérica de fosfato en ayunas está dentro de los valores normales, se debe continuar con la misma dosis.

Disminución de la dosis

Si la concentración de fosfato está por encima del límite superior de los valores normales, se debe suspender la siguiente dosis y se debe volver a determinar la concentración de fosfato en un plazo de 2 semanas. El paciente debe tener la concentración sérica de fosfato por debajo de los valores normales antes de reiniciar burosumab. Una vez que la concentración sérica de fosfato esté por debajo de los valores normales, se puede reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas. Se debe volver a determinar la concentración sérica de fosfato 2 semanas después de cualquier cambio en la dosis.

Osteomalacia inducida por tumor (TIO, por sus siglas en inglés)

La posología en niños y adolescentes con TIO de 1 año a 17 años se ha determinado a partir del modelado y simulación farmacocinética (ver sección 5.2).

Administración en niños con TIO de 1 a 12 años

La dosis de inicio recomendada en niños de 1 a 12 años es 0,4 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas. Las dosis se deben redondear a los 10 mg más próximos. La dosis máxima es 90 mg.

Aumento de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato está por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad, se puede aumentar la dosis de forma escalonada. Las dosis se deben aumentar en un incremento inicial de 0,6 mg/kg con incrementos posteriores, en función de la respuesta del paciente al tratamiento, de 0,5 mg/kg (hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg) redondeando la cantidad de la forma descrita anteriormente, hasta una dosis máxima de 90 mg, administrada cada 2 semanas. Se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después del ajuste de dosis. No se debe ajustar la dosis de burosumab con una frecuencia superior a cada 4 semanas.

Administración en adolescentes con TIO de 13 a 17 años

La dosis de inicio recomendada en adolescentes de 13 a 17 años es 0,3 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas. Las dosis se deben redondear a los 10 mg más próximos. La dosis máxima es 180 mg.

Aumento de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato está por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad, se puede aumentar la dosis de forma escalonada. Las dosis se deben aumentar en un incremento inicial de 0,3 mg/kg con incrementos posteriores de entre 0,2 mg/kg y 0,5 mg/kg (el incremento de la dosis depende de la respuesta de la concentración sérica de fosfato del paciente al tratamiento), redondeando la cantidad de la forma descrita anteriormente, hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg (dosis máxima de 180 mg), administrada cada 2 semanas. Se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después del ajuste de dosis. No se debe ajustar la dosis de burosumab con una frecuencia superior a cada 4 semanas.

Administración en niños y adolescentes con TIO de 1 a 17 años

En todos los pacientes pediátricos, después de iniciar el tratamiento con burosumab, se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 2 meses y, a partir de entonces, según proceda. También se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después de cualquier ajuste de dosis. Si la concentración sérica de fosfato en ayunas está dentro de los valores de referencia ajustados a la edad, se debe continuar con la misma dosis.

Disminución de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato está por encima de los valores de referencia ajustados a la edad, se debe suspender la siguiente dosis y se debe volver a determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas en 2 semanas. Una vez que la concentración sérica de fosfato esté por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad, se puede reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa

redondeando la cantidad de la forma descrita anteriormente. Se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después del ajuste de dosis. Si la concentración sigue estando por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad después de reiniciar la dosis, esta se puede ajustar aún más.

Conversión de la dosis a la edad de 18 años

A los 18 años de edad, el paciente debe pasar a la dosis y al esquema de administración para adultos que se indica a continuación.

Administración en adultos con TIO

La dosis de inicio recomendada para los adultos es 0,3 mg/kg de peso corporal, redondeados a los 10 mg más próximos, administrados cada 4 semanas.

Después de iniciar el tratamiento con burosumab, se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después de cada dosis durante los primeros 3 meses de tratamiento y, a partir de entonces, según proceda. Si la concentración sérica de fosfato está dentro de los valores de referencia, se debe mantener la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato está por debajo de los valores de referencia, se puede aumentar la dosis de forma escalonada. Las dosis se deben aumentar en un incremento inicial de 0,3 mg/kg con incrementos posteriores de entre 0,2 mg/kg y 0,5 mg/kg (la dosis depende de la respuesta del paciente al tratamiento), hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg (dosis máxima de 180 mg), administrada cada 4 semanas. Se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 2 semanas después del ajuste de dosis.

Para los pacientes cuya concentración sérica de fosfato siga estando por debajo de los valores de referencia, a pesar de administrar la dosis máxima cada 4 semanas, se puede dividir la dosis previa y administrarla cada 2 semanas, con incrementos según proceda, como se ha descrito anteriormente, hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg cada 2 semanas (dosis máxima de 180 mg).

Disminución de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato está por encima de los valores de referencia, se debe suspender la siguiente dosis y se debe volver a determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas en 2 semanas. El paciente debe tener una concentración sérica de fosfato por debajo de los valores de referencia antes de reiniciar el tratamiento con burosumab. Una vez que la concentración sérica de fosfato esté por debajo de los valores de referencia, se puede reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa aproximadamente, administrada cada 4 semanas. Se debe determinar la concentración sérica de fosfato 2 semanas después de cualquier cambio en la dosis.

Si la concentración sigue estando por debajo de los valores de referencia después de reiniciar la dosis, esta se puede ajustar aún más.

Interrupción de la dosis en pacientes pediátricos y adultos con TIO

Si un paciente se somete a un tratamiento del tumor subyacente (es decir, extirpación quirúrgica o radioterapia), se debe interrumpir el tratamiento con burosumab.

Una vez finalizado el tratamiento del tumor subyacente, se debe volver a determinar la concentración sérica de fosfato antes de reiniciar el tratamiento con burosumab. El tratamiento con burosumab se debe reanudar con la dosis inicial original del paciente si la concentración sérica de fosfato se mantiene por debajo del límite inferior de los valores de referencia normales. Siga el ajuste de dosis recomendado anteriormente para mantener la concentración sérica de fosfato dentro de los valores de referencia normales ajustados a la edad.

Para todos los pacientes con TIO, se debe suspender el tratamiento si el médico a cargo del tratamiento considera que no se observa una mejoría significativa en los marcadores bioquímicos o clínicos de la respuesta, a pesar de que se haya administrado la dosis máxima.

Todos los pacientes

A fin de reducir el riesgo de mineralización ectópica, se recomienda que la concentración sérica de fosfato en ayunas esté en el límite inferior de los valores de referencia normales ajustados a la edad (ver sección 4.4).

Dosis olvidada

Por razones prácticas en caso necesario, los tratamientos se pueden administrar con un margen de 3 días antes o después de la fecha programada de tratamiento. Si un paciente se salta una dosis, se debe reanudar la administración de burosumab lo antes posible a la dosis prescrita.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios con burosumab en pacientes con insuficiencia renal. No se debe administrar burosumab a pacientes con enfermedad renal grave o terminal (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de burosumab en pacientes pediátricos con XLH menores de 1 año en estudios clínicos.

Osteomalacia inducida por tumor (TIO)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de burosumab en pacientes pediátricos con TIO en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles de pacientes mayores de 65 años son limitados.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Burosumab se debe inyectar en la parte superior del brazo, abdomen, nalga o muslo.

El volumen máximo de medicamento por zona de inyección es 1,5 ml. Si es necesario administrar más de 1,5 ml un día de administración concreto, se debe repartir el volumen total de medicamento y administrar en dos o más zonas de inyección diferentes. Se debe ir rotando la zona de inyección y controlar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de manipulación de burosumab antes de la administración, ver sección 6.6.

Para algunos pacientes, la autoadministración o la administración por un cuidador pueden ser adecuadas. Cuando no se prevean modificaciones inmediatas de la dosis, la administración puede ser realizada por una persona formada en técnicas de inyección. La primera dosis autoadministrada tras iniciar el medicamento o cambiar la dosis se debe realizar bajo la supervisión de un profesional sanitario. El control clínico del paciente, incluido el control de los niveles de fosfato, debe continuar según sea necesario y como se indica a continuación. Al final del prospecto se incluye una sección detallada de «Instrucciones de uso» destinada al paciente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración simultánea con fosfato oral o análogos de la vitamina D activa (ver sección 4.5).

Concentración sérica de fosfato en ayunas por encima de los valores de referencia normales ajustados a la edad debido al riesgo de hiperfosfatemia (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

Mineralización ectópica

Se ha observado mineralización ectópica, tal como se manifiesta por la nefrocalcinosis, en pacientes con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), tratados con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa. Se debe suspender el tratamiento con estos medicamentos al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con burosumab (ver sección 4.2).

Se recomienda un control de los signos y síntomas de la nefrocalcinosis, p. ej., con ecografía renal, al inicio del tratamiento y cada 6 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento, y anualmente a partir de entonces. Se recomienda un control de los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina, calcio, hormona paratiroidea (PTH) y creatinina cada 6 meses (cada 3 meses en los niños de 1 a 2 años) o de la forma indicada.

Se aconseja un control de los niveles de calcio y fosfato en orina cada 3 meses.

Hiperfosfatemia

Se deben controlar las concentraciones séricas de fosfato en ayunas debido al riesgo de hiperfosfatemia. A fin de reducir el riesgo de mineralización ectópica, se recomienda que la concentración sérica de fosfato en ayunas esté en el límite inferior de los valores de referencia normales ajustados a la edad. Puede ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis (ver sección 4.2). Se aconseja determinar periódicamente la concentración de fosfato posprandial en suero.

Para prevenir la hiperfosfatemia, se debe interrumpir el tratamiento con burosumab en los pacientes con osteomalacia inducida por tumor que se someten a tratamiento del tumor subyacente. Se debe reiniciar el tratamiento con burosumab solo si la concentración sérica de fosfato del paciente se mantiene por debajo del límite inferior de los valores de referencia normales (ver sección 4.2).

Hormona paratiroidea en suero

Se ha observado un aumento en la hormona paratiroidea en suero en algunos pacientes con XLH durante el tratamiento con burosumab. Se aconseja determinar periódicamente los niveles de hormona paratiroidea en suero.

Reacciones en la zona de inyección

La administración de burosumab puede provocar reacciones locales en la zona de inyección. Se debe interrumpir la administración en aquellos pacientes que presenten reacciones graves en la zona de inyección (ver sección 4.8) y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Hipersensibilidad

Se debe suspender el tratamiento con burosumab si aparecen reacciones de hipersensibilidad graves y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado.

Excipiente con efecto conocido

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de burosumab con fosfato oral o análogos de la vitamina D activa está contraindicada, ya que puede aumentar el riesgo de hiperfosfatemia y de hipercalcemia (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución cuando se combina burosumab con medicamentos calcimiméticos (es decir, medicamentos que imitan el efecto del calcio en los tejidos activando el receptor de calcio). No se ha estudiado la administración conjunta de estos medicamentos en ensayos clínicos y podría, potencialmente, empeorar la hipocalcemia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de burosumab en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar burosumab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si burosumab/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con burosumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado efectos en los órganos reproductores de los machos (ver sección 5.3). No hay datos clínicos disponibles relativos al efecto de burosumab en la fertilidad de los seres humanos. No se realizaron estudios de fertilidad específicos en animales con burosumab.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de burosumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Puede aparecer mareo tras la administración de burosumab.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento notificadas de forma más frecuente (>10 %) en pacientes pediátricos con XLH en los ensayos clínicos según los estudios a largo plazo completados con una exposición máxima a burosumab de hasta 214 semanas (con un periodo variable de exposición entre la población de seguridad) fueron: tos (55 %), reacciones en la zona de inyección (54 %), pirexia (50 %), cefalea (48 %), vómitos (46 %), dolor en las extremidades (42 %), absceso dental (40 %), disminución

de la vitamina D (28 %), diarrea (27 %), náuseas (21 %), erupción (20 %), estreñimiento (12 %) y caries dental (11 %).

Las reacciones adversas al medicamento notificadas de forma más frecuente (>10 %) durante los ensayos clínicos en pacientes adultos con XLH o en pacientes adultos con TIO de acuerdo con los estudios a largo plazo completados hasta una exposición máxima a burosumab de 300 semanas (con un periodo de exposición variable entre la población de seguridad) fueron: dolor de espalda (30 %), reacción en la zona de inyección (29 %), cefalea (28 %), infección dental (28 %), disminución de la vitamina D (28 %), espasmos musculares (18 %), síndrome de piernas inquietas (16 %), mareo (16 %) y estreñimiento (13 %) (ver sección 4.4 y «Descripción de reacciones adversas seleccionadas» a continuación).

Tablas de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1 (XLH, pacientes pediátricos) y en la Tabla 2 (XLH y TIO, pacientes adultos).

Las reacciones adversas se presentan conforme al sistema de clasificación de órganos y las categorías de frecuencia, definidas utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas comunicadas en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con XLH, observadas en los ensayos clínicos (N = 120) y tras la comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Absceso dental ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Muy frecuentes	Mareo ³
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos Náuseas Diarrea Estreñimiento Caries dental
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
		Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en la zona de inyección ⁵ Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución de la vitamina D ⁶
	Frecuencia no conocida	Aumento del fosfato en sangre ⁷

¹Absceso dental incluye: *absceso dental, infección dental y dolor dental*.

²Tos incluye: *tos y tos productiva*.

³Mareo incluye: *mareo y mareo por esfuerzo*.

⁴Erupción incluye: *erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustulosa*.

⁵Reacción en la zona de inyección incluye: *reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, moratón en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, induración en la zona de inyección, mácula en la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección*.

⁶Disminución de la vitamina D incluye: *deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de la vitamina D*.

⁷Aumento del fosfato en sangre incluye: *aumento del fosfato en sangre e hiperfosfatemia*.

En la tabla 2 se muestra un resumen de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en adultos.

Tabla 2. Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en adultos (N = 203) con XLH (N = 176) y con TIO (N = 27)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección dental ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea ²
	Muy frecuentes	Mareo
	Muy frecuentes	Síndrome de piernas inquietas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción ³
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda
	Muy frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en la zona de inyección ⁴
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución de la vitamina D ⁵
	Frecuentes	Aumento del fosfato en sangre ⁶

¹Infección dental incluye: *absceso dental, infección dental y dolor dental*.

²Cefalea incluye: *cefalea y molestias en la cabeza*.

³Erupción incluye: *erupción y erupción eritematosa*.

⁴Reacción en la zona de inyección incluye: *reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, moratón en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, induración en la zona de inyección, mácula en la zona de inyección, urticaria en la zona de inyección, hipersensibilidad en la zona de inyección e inflamación en la zona de inyección*.

⁵Disminución de la vitamina D incluye: *deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicoalciferol en sangre y disminución de vitamina D*.

⁶Aumento del fosfato en sangre incluye: *aumento del fosfato en sangre e hiperfosfatemia*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

Pacientes pediátricos con XLH:

Han aparecido reacciones locales (p. ej., urticaria en la zona de inyección, eritema, erupción, hinchazón, cardenales, dolor, prurito y hematoma) en la zona de inyección. En los estudios pediátricos, aproximadamente un 54 % de los pacientes presentó una reacción en la zona de inyección, según los datos de los estudios clínicos. Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, aparecieron en el plazo de 1 día tras la administración del medicamento, en su mayoría duraron entre 1 y 3 días, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

Pacientes adultos con XLH o con TIO:

Las reacciones en la zona de inyección fueron, por lo general, de intensidad leve, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

En los pacientes con XLH, en el periodo de tratamiento controlado con placebo del estudio UX023-CL303, la frecuencia de las reacciones en la zona de inyección fue del 12 % tanto en el grupo de tratamiento con burosumab como con placebo (reacción en la zona de inyección, eritema, erupción, cardenales, dolor, prurito y hematoma).

En los pacientes con TIO, la frecuencia de las reacciones en la zona de inyección según los datos de los estudios clínicos a largo plazo completados fue del 22 % (reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección e hinchazón en la zona de inyección).

Hipersensibilidad

Pacientes pediátricos con XLH:

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad (p. ej., reacciones en la zona de inyección, erupción, urticaria, hinchazón facial, dermatitis, etc.) en el 39 % de los pacientes pediátricos, según los datos de los estudios clínicos. Todas las reacciones notificadas fueron de intensidad leve o moderada.

Pacientes adultos con XLH o con TIO:

Las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada.

En los pacientes con XLH, en el periodo de tratamiento controlado con placebo del estudio UX023-CL303, la incidencia de las posibles reacciones de hipersensibilidad fue similar (6 %) en los pacientes adultos tratados con burosumab y con placebo.

En los pacientes con TIO, la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad (erupción, erupción medicamentosa e hipersensibilidad) según los datos de los estudios clínicos a largo plazo completados fue del 30 %.

Disminución de la vitamina D

Pacientes pediátricos con XLH:

Se ha observado una disminución de 25 hidroxivitamina D en suero tras iniciar el tratamiento con burosumab en aproximadamente el 8 % de los pacientes pediátricos, posiblemente debido al aumento en la conversión a 1,25 dihidroxivitamina D activada. La administración complementaria de vitamina D inactiva fue efectiva en restaurar los niveles plasmáticos a los valores normales.

Hiperfosfatemia

Pacientes adultos con XLH o con TIO:

En los pacientes con XLH, en el periodo de tratamiento controlado con placebo del estudio UX023-CL303 en el grupo de burosumab, 9 sujetos (13,2 %) presentaron una concentración sérica alta de fosfato por lo menos en una ocasión; 5 de estos 9 sujetos requirieron una reducción de la dosis especificada en el protocolo. Después de iniciar burosumab en el periodo de continuación de tratamiento abierto, 8 sujetos (12,1 %) del grupo placebo → burosumab presentaron una concentración sérica alta de fosfato. Cuatro de estos 8 sujetos requirieron una reducción de la dosis especificada en el protocolo. La dosis de todos los pacientes que cumplieron los criterios especificados en el protocolo se redujo en un 50 %. Solo un paciente (1 %) requirió una segunda reducción de la dosis debido a la hiperfosfatemia continuada.

En los pacientes con TIO, según los datos de los estudios clínicos a largo plazo completados, el 11 % de los pacientes presentó reacciones de hiperfosfatemia, que se trataron con una reducción de la dosis.

Síndrome de piernas inquietas

Pacientes adultos con XLH o con TIO:

En los pacientes con XLH, en el periodo de tratamiento controlado con placebo del estudio UX023-CL303, aproximadamente el 12 % del grupo de tratamiento con burosumab y el 8 % del grupo de placebo presentaron un empeoramiento del síndrome de piernas inquietas de base o un nuevo caso de síndrome de piernas inquietas de intensidad leve a moderada.

En los pacientes con TIO, según los datos de los estudios clínicos a largo plazo completados, el 11 % de los pacientes presentó reacciones de síndrome de piernas inquietas de intensidad leve a moderada.

Inmunogenicidad

Pacientes pediátricos con XLH:

En general, la incidencia de anticuerpos antifármaco contra burosumab en los pacientes pediátricos a los que se administró burosumab, según los datos de los estudios clínicos, fue del 10%. La incidencia de anticuerpos antifármaco neutralizantes en los pacientes pediátricos fue del 3 %. No se asociaron reacciones adversas, pérdida de eficacia o cambios en el perfil farmacocinético de burosumab con estos hallazgos.

Pacientes adultos con XLH o con TIO:

La incidencia de pacientes que dieron positivo a anticuerpos antimedamento contra burosumab en los estudios clínicos de adultos con XLH o con TIO, según los datos de los estudios clínicos a largo plazo completados, fue del 15 %. Ninguno de estos pacientes desarrolló anticuerpos antifármaco

neutralizantes. No se asociaron reacciones adversas, pérdida de eficacia o cambios en el perfil farmacocinético de burosumab con estos hallazgos.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con TIO

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con TIO (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis de burosumab. Se ha administrado burosumab en ensayos clínicos de XLH en pacientes pediátricos sin observarse toxicidad limitante de dosis utilizando dosis de hasta 2,0 mg/kg de peso corporal con una dosis máxima de 90 mg cada dos semanas. En ensayos clínicos de XLH en adultos, no se ha observado toxicidad limitante de dosis utilizando dosis de hasta 1,0 mg/kg o una dosis total máxima de 128 mg cada 4 semanas. En los ensayos clínicos de TIO en adultos no se ha observado toxicidad limitante de dosis utilizando dosis de hasta 2,0 mg/kg o una dosis total máxima de 184 mg cada 4 semanas.

Manejo

En caso de sobredosis, se recomienda suspender burosumab y controlar la respuesta bioquímica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas, otros medicamentos que afectan la estructura ósea y la mineralización, código ATC: M05BX05.

Mecanismo de acción

Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano (IgG1) que se une al factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) e inhibe su actividad. Al inhibir el FGF23, burosumab aumenta la reabsorción tubular renal del fosfato y aumenta la concentración sérica de 1,25 dihidroxivitamina D.

Eficacia clínica en pacientes pediátricos con XLH

Estudio UX023-CL301

En el estudio pediátrico UX023-CL301, 61 pacientes de 1 a 12 años (56 % niñas; 44 % niños, edad al recibir la primera dosis, media [DE]: 6,3 [3,31] años) fueron aleatorizados a burosumab (n = 29) o al control activo (n = 32; fosfato oral y vitamina D activa). Al entrar en el estudio, todos los pacientes tenían que haber recibido tratamiento con fosfato oral y vitamina D activa durante un mínimo de 6 meses. Todos los pacientes tenían indicios radiográficos de enfermedad ósea debido a XLH (puntuación de la gravedad del raquitismo ≥ 2). Se inició el tratamiento con burosumab a una dosis de 0,8 mg/kg cada 2 semanas, y se aumentó a 1,2 mg/kg en caso de respuesta inadecuada, determinada según la concentración sérica de fosfato en ayunas. Los pacientes aleatorizados al grupo de control activo recibieron dosis diarias múltiples de fosfato oral y vitamina D activa.

La variable primaria de eficacia fue el cambio en la gravedad del raquitismo en la semana 40, evaluado mediante la puntuación de RGI-C (impresión radiográfica global del cambio), comparado entre los grupos de burosumab y los de control activo.

La RGI-C es una escala de puntuación relativa que compara el raquitismo de un paciente antes y después del tratamiento utilizando una escala ordinal de 7 puntos para evaluar el cambio en las mismas anomalías puntuadas en la RSS (como se describe a continuación). Las puntuaciones varían entre -3 (que indica un empeoramiento grave del raquitismo) y +3 (que indica la curación completa del raquitismo).

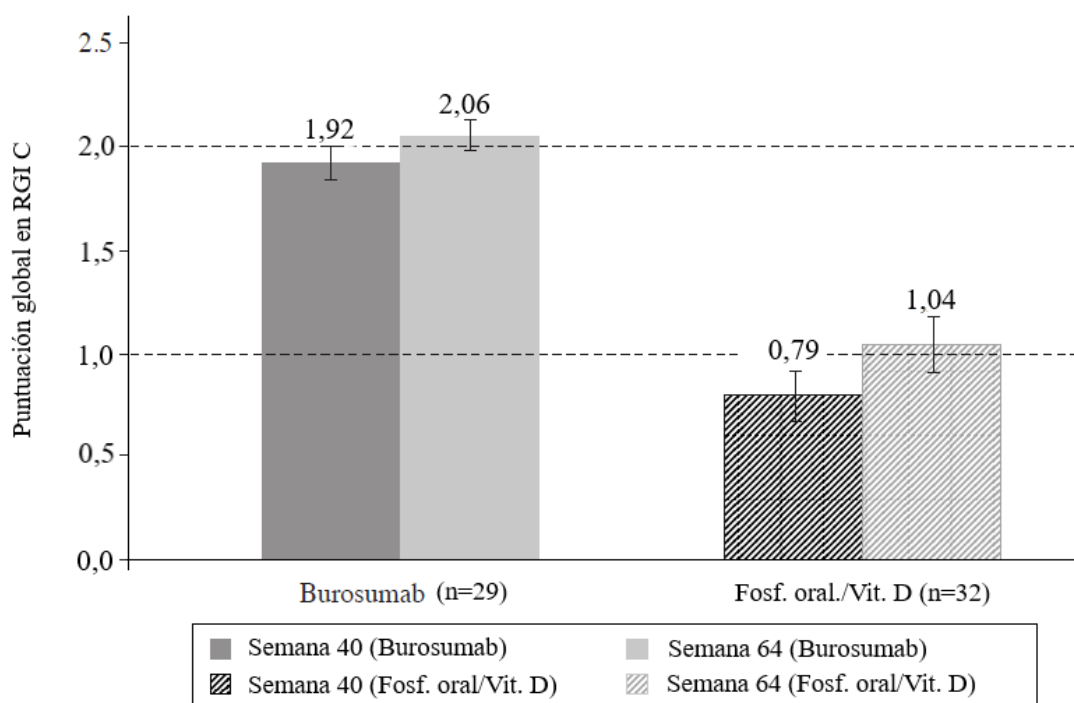
Se determinó la gravedad del raquitismo pediátrico utilizando la RSS, un método de puntuación radiográfica basado en el grado de deshilachamiento metafisario, la concavidad y la proporción de la placa de crecimiento afectada. En el estudio UX023-CL301, la puntuación en RSS se calculó utilizando una escala predefinida, analizando anomalías específicas en las muñecas y las rodillas.

Todos los pacientes (n = 61) completaron el periodo de tratamiento aleatorizado de 64 semanas. No se redujo la dosis de ningún paciente y se aumentó la dosis a 1,2 mg/kg en 8 (28 %) pacientes tratados con burosumab. Un total de 51 pacientes entró en el periodo de extensión del tratamiento, 26 pacientes en el grupo de control activo→burosumab y 25 pacientes en el grupo de burosumab→burosumab, y recibieron tratamiento con burosumab durante un periodo de hasta 124 semanas.

Resultados principales de eficacia

Se observó una mayor curación del raquitismo en la semana 40 tras el tratamiento con burosumab en comparación con el control activo, y dicho efecto se mantuvo en la semana 64, tal como se muestra en la Figura 1. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 88 (n = 21).

Figura 1: Puntuación global en RGI-C (media ± EE) – Variable primaria de eficacia en las semanas 40 y 64 (conjunto de análisis completo)



Semana 40 (análisis principal)

Diferencia de medias de mínimos cuadrados: 1,14 (IC del 95 %: 0,83; 1,45),
p <0,0001, modelo de ANCOVA

Semana 64

Diferencia de medias de mínimos cuadrados: +1,02 (IC del 95 %: +0,72; +1,33),
p <0,0001, modelo de GEE

Resultados secundarios de eficacia

Los resultados de las variables secundarias de eficacia clave de las semanas 40 y 64 se presentan en la Tabla 3. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 88 (n = 21).

Tabla 3: Resultados de las variables secundarias de eficacia

Variable	Semana	Control activo Medias de mínimos cuadrados (EE)	Burosumab Medias de mínimos cuadrados (EE)	Diferencia (burosumab, control activo)
Deformidad de extremidad inferior; evaluada con RGI-C (modelo de GEE)	40	+0,22 (0,080)	+0,62 (0,153)	+0,40 [IC del 95 %: 0,07; 0,72] p = 0,0162
	64	+0,29 (0,119)	+1,25 (0,170)	+0,97 [IC del 95 %: +0,57; +1,37] p <0,0001
Altura; puntuación z	Valor basal	-2,05 (0,87)	-2,32 (1,17)	
	40 ^a	+0,03 (0,031)	+0,16 (0,052)	+0,12 [IC del 95 %: 0,01; 0,24] p = 0,0408
	64 ^b	+0,02 (0,035)	+0,17 (0,066)	+0,14 [IC del 95 %: 0,00; 0,29] p = 0,0490
Gravedad del raquitismo, puntuación total en RSS	Valor basal	3,19 (1,141)	3,17 (0,975)	
	40 ^a	-0,72 (0,162)	-2,08 (0,104)	-1,34 [IC del 95 % -1,74; -0,94] p <0,0001
	64 ^b	-1,01 (0,151)	-2,23 (0,117)	-1,21 [IC del 95 %: -1,59; -0,83] p <0,0001
FA sérica (U/l)	Valor basal	523 (154)	511 (125)	
	40 ^a	489 (189)	381 (99)	-97 [IC del 95 %: -138; -56] p <0,0001
	64 ^b	495 (182)	337 (86)	-147 [IC del 95 %: -192; -102] p <0,0001
Prueba de la marcha de 6 minutos (m)	Valor basal	450 (106)	385 (86)	
	40 ^a	+4 (14)	+47 (16)	+43 [IC del 95 %: -0,3; 87]; p = 0,0514
	64 ^b	+29 (17)	+75 (13)	+46 [IC del 95 %: 2; 89]; p = 0,0399

a: cambio hasta la semana 40 respecto del valor basal a partir del modelo de ANCOVA.

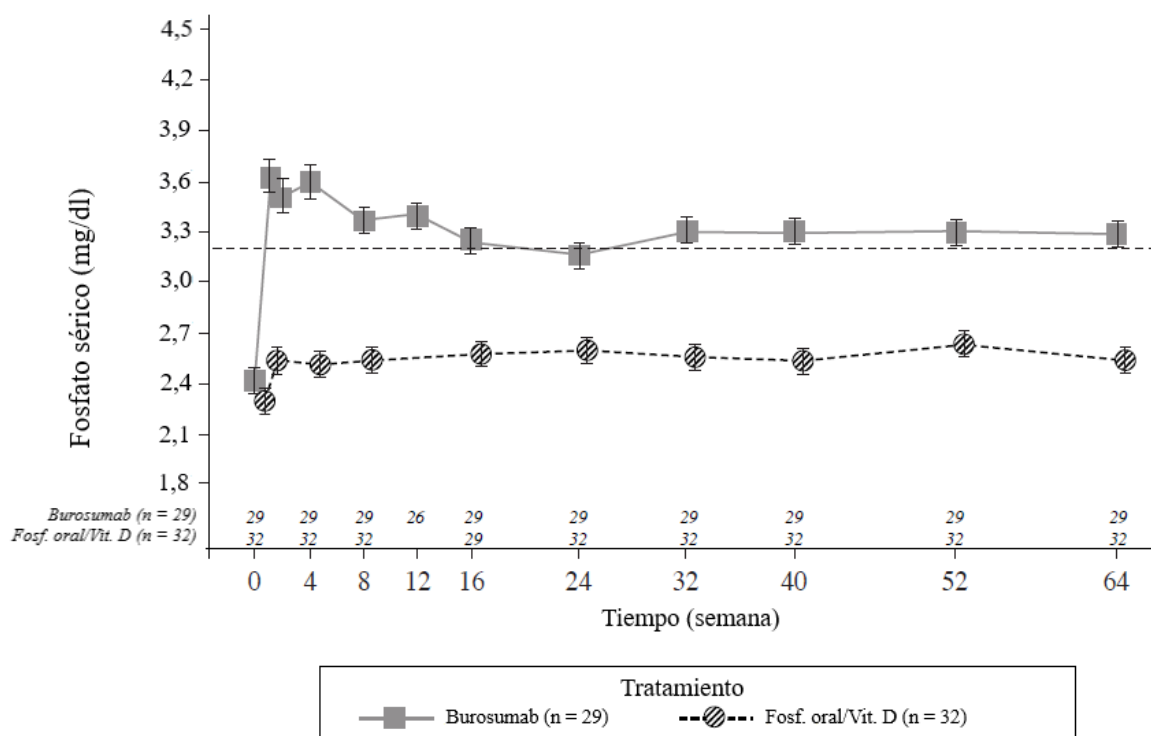
b: cambio hasta la semana 64 respecto del valor basal a partir del modelo de GEE.

Concentración sérica de fosfato

En cada visita del estudio en la que se determinó la concentración sérica de fosfato en los dos grupos, los cambios en la concentración sérica de fosfato respecto del valor basal fueron mayores en el grupo de burosumab que en el grupo de control activo ($p < 0,0001$; modelo de GEE) (Figura 2).

Figura 2: Concentración sérica de fosfato y cambio respecto del valor basal (mg/dl) (media \pm EE) por grupo de tratamiento (conjunto de análisis FD)

Nota: La línea discontinua de la figura indica el límite inferior del intervalo de referencia normal de la concentración sérica de fosfato, 3,2 mg/dl (1,03 mmol/l)



Durante el periodo de extensión del tratamiento (semana 66 a semana 140), al prolongar el tratamiento con burosumab en ambos grupos (burosumab \rightarrow burosumab [n = 25] y control activo \rightarrow burosumab [n = 26]) se mantuvieron los resultados.

Estudio UX023-CL201

En el estudio pediátrico UX023-CL201, 52 pacientes pediátricos de 5 a 12 años (media de 8,5 años; DE 1,87) con XLH recibieron tratamiento durante un periodo inicial de 64 semanas, con administraciones cada 2 semanas (cada 2 sem.) o cada 4 semanas (cada 4 sem.). A este periodo le siguieron dos periodos de extensión con administraciones cada 2 sem. para todos los pacientes; el primer periodo de hasta 96 semanas (total 160 semanas) y un periodo adicional de hasta 56 semanas para el análisis de seguridad.

Casi todos los pacientes tenían signos radiográficos de raquitismo en la visita basal y habían recibido previamente fosfato oral y análogos de la vitamina D durante una media (DE) de 7 (2,4) años. Este tratamiento convencional se suspendió de 2 a 4 semanas antes de iniciar burosumab. La dosis de burosumab se ajustó hasta una concentración sérica diana de fosfato en ayunas de 3,50 a 5,02 mg/dl (1,13 a 1,62 mmol/l). En las primeras 64 semanas, 26 de los 52 pacientes recibieron burosumab cada 4 sem. Veintiséis de los 52 pacientes recibieron burosumab cada 2 sem. a una dosis media (mín, máx) de 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) y 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg en las semanas 16, 40 y 64 respectivamente, y hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg.

Burosumab aumentó la concentración sérica de fosfato y aumentó el máximo tubular para el fosfato en relación con el filtrado glomerular (TmP/FG). En el grupo de cada 2 sem., la concentración sérica media (DE) de fosfato aumentó de 2,38 (0,405) mg/dl (0,77 [0,131] mmol/l en la visita basal) a 3,3 (0,396) mg/dl (1,07 [0,128] mmol/l) en la semana 40 y se mantuvo hasta la semana 64 en 3,35 (0,445) mg/dl (1,08 [0,144] mmol/l). El aumento de los niveles séricos de fosfato se mantuvo hasta la semana 160 (n = 52).

Actividad de la fosfatasa alcalina

La media (DE) de actividad total de la fosfatasa alcalina (FA) en suero fue de 459 (105) U/l en la visita basal y disminuyó a 369 (76) U/l en la semana 64 (-19,6 %, p < 0,0001); la disminución fue similar en los dos grupos de dosis. En general, la disminución de los niveles séricos de FA se mantuvo hasta la semana 160.

El contenido de fosfatasa alcalina sérica procedente de hueso era de 165 (52) µg/l [media (DE)] en la visita basal y de 115 (31) µg/l en la semana 64 (cambio medio: -28,5 %); la disminución fue similar en los dos grupos de dosis. En general, la disminución de los niveles séricos de FA procedente de hueso se mantuvo hasta la semana 160.

En el estudio UX023-CL201, se determinó la gravedad del raquitismo pediátrico utilizando la RSS, de la forma descrita anteriormente, que se calculó utilizando una escala predefinida, analizando anomalías específicas en las muñecas y las rodillas. Como complemento a la evaluación con la RSS, se utilizó la escala de puntuación RGI-C. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Respuesta del raquitismo en niños de 5-12 años que recibieron burosumab en el estudio UX023-CL201

Variable	Duración de burosumab (semana)	Tamaño del efecto	
		Cada 2 semanas (N = 26)	Cada 4 semanas (N = 26)
Puntuación total en RSS			
Valor basal medio (DE)		1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
Cambio de medias de mínimos cuadrados (EE) desde el valor basal en la puntuación total ^a (una menor puntuación en RSS indica una mejoría en la gravedad del raquitismo)	40	-1,06 (0,100) (p < 0,0001)	-0,73 (0,100) (p < 0,0001)
	64	-1,00 (0,1) (p < 0,0001)	-0,84 (0,1) (p < 0,0001)
Puntuación global en RGI-C			
Puntuación de medias de mínimos cuadrados (EE) ^a (positiva indica curación)	40	+1,66 (0,1) (p < 0,0001)	+1,47 (0,1) (p < 0,0001)
	64	+1,56 (0,1) (p < 0,0001)	+1,58 (0,1) (p < 0,0001)

a) Las estimaciones de las medias de mínimos cuadrados y los valores p provienen del modelo de las ecuaciones de estimación generalizadas teniendo en cuenta la puntuación basal en RSS, las visitas y la pauta posológica y su interacción.

Estudio UX023-CL205

En el estudio pediátrico UX023-CL205, se evaluó burosumab en 13 pacientes con XLH, de 1 a 4 años de edad (media 2,9 años; DE 1,1) durante un periodo de tratamiento de 64 semanas. Doce pacientes continuaron recibiendo burosumab 96 semanas más durante el periodo de extensión, con una duración máxima de 160 semanas. Todos los pacientes tenían signos radiográficos de raquitismo en la visita basal y 12 pacientes habían recibido fosfato oral y análogos de la vitamina D durante una media (DE)

de 16,7 (14,4) meses. Este tratamiento convencional se suspendió de 2 a 6 semanas antes de iniciar burosumab. Los pacientes recibieron burosumab a una dosis de 0,8 mg/kg cada dos semanas.

La concentración sérica media (DE) de fosfato en ayunas aumentó de 2,51 (0,284) mg/dl (0,81 [0,092] mmol/l) en la visita basal a 3,47 (0,485) mg/dl (1,12 [0,158] mmol/l) en la semana 40 y el aumento de los niveles se mantuvo hasta la semana 160.

Actividad de la fosfatasa alcalina en suero

La media (DE) de la actividad total de fosfatasa alcalina en suero fue de 549 (193,8) U/l en la visita basal y se redujo a 335 (87,6) U/l en la semana 40 (cambio medio: -36,3 %). La disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina total en suero se mantuvo con el tratamiento a largo plazo hasta la semana 160.

Puntuación de la gravedad del raquitismo (RSS)

La puntuación media total en RSS mejoró de 2,92 (1,367) en la visita basal a 1,19 (0,522) en la semana 40, lo que corresponde a un cambio desde la visita basal en el cambio de las medias de mínimos cuadrados (EE) de -1,73 (0,132) ($p < 0,0001$). La RSS se mantuvo hasta las semanas 64, 112 y 160.

Impresión radiográfica global del cambio (RGI-C)

Tras 40 semanas de tratamiento con burosumab, la media de mínimos cuadrados (EE) de la puntuación global en RGI-C fue de +2,21 (0,071) en los 13 pacientes ($p < 0,0001$), lo que demuestra la curación del raquitismo. Los 13 pacientes se consideraron respondedores según RGI-C, definido como una puntuación global en RGI-C $\geq +2,0$. La puntuación global en RGI-C se mantuvo hasta las semanas 64, 112 y 160.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con burosumab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Eficacia clínica en adultos con XLH

Estudio UX023-CL303

El estudio UX023-CL303 es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 134 pacientes adultos con XLH. El estudio constaba de una fase de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas seguida de un periodo abierto de 24 semanas en el que todos los pacientes recibieron burosumab. Durante el estudio, no se permitió el uso de fosfato oral ni de análogos de la vitamina D activa. Burosumab se administró a una dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. La variable primaria de este estudio fue la normalización del fosfato sérico durante el periodo doble ciego de 24 semanas. Las variables secundarias clave incluyeron el peor dolor medido con la escala del inventario breve del dolor (*Brief Pain Inventory*, BPI) y la rigidez y la función física medidas con el índice de osteoartritis de las universidades Western Ontario y McMaster (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*, WOMAC). Las variables exploratorias incluyeron la curación de las fracturas y seudofracturas, la entesopatía, la prueba de la marcha de 6 minutos, la interferencia del dolor medida con la escala BPI, la peor fatiga medida con el inventario breve sobre la fatiga (*Brief Fatigue Inventory*, BFI) y la puntuación global de fatiga medida con el BFI.

Al entrar en el estudio, la media etaria de los pacientes era de 40 años (intervalo de 19 a 66 años) y el 35 % eran hombres. 66 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con el placebo y 68 al tratamiento con burosumab; en la visita basal, la concentración sérica media (DE) de fosfato era de 0,62 (0,10) mmol/l [1,92 (0,32) mg/dl] y de 0,66 (0,1 mmol/l) [2,03 (0,30) mg/dl] en los grupos de placebo y burosumab, respectivamente.

En cuanto a la variable primaria de eficacia, una mayor proporción de los pacientes tratados con burosumab alcanzó una concentración sérica media de fosfato por encima del límite inferior de los valores normales en comparación con el grupo de placebo hasta la semana 24 (Tabla 5 y Figura 3).

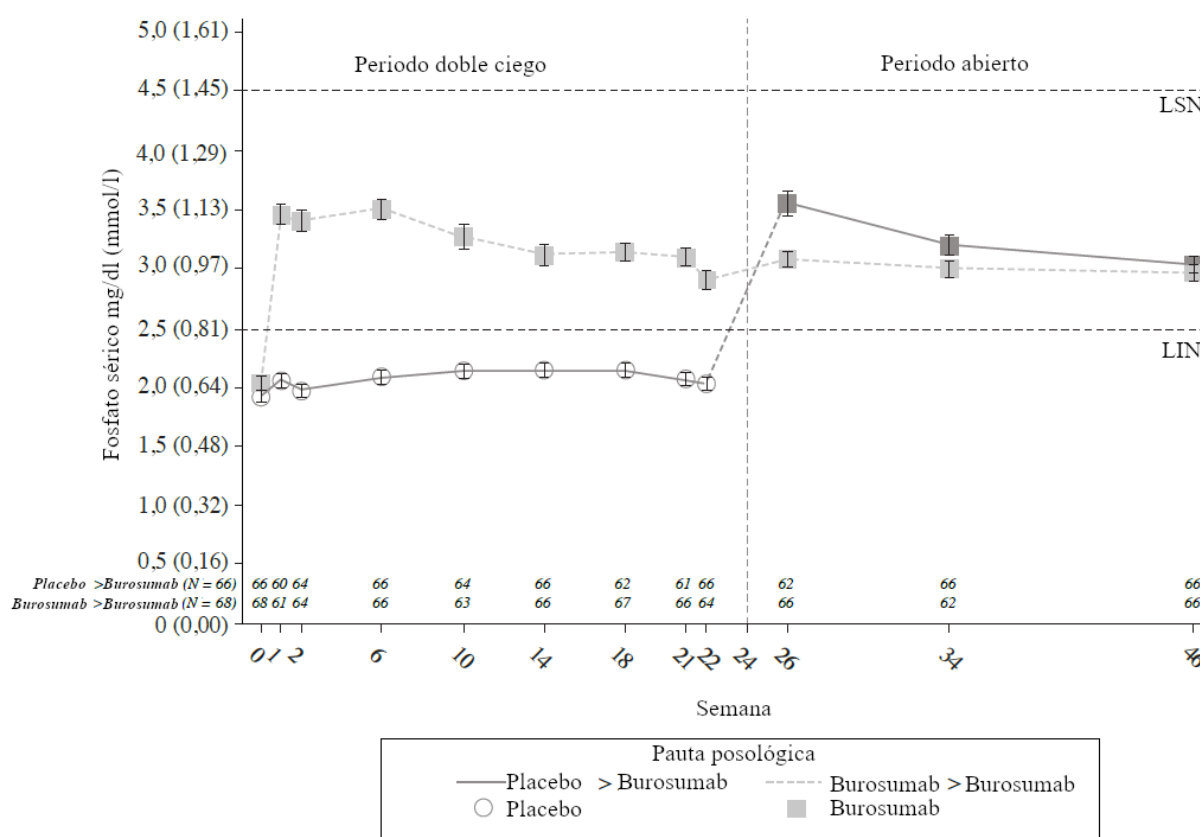
Tabla 5: Proporción de pacientes adultos que alcanzaron concentraciones séricas medias de fosfato por encima del límite inferior de los valores de referencia normales en el punto medio del intervalo de dosis en el estudio UX023-CL303 (periodo doble ciego)

	Placebo (N = 66)	Burosumab (N = 68)
Alcanzaron una concentración sérica media de fosfato > límite inferior de los valores de referencia normales en los puntos medios del intervalo de dosis hasta la semana 24 - n (%)	7,6 % (5/66)	94,1 % (64/68)
IC del 95 %	(3,3; 16,5)	(85,8; 97,7)
Valor p ^a		< 0,0001

Los IC del 95 % se calculan utilizando el método de la puntuación de Wilson.

^a El valor p proviene de las pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para la asociación entre alcanzar la variable primaria y el grupo de tratamiento, con ajustes para las estratificaciones de aleatorización.

Figura 3: Concentraciones séricas medias (± EE) máximas de fosfato (mg/dl [mmol/l])



LIN, límite inferior de la normalidad; LSN, límite superior de la normalidad de los valores de referencia del fosfato sérico

Dolor, función física y rigidez notificados por los pacientes

El cambio respecto del valor basal en la semana 24 mostró una diferencia mayor para burosumab en relación con el placebo en el dolor notificado por el paciente (BPI), la función física (índice WOMAC) y la rigidez (índice WOMAC). La diferencia media (EE) entre los grupos de tratamiento (burosumab-placebo) alcanza la significación estadística para la rigidez en WOMAC en la semana 24. Los detalles se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Puntuaciones de dolor, función física y rigidez notificadas por los pacientes desde la visita basal hasta la semana 24 y análisis de la diferencia en la semana 24

	Placebo	Burosumab
	N = 66	N = 68
El peor dolor del BPI^a		
Cambio de las medias de mínimos cuadrados (EE) desde la visita basal	-0,32 (0,2)	-0,79 (0,2)
[IC del 95 %]	[-0,76; 0,11]	[-1,20; -0,37]
Diferencia en las medias de mínimos cuadrados (EE) (burosumab-placebo)	-0,5 (0,28)	
Valor p	0,0919 ^c	
Función física del índice WOMAC^b		
Cambio de las medias de mínimos cuadrados (EE) desde la visita basal	+1,79 (2,7)	-3,11 (2,6)
[IC del 95 %]	[-3,54; 7,13]	[-8,12; 1,89]
Diferencia en las medias de mínimos cuadrados (EE)	-4,9 (2,5)	
Valor p	0,0478 ^c	
Rigidez del índice WOMAC^b		
Cambio en las medias de mínimos cuadrados (EE) desde la visita basal	+0,25 (3,1)	-7,87 (3,0)
[IC del 95 %]	[5,89; 6,39]	[-13,82; -1,91]
Diferencia en las medias de mínimos cuadrados (EE) (burosumab-placebo)	-8,12 (3,2)	
Valor p	0,0122	
^a La puntuación del peor dolor del BPI va de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor imaginable). ^b Los dominios de función física y rigidez del índice WOMAC van de 0 (la mejor salud) a 100 (la peor salud). ^c No significativo tras el ajuste de Hochberg.		

Prueba de la marcha de 6 minutos

Esta prueba de ejercicio se realizó en todos los pacientes en la visita basal y en las semanas 12, 24, 36 y 48 (diferencia en las medias de mínimos cuadrados del cambio desde la visita basal, burosumab → placebo; Tabla 7). Las mejorías continuaron hasta la semana 48, en la que la distancia en la prueba de marcha aumentó de 357 m en la visita basal a 393 m en la semana 48. Los pacientes que pasaron del placebo a burosumab lograron mejorías similares tras 24 semanas de tratamiento.

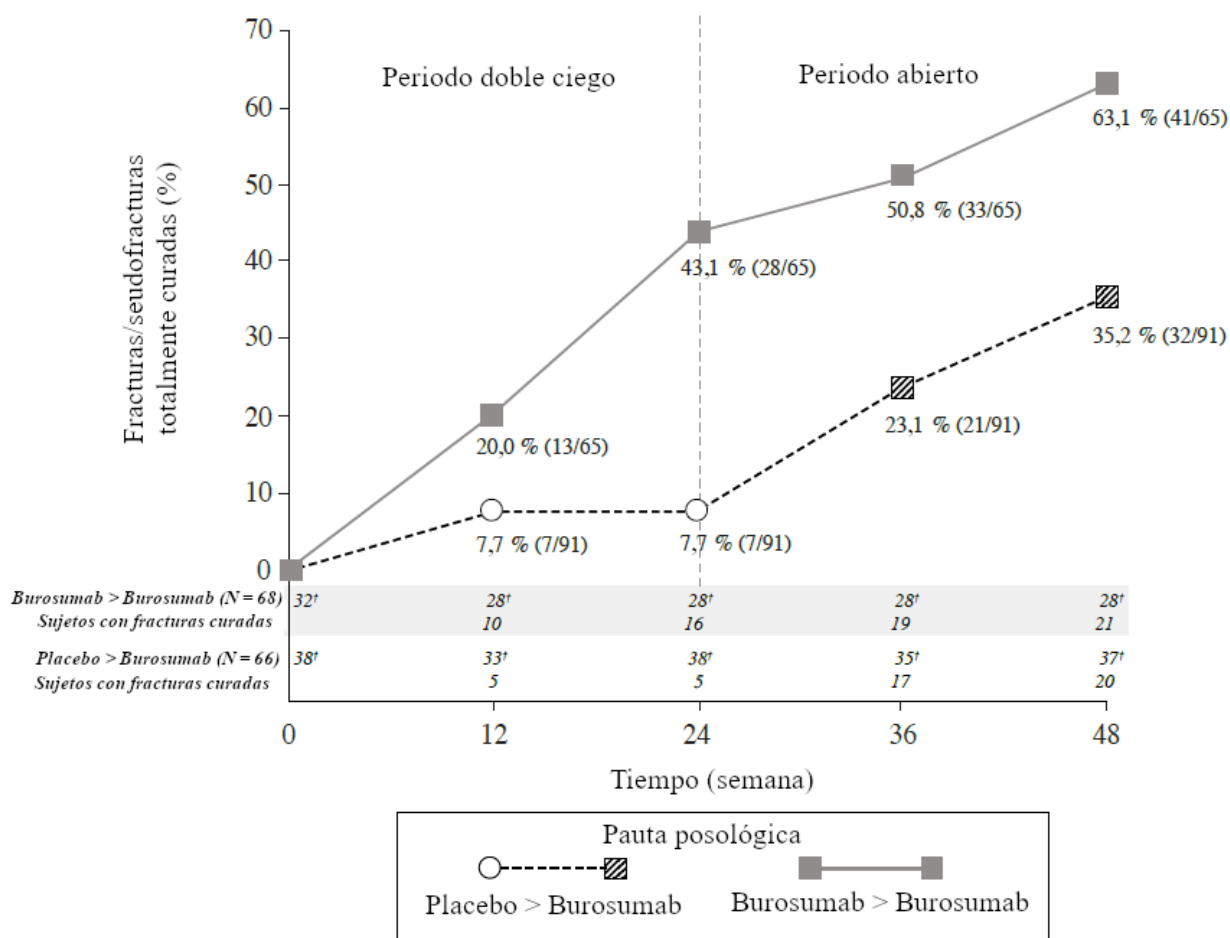
Tabla 7: Distancia en la prueba de marcha de 6 minutos (DE) en la visita basal y la semana 24; diferencia en las medias de mínimos cuadrados (EE)

Prueba de marcha de 6 minutos, m (DE)	Placebo	Burosumab
Visita basal	367 (103)	357 (109)
Semana 24	369 (103)	382 (108)
Diferencia en las medias de mínimos cuadrados (EE) de burosumab-placebo	20 (7,7)	

Evaluación radiográfica de fracturas y seudofracturas

En el estudio UX023-CL303, se realizó una evaluación esquelética en la visita basal para identificar las fracturas y seudofracturas relacionadas con la osteomalacia. Un 52 % (70/134) de pacientes tenía fracturas activas (12 %, 16/134) o seudofracturas activas (47 %, 63/134) en la visita basal. Después del tratamiento con burosumab, más pacientes mostraron curación de las fracturas y seudofracturas en comparación con el grupo de placebo (Figura 4). Durante el periodo de tratamiento controlado con placebo hasta la semana 24, se observaron un total de 6 nuevas fracturas o seudofracturas en 68 pacientes que recibieron burosumab en comparación con 8 anomalías nuevas en 66 pacientes que recibieron placebo. De todas las fracturas nuevas que se observaron antes de la semana 48, la mayoría (10/18) se había curado total o parcialmente al final del estudio.

Figura 4: Porcentaje de fracturas y seudofracturas activas curadas en el estudio UX023-CL303



† Sujetos con fracturas/seudofracturas activas analizadas menos las evaluaciones faltantes

En la visita basal, la media (DE) de la carga total de entesopatía calcánea (suma de espolones calcáneos superiores e inferiores) era de 5,64 (3,12) cm en el grupo de burosumab y de 5,54 (3,1) cm en el grupo de placebo. En la semana 24, la media (DE) de la carga total de entesopatía calcánea era de 5,90 (3,56) cm en el grupo de burosumab→burosumab y de 4,07 (2,38) cm en el grupo de placebo→burosumab.

Para las variables exploratorias de la interferencia del dolor del BPI, la peor fatiga del BFI y la puntuación global de la fatiga del BFI, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Histomorfometría ósea en adultos

Estudio UX023-CL304

El estudio UX023-CL304 es un estudio abierto, de 48 semanas, de un solo grupo en pacientes adultos con XLH para evaluar los efectos de burosumab en la mejoría de la osteomalacia determinada mediante la evaluación histológica e histomorfométrica de las biopsias de hueso de la cresta ilíaca. Los pacientes recibieron 1,0 mg/kg de burosumab cada 4 semanas. Durante el estudio no se permitió el uso de fosfato oral ni de análogos de la vitamina D activa.

Se inscribieron 14 pacientes, y al entrar en el estudio, la media etaria de los pacientes era de 40 años (intervalo de 25 a 52 años) y el 43 % eran hombres. Tras 48 semanas de tratamiento en el estudio UX023-CL304, había biopsias emparejadas de 11 pacientes. Se observó la curación de la osteomalacia en los diez pacientes evaluables, como lo demuestra la disminución del volumen osteoide/volumen óseo, desde una puntuación media (DE) del 26,1 % (12,4) en la visita basal hasta el 11,9 % (6,6); el grosor del osteoide disminuyó en 11 pacientes evaluables desde una media (DE) de 17,2 (4,1) micrómetros hasta 11,6 (3,1) micrómetros.

Eficacia clínica en pacientes adultos con osteomalacia inducida por tumor

Se ha evaluado burosumab en dos estudios abiertos de un solo grupo en los que participaron un total de 27 pacientes adultos con TIO. El fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa se suspendieron entre 2 y 10 semanas antes de iniciar el tratamiento con burosumab. Los pacientes recibieron burosumab cada 4 semanas a una dosis inicial basada en el peso de 0,3 mg/kg para alcanzar una concentración sérica de fosfato en ayunas de 2,5 a 4,0 mg/dl (0,81 a 1,29 mmol/l).

En el estudio UX023T-CL201 participaron 14 pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de hipofosfatemia relacionada con FGF23 inducida por un tumor subyacente que no era viable para la extirpación quirúrgica o que no se podía localizar. Ocho pacientes eran hombres y el intervalo de edad de todos los pacientes era de 33 a 68 años (mediana de 59,5 años). La dosis media (DE) de burosumab fue de 0,83 (0,41) mg/kg en la semana 20, 0,87 (0,49) mg/kg en la semana 48, 0,77 (0,52) mg/kg en la semana 96 y 0,67 (0,54) mg/kg en la semana 144.

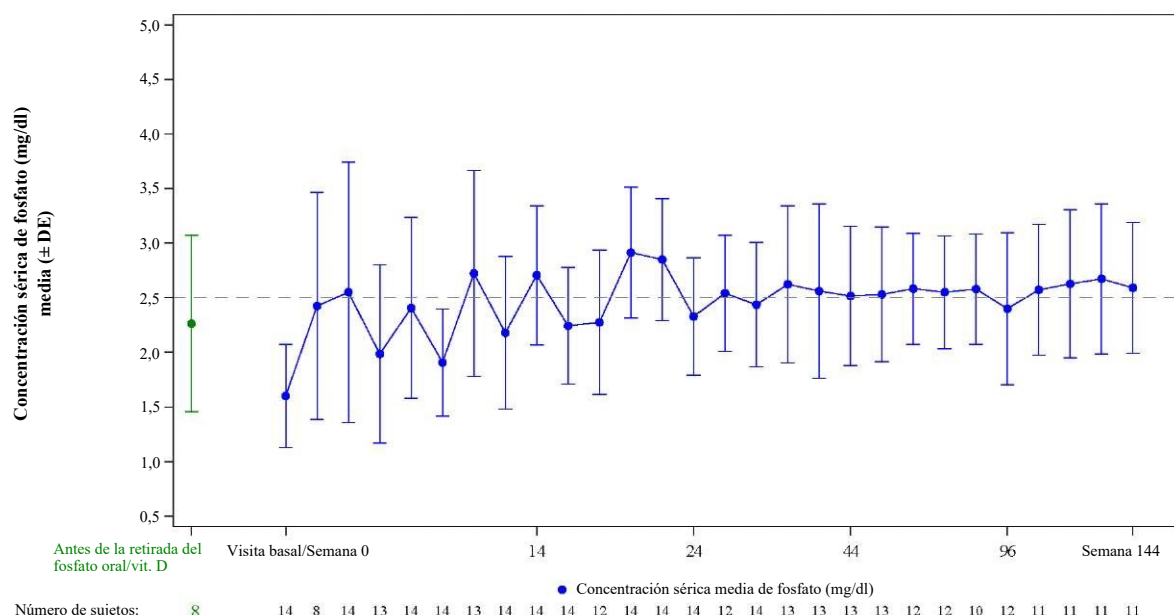
En el estudio KRN23-002 participaron 13 pacientes adultos de Japón y Corea del Sur con un diagnóstico confirmado de TIO. Seis pacientes eran hombres y el intervalo de edad de todos los pacientes era de 41 a 73 años (mediana de 58,0 años). La dosis media (DE) de burosumab fue de 0,91 (0,59) mg/kg en la semana 48 y 0,96 (0,70) mg/kg en la semana 88.

Fosfato sérico

En ambos estudios, burosumab aumentó las concentraciones séricas medias de fosfato y estas se mantuvieron estables a lo largo del periodo del estudio, como se muestra en las Figuras 5 y 6, respectivamente.

Figura 5: Estudio UX023T-CL201: concentración sérica de fosfato (mg/dl) (media ± DE)

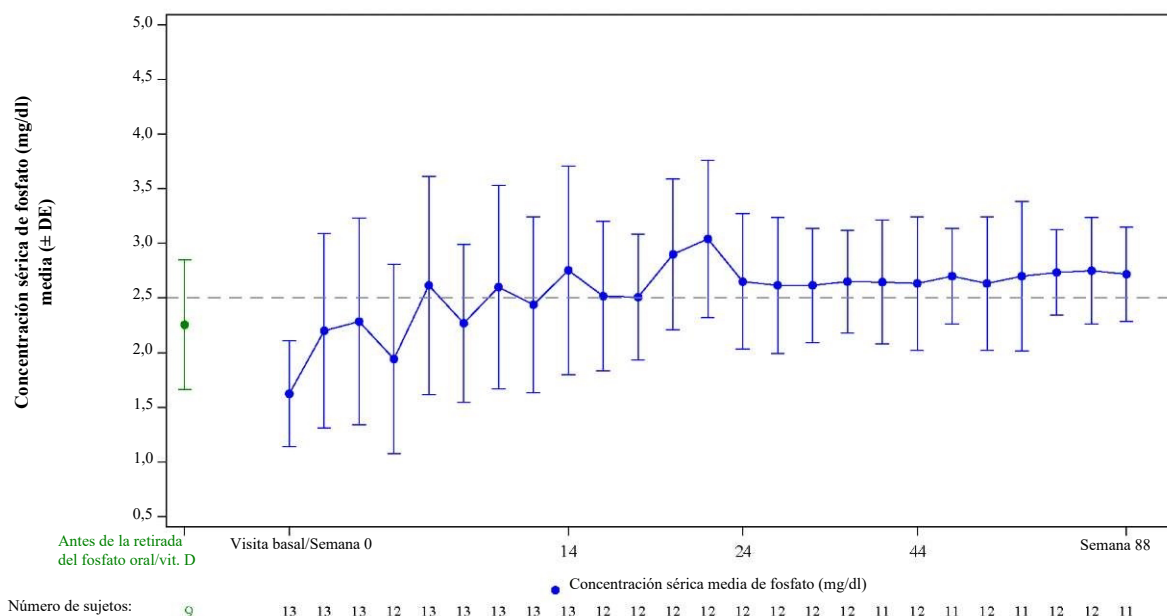
Nota: la línea discontinua de la figura indica el límite inferior del intervalo de referencia de la concentración sérica de fosfato, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Antes de la retirada del fosfato oral/vitamina D; estos valores se obtuvieron antes de la inclusión en el estudio.

Figura 6. Estudio KRN23-002: concentración sérica de fosfato (mg/dl) (media ± DE)

Nota: la línea discontinua de la figura indica el límite inferior del intervalo de referencia de la concentración sérica de fosfato, 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l)



*Antes de la retirada del fosfato oral/vitamina D; estos valores se obtuvieron antes de la inclusión en el estudio.

En el estudio UX023T-CL201, el cociente TmP/FG aumentó en estos pacientes desde una media (DE) de 1,12 (0,54) mg/dl (0,36 [0,17] mmol/l) al inicio hasta 2,12 (0,64) mg/dl (0,68 [0,21] mmol/l) en la semana 48 y se mantuvo estable hasta la semana 144. En el estudio KRN23-002, el cociente TmP/FG aumentó desde una media (DE) de 1,15 (0,43) mg/dl (0,46 [0,17] mmol/l) al inicio hasta 2,30 mg/dl (0,48) mg/dl (0,92 [0,19] mmol/l) en la semana 48.

Histomorfometría ósea

En el estudio UX023T-CL201, 11 pacientes se sometieron a biopsias óseas pareadas; los cambios se evaluaron tras 48 semanas de tratamiento. Los parámetros histomorfológicos se presentan a continuación en la Tabla 8 como mediciones medias del grupo al inicio y en la semana 48, seguidas de la media de los cambios relativos de las mediciones individualizadas.

Tabla 8. Cambios en los parámetros histomorfológicos en el estudio UX023T-CL201

Parámetro	Puntuación media (DE) del grupo		Cambio porcentual en los valores medios del grupo
	Inicio	Semana 48	
Volumen osteoide/Volumen óseo (%)	17,6 (19,5)	12,1 (15,4)	-31,3
Superficie osteoide/Superficie ósea (%)	56,8 (31,0)	56,6 (26,3)	-0,004
Espesor osteoide (µm)	16,5 (12,0)	11,3 (9,2)	-31,5

Evaluación radiográfica

Se realizaron gammagrafías óseas de cuerpo entero radiomarcadas con ^{99m}Tc y estudios óseos con rayos X al inicio y después del tratamiento hasta la semana 144 para evaluar el número de fracturas y pseudofracturas. Se observó una reducción de las fracturas y pseudofracturas tanto en las gammagrafías óseas como en las radiografías.

Pacientes pediátricos con TIO

No se han realizado ensayos clínicos con burosumab en pacientes pediátricos de ninguna edad con TIO. La posología de burosumab en pacientes pediátricos con TIO se ha determinado a partir del modelado y simulación farmacocinética (ver sección 5.2).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con burosumab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la osteomalacia inducida por tumor (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de burosumab desde las zonas de inyección subcutánea hasta la circulación sanguínea es casi completa. Tras la administración subcutánea, la mediana de tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas ($T_{m\acute{a}x}$) de burosumab es aproximadamente de 7 a 13 días. La concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración y tiempo (AUC) de burosumab en suero es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,1 a 2,0 mg/kg.

Distribución

En los pacientes con XLH, el volumen de distribución de burosumab observado se aproxima al volumen plasmático, lo que sugiere una distribución extravascular limitada.

Biotransformación

Al ser una inmunoglobulina natural, burosumab se compone únicamente de aminoácidos y carbohidratos y es poco probable que se elimine por mecanismos metabólicos hepáticos. Se espera que

su metabolismo y eliminación sigan las vías de eliminación de la inmunoglobulina, dando lugar a la degradación para formar péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

Eliminación

Debido a su tamaño molecular, no se espera que burosumab se excrete directamente. La eliminación de burosumab depende del peso corporal y se estima que es de 0,290 l/día y de 0,136 l/día en un paciente típico con XLH adulto (70 kg) y pediátrico (30 kg), respectivamente, con una semivida de disposición ($t_{1/2}$) correspondiente en el suero que oscila entre aproximadamente 16 y 19 días. Dadas las estimaciones de la $t_{1/2}$, el tiempo estimado hasta alcanzar la meseta de las exposiciones en estado estacionario es de aproximadamente 67 días. Tras la administración de dosis múltiples a sujetos pediátricos, las concentraciones séricas mínimas observadas alcanzan una meseta en 8 semanas después de iniciar el tratamiento.

Linealidad/No linealidad

Burosumab presenta una farmacocinética que no varía con el tiempo y que es lineal con respecto a la dosis en el intervalo de dosis subcutáneas de 0,1 a 2,0 mg/kg.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Con la administración por vía subcutánea, en sujetos con XLH y TIO, se observa una relación FC/FD directa entre las concentraciones séricas de burosumab y los aumentos de la concentración sérica de fosfato que está bien descrita por un modelo $E_{m\acute{a}x}/CE_{50}$. Las concentraciones séricas de burosumab y de fosfato, así como el TmP/FG, aumentaron y disminuyeron de forma paralela y alcanzaron niveles máximos aproximadamente en el mismo punto temporal después de cada dosis, lo que apoya una relación FC/FD directa. El AUC del cambio desde el valor basal en el fosfato sérico, en el TmP/FG y en la $1,25(OH)_2D$ aumentó de forma lineal con el aumento del AUC de burosumab.

FC/FD en la población pediátrica

No se han observado diferencias significativas en la farmacocinética o la farmacodinámica en pacientes pediátricos en comparación con la FC/FD en la población adulta. El aclaramiento y el volumen de distribución de burosumab dependen del peso corporal.

Pacientes pediátricos con TIO

La dosis de inicio de burosumab para pacientes pediátricos con TIO se basa en modelado y simulación FC/FD poblacional que indican que se prevé que una dosis de inicio de 0,4 mg/kg cada 2 semanas para niños de 1 a 12 años y de 0,3 mg/kg cada 2 semanas para adolescentes de 13 a 17 años dé lugar a que una proporción de pacientes pediátricos con TIO alcance concentraciones séricas de fosfato normales. Estas dosis se pueden aumentar hasta un máximo de 2,0 mg/kg cada 2 semanas (la dosis más alta simulada).

Poblaciones especiales

Los análisis de la FC poblacional con los datos de los sujetos pediátricos y adultos con XLH y sujetos adultos con TIO indicaron que la edad, el sexo, la raza, la etnia, el valor basal de albúmina sérica, el valor basal de fosfatasa alcalina sérica, el valor basal de alanina aminotransferasa sérica y el valor basal de aclaramiento de creatinina $\geq 49,9$ ml/min, no fueron predictores significativos de la FC de burosumab. Según el análisis de FC poblacional, las características FC de burosumab fueron similares entre los pacientes con XLH y TIO.

Efecto posprandial en las concentraciones séricas de fosfato y calcio

Se investigó el efecto de burosumab en las concentraciones séricas de fosfato y calcio después de comer en dos subestudios (estudios UX023-CL301 y UX023-CL303); 13 pacientes pediátricos (de más de 3 años) y 26 pacientes adultos (de 24 a 65 años). Las concentraciones séricas de fosfato y

calcio se determinaron al final del intervalo de tratamiento en los pacientes pediátricos y en el punto medio del intervalo en los adultos. Se tomaron muestras de sangre después de un periodo de ayuno y de nuevo entre 1 y 2 horas después de una comida normal.

El tratamiento con burosumab no produjo desviaciones posprandiales por encima de los límites superiores de los valores normales ajustados según la edad en las concentraciones séricas de fosfato o de calcio en ningún sujeto pediátrico o adulto en los subestudios.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se observaron reacciones adversas en los estudios preclínicos en animales normales a exposiciones que produjeron una concentración sérica de fosfato superior a los límites normales. Estas reacciones fueron coherentes con una respuesta exagerada a la inhibición de los niveles normales de FGF23, dando lugar a un aumento suprafisiológico del fosfato sérico por encima del límite superior de la normalidad.

Los estudios en conejos y en macacos adultos y jóvenes demostraron aumentos dosis dependientes del fosfato sérico y de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, lo que confirma las acciones farmacológicas de burosumab en estas especies. Se observó mineralización ectópica de múltiples tejidos y órganos (p. ej., riñón, corazón, pulmón y aorta), y consecuencias secundarias asociadas (p. ej., nefrocalcinosis) en algunos casos, debido a la hiperfosfatemia, en los animales normales a dosis de burosumab que dieron lugar a concentraciones séricas de fosfato en los animales superiores a 8 mg/dl (2,6 mmol/l) aproximadamente. En un modelo murino de XLH, se observó una reducción significativa de la incidencia de mineralización ectópica con niveles séricos equivalentes de fosfato, lo que sugiere que el riesgo de mineralización es menor en presencia de un exceso de FGF23.

Los efectos óseos observados en los monos adultos y jóvenes incluyeron cambios en los marcadores del metabolismo óseo, aumentos del espesor y de la densidad del hueso cortical, aumentos de la densidad del hueso total y engrosamiento de los huesos largos. Estos cambios se produjeron a consecuencia de los niveles séricos de fosfato superiores a los normales, que aceleraron el recambio óseo y dieron lugar asimismo a la hiperostosis perióstica y a una reducción de la fuerza ósea en los animales adultos, pero no en los animales jóvenes a las dosis analizadas. Burosumab no fomentó el crecimiento óseo anómalo, ya que no se observó ningún cambio en la longitud del fémur ni en la fuerza del hueso en los animales jóvenes. Los cambios óseos fueron coherentes con la farmacología de burosumab y con el papel del fosfato en la mineralización, el metabolismo y el recambio óseo.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 40 semanas de duración en macacos, se observó la mineralización de la red testicular/de los túbulos seminíferos en los machos; sin embargo, no se observaron cambios en el análisis del semen. No se observaron efectos en los órganos reproductores de las hembras en estos estudios.

En el estudio de toxicidad para la reproducción y el desarrollo realizado en macacos gestantes, se observó una mineralización moderada de la placenta en los animales gestantes que recibieron 30 mg/kg de burosumab y se produjo en los animales con una concentración sérica máxima de fosfato superior a 8 mg/dl (2,6 mmol/l) aproximadamente. Se observó un acortamiento del periodo de gestación y un aumento asociado de la incidencia de nacimientos prematuros en los monos gestantes con dosis $\geq 0,3$ mg/kg que correspondieron a exposiciones de burosumab $\geq 0,875$ a 1,39 veces los niveles clínicos esperados. Se detectó burosumab en el suero de los fetos, lo que indica que burosumab traspasó al feto a través de la placenta. No hubo indicios de efectos teratogénicos. No se observó mineralización ectópica en los fetos ni en las crías y burosumab no afectó al crecimiento prenatal o posnatal ni a la supervivencia de las crías.

En los estudios preclínicos, se ha observado mineralización ectópica en animales normales, con mayor frecuencia en el riñón, que recibieron burosumab a dosis que produjeron concentraciones séricas de fosfato superiores a 8 mg/dl (2,6 mmol/l). No se ha observado nefrocalcinosis nueva ni empeoramiento clínicamente significativo de la misma, ni tampoco mineralización ectópica en los

ensayos clínicos en pacientes con XLH tratados con burosumab para alcanzar niveles séricos normales de fosfato.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
D-sorbitol E420
Polisorbato 80
L-metionina
Ácido clorhídrico al 10 % (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2° C y 8° C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente con tapón de caucho de butilo y una cápsula de aluminio.

Tamaño de envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es únicamente para un solo uso.

No agitar el vial antes de usar.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1262/001

EU/1/17/1262/002

EU/1/17/1262/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/febrero/2018.

Fecha de la última renovación: 21/febrero/2022.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
ALEMANIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA de 10 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CRYSVITA 10 mg solución inyectable
burosumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 10 mg de burosumab en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, D-sorbitol E420, polisorbato 80, L-metionina, ácido clorhídrico al 10 % y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Únicamente para un solo uso.
No agitar antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1262/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CRYSVITA 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL de 10 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

CRYSVITA 10 mg inyectable
burosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA de 20 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CRYSVITA 20 mg solución inyectable
burosumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 20 mg de burosumab en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, D-sorbitol E420, polisorbato 80, L-metionina, ácido clorhídrico al 10 % y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Únicamente para un solo uso.
No agitar antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1262/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CRYSVITA 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL de 20 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

CRYSVITA 20 mg inyectable
burosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA de 30 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CRYSVITA 30 mg solución inyectable
burosumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 30 mg de burosumab en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, D-sorbitol E420, polisorbato 80, L-metionina, ácido clorhídrico al 10 % y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Únicamente para un solo uso.
No agitar antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1262/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CRYSVITA 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL de 30 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

CRYSVITA 30 mg inyectable
burosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

CRYSVITA 10 mg solución inyectable
CRYSVITA 20 mg solución inyectable
CRYSVITA 30 mg solución inyectable

burosumab

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, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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). Se utiliza en niños y adolescentes de 1 a 17 años, y en adultos.

CRYSVITA se utiliza para tratar la osteomalacia inducida por tumor (TIO) cuando el tumor que la causa no puede ser extirpado o localizado con éxito, en niños y adolescentes de 1 a 17 años y en adultos.

Qué es la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH)

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 se endurezcan correctamente y, en niños y adolescentes, a que no crezcan correctamente;
 - producir dolor y rigidez en los huesos y las articulaciones.

Qué es la osteomalacia inducida por tumor (TIO)

- Las personas con TIO tienen niveles más altos de una hormona llamada FGF23 producida por ciertos tipos de tumores.
- El FGF23 reduce la cantidad de fosfato en la sangre.
- El nivel bajo de fosfato puede producir ablandamiento de los huesos, debilidad muscular, cansancio, dolor óseo y fracturas.

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 a burosumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si toma suplementos de fosfato o ciertos suplementos de vitamina D (que contienen la denominada vitamina D activa [p. ej., calcitriol]);
- si ya tiene un nivel alto de fosfato en la sangre («hiperfosfatemia»);
- si tiene enfermedad renal grave o insuficiencia renal.

Reacciones alérgicas

Deje de usar CRYSVITA y póngase en contacto con 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 los niveles de fosfato y de calcio 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 1 año

No se debe administrar CRYSVITA a niños menores de 1 año, 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;
- ciertos suplementos de vitamina D (que contienen la denominada vitamina D activa [p. ej., calcitriol]). Hay algunos suplementos de vitamina D que puede continuar usando o empezar a usar, y su médico le indicará cuáles son.

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;
- si es un paciente con TIO y está a punto de recibir tratamiento para el tumor subyacente (es decir, radioterapia o extirpación quirúrgica). En este caso, el tratamiento con CRYSVITA no se iniciará hasta después del tratamiento del tumor y si los niveles de fosfato sérico son bajos.

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 quedarse 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 máquinas

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

CRYSVITA se debe administrar mediante inyección por debajo de la piel (vía subcutánea) en la parte superior del brazo, abdomen, nalga o muslo. Un profesional sanitario le administrará este medicamento a usted o a su hijo. Alternativamente, su médico puede recomendarle que se lo inyecte usted mismo o que se lo inyecte a su hijo. Un profesional sanitario le mostrará cómo hacerlo. La primera autoinyección tras comenzar el tratamiento o tras cualquier cambio de dosis se debe realizar delante de él. Al final de este prospecto se incluye una sección detallada de «Instrucciones de uso». Siga siempre estas instrucciones cuidadosamente cuando se administre la inyección de CRYSVITA a usted mismo o a su hijo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, enfermero o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, enfermero o farmacéutico.

Qué cantidad de CRYSVITA necesitará

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

Dosis para XLH y TIO

Será necesario inyectar su dosis de CRYSVITA:

- cada dos semanas en niños y adolescentes de 1 a 17 años;
- cada 4 semanas en adultos.

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

Dosis máxima para pacientes con XLH

La dosis máxima que recibirá para el tratamiento de la XLH es 90 mg.

Dosis máxima para pacientes con TIO

La dosis máxima que recibirá para el tratamiento de la TIO:

- para niños de 1 a 12 años es 90 mg;
- para adolescentes de 13 a 17 años y para adultos es 180 mg.

Pacientes con TIO

Si es un paciente con TIO que requiere tratamiento del tumor subyacente (es decir, radioterapia o extirpación quirúrgica), su médico suspenderá el tratamiento con CRYSVITA. Una vez finalizado el tratamiento del tumor, su médico realizará controles de sus niveles de fosfato y reiniciará el tratamiento con CRYSVITA si los niveles de fosfato sérico son bajos.

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 niños y adolescentes con XLH

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 niños y adolescentes)

- Absceso dental (infección)
- Tos
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Vómitos
- Náuseas
- Diarrea
- Estreñimiento
- Caries dentales
- Erupción
- Dolor de músculos (mialgia) y de manos y pies
- Reacciones en el lugar de inyección, que pueden incluir:
 - enrojecimiento o erupción
 - dolor o picor
 - hinchazón
 - sangrado

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.

- Fiebre
- Nivel bajo de vitamina D en la sangre

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Aumento del fosfato en la sangre

Efectos adversos en niños y adolescentes con TIO

No se conocen los efectos adversos en niños y adolescentes, ya que no se han realizado estudios clínicos.

Efectos adversos en adultos con XLH y TIO

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 adultos)

- Absceso dental (infección)
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Síndrome de piernas inquietas (impulso irresistible de mover las piernas para detener las sensaciones incómodas, dolorosas o extrañas en las piernas, especialmente antes de dormir o durante la noche)
- Estreñimiento
- Dolor de espalda
- Espasmo muscular
- Reacciones en la zona donde se administra la inyección, que pueden incluir dolor o hinchazón
- Nivel bajo de vitamina D en la sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 adultos)

- Erupción
- Aumento del fosfato en la sangre

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. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 nevera (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.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Si se autoinyecta, consulte el paso 5 de las «Instrucciones de uso» que aparecen al final del prospecto para la eliminación de los medicamentos y materiales no utilizados.

Si tiene alguna duda sobre cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita, pregunte a su profesional sanitario 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. Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Países Bajos
medinfo@kyowakirin.com

Responsable de la fabricación

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 10-12
37081 Göttingen
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

INSTRUCCIONES DE USO

Lea atentamente estas instrucciones de uso antes de utilizar CRYSVITA:

- Inyéctese a usted mismo o a su hijo solo si se lo ha indicado su médico.
- Solo se debe inyectar después de haber recibido formación sobre la técnica de inyección. La primera autoinyección tras comenzar el tratamiento o tras cualquier cambio de dosis se debe realizar delante de un profesional sanitario.
- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero (profesional sanitario). En caso de duda, consulte de nuevo a su profesional sanitario.
- Su médico le recetará la dosis correcta. Su dosis se mide en miligramos (mg). CRYSVITA está disponible en viales de tres concentraciones diferentes: 10 mg, 20 mg y 30 mg. Cada vial es de un solo uso. Utilice siempre un nuevo vial de CRYSVITA para cada inyección, ver el paso 5 sobre cómo desechar los viales usados y otros materiales.
- Su profesional sanitario le indicará la cantidad de CRYSVITA que se debe administrar a sí mismo o a su hijo. Usted o su hijo pueden recibir más de un vial para obtener la dosis correcta.
- Si su profesional sanitario le indica que es necesaria más de una inyección para administrar la dosis requerida, debe repetir los pasos 2 a 5 siguientes para cada inyección. Utilice nuevos materiales y un lugar diferente del cuerpo para cada inyección.
- Utilice únicamente la jeringa y las agujas proporcionadas o prescritas por su profesional sanitario para administrar la inyección.
 - Utilice siempre la aguja grande para extraer el líquido y recuerde cambiar a la aguja pequeña para inyectar el líquido.
 - El uso de una jeringa o aguja incorrecta puede llevar a un error en la dosis o hacer que la inyección sea más dolorosa.
- Cuando se administra CRYSVITA a un niño pequeño, puede ser útil que otra persona esté presente para calmarlo.
- No utilice CRYSVITA si es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento. Deje de usar CRYSVITA si tiene alguna reacción alérgica durante o después de la inyección y póngase en contacto con su profesional sanitario inmediatamente. Ver la sección 2 del prospecto para obtener más información.

Paso 1. Reúna e inspeccione los materiales

Saque de la nevera los viales de CRYSVITA que necesite.

Compruebe la concentración en la etiqueta de cada vial.

Asegúrese de que tiene el número correcto de viales para que coincida con la dosis en mg aconsejada por su profesional sanitario.

Si no está seguro, pregunte a su profesional sanitario.

Deje que los viales se alcancen la temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente los viales de ninguna otra manera como, por ejemplo, con agua caliente o en un horno microondas. No exponga los viales a la luz solar directa.

Compruebe la fecha de caducidad (indicada después de CAD) en la etiqueta del vial.

Inspeccione el líquido en el vial. No lo agite.

No utilice el vial si:

- está caducado;
- presenta un cambio de color, está turbio o contiene alguna partícula. El líquido de CRYSVITA debe ser de transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a marrón claro/amarillo pálido.



Coloque todos los materiales que necesitará en una superficie limpia y plana. Para cada inyección necesitará:

- A. Vial de CRYSVITA para inyección
 - B. Una jeringa con émbolo
 - C. Una aguja de jeringa grande para extraer CRYSVITA
 - D. Una aguja de jeringa pequeña para inyectar CRYSVITA
 - E. Toallitas con alcohol
 - F. Recipiente para objetos punzantes
 - G. Tirita (si es necesaria)
 - H. Gasas o algodón
- Póngase en contacto con su profesional sanitario si no tiene estos materiales.

Su profesional sanitario le explicará el uso de las diferentes agujas.

La **aguja grande** se utiliza para extraer CRYSVITA del vial.

La **aguja pequeña** se utiliza para inyectar CRYSVITA.

Si no está seguro, pregunte a su profesional sanitario antes del uso.

No utilice ningún material al que le falten piezas o que esté dañado de alguna manera.

No retire los capuchones de las agujas hasta que esté listo para usarlas.

Lávese bien las manos con agua y jabón antes de pasar al paso 2.

Paso 2. Extraiga CRYSVITA y prepare la inyección

Retire la cápsula de cierre del vial para que quede el tapón de goma a la vista.

Limpie el tapón de goma con una toallita con alcohol y déjelo secar. No toque el tapón de goma después de limpiarlo.



Seleccione la aguja **grande** y sáquela del envase estéril, pero no retire el capuchón que cubre la aguja.

Para acoplar la aguja a la jeringa, sujete la aguja **grande** por el capuchón protector en una mano y la jeringa por el cilindro en la otra.

Dependiendo de los materiales que le hayan dado:

- tendrá que empujar la aguja hacia abajo y girar en el sentido de las agujas del reloj en la jeringa hasta que quede prieta;
- o empujar la aguja hacia abajo hasta que esté bien acoplada.

No toque la propia aguja ni el extremo de la jeringa donde se acopla la aguja.

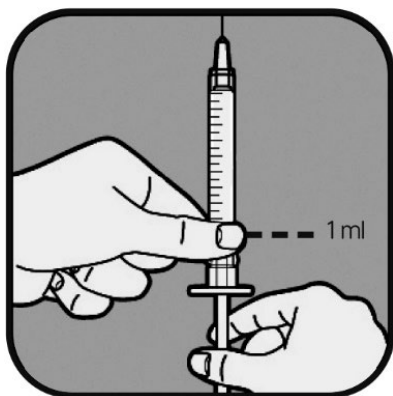
Una vez que la aguja esté firmemente acoplada, sujete la jeringa por el cilindro con la aguja apuntando hacia arriba.

Retire el capuchón de la aguja tirando de él.

No tire el capuchón de la aguja.

No toque la aguja ni permita que esta entre en contacto con ninguna superficie una vez retirado el capuchón.

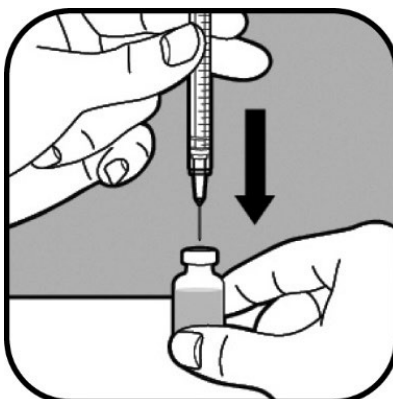
No utilice la jeringa si se le cae después de quitar el capuchón o si la aguja parece estar dañada.



Su profesional sanitario le indicará la cantidad de líquido que debe inyectarse. Normalmente será 1 ml por cada inyección. Su profesional sanitario le indicará qué marca debe utilizar si necesita inyectar menos de 1 ml.

Utilice siempre la marca que corresponda a su dosis. Si no está seguro, pregunte a su profesional sanitario antes del uso.

Tire del émbolo de la jeringa hasta que el extremo del émbolo se alinee con la marca correspondiente a su dosis. Así se llena la jeringa de aire.



Mantenga el vial en una superficie plana.

Introduzca lentamente la aguja grande a través del tapón de goma y dentro del vial.

No deje que la punta de la aguja toque el líquido del vial.

Si la punta de la aguja toca el líquido, tire lentamente de la aguja hasta que deje de tocar el líquido.

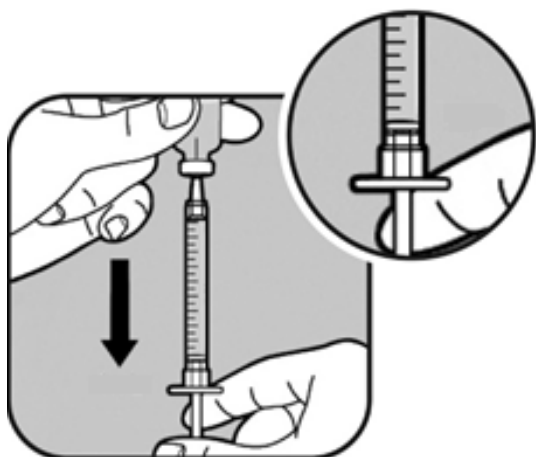
Empuje lentamente el émbolo en la jeringa.

Así se empuja el aire de la jeringa hacia el vial.

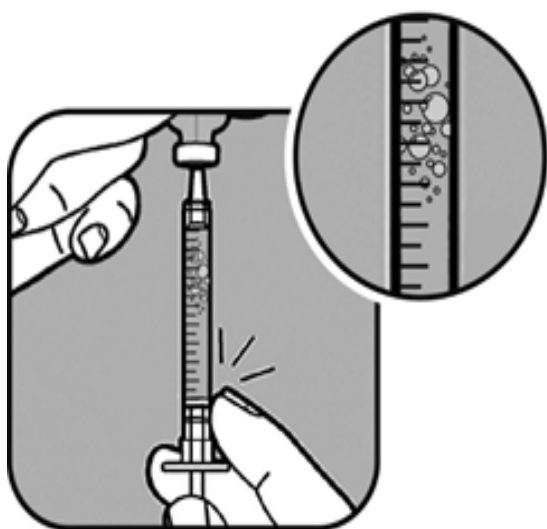


Mantenga la aguja en el vial y póngalo boca abajo.

Asegúrese de que la punta de la aguja esté en el fondo del líquido.



Tire lentamente del émbolo para llenar la jeringa hasta que el extremo del émbolo se alinee con la marca correspondiente a su dosis. Mantenga la punta de la aguja en el líquido en todo momento.



Compruebe si hay burbujas de aire en el líquido de la jeringa.

Si ve burbujas,

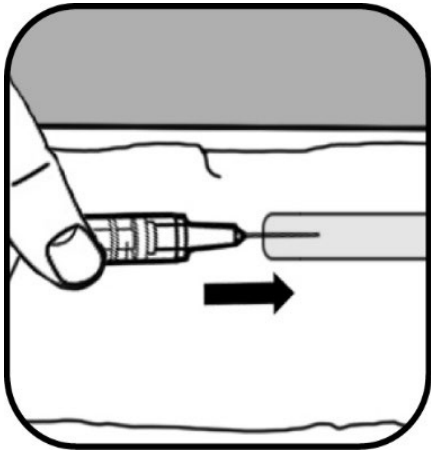
- mantenga la jeringa en posición vertical con la aguja aún dentro del vial;
- golpee suavemente el cilindro de la jeringa con el dedo para desplazar las burbujas de aire;
- cuando las burbujas de aire estén en la parte superior, empuje lentamente el émbolo para expulsar las burbujas de aire.

Compruebe de nuevo la dosis con las marcas de la jeringa.

Si es necesario, extraiga un poco más de líquido para alinearlo con la marca correspondiente a su dosis.

Compruebe de nuevo si hay burbujas y repita el proceso si es necesario.

Cuando no haya burbujas en la jeringa, saque la jeringa y la aguja directamente del vial tirando hacia abajo.



Retire la aguja grande de la jeringa.

- Para ello, coja el capuchón de la aguja grande y colóquelo sobre una superficie plana.
- Con una mano, deslice la aguja grande en el capuchón y levántelos juntos para cubrir la aguja sin usar la otra mano a fin de evitar una herida. A continuación, utilice la otra mano para fijar el capuchón y encajarlo en su sitio.
- Dependiendo de sus materiales, usted:
 - tendrá que girar la aguja grande con el capuchón puesto en sentido contrario a las agujas del reloj para sacarla de la jeringa;
 - o sacar la aguja grande con el capuchón puesto directamente de la jeringa y colocarla en el recipiente de objetos punzantes.

Seleccione la aguja **pequeña** y retírela del envase estéril, pero no retire el capuchón que cubre la aguja.

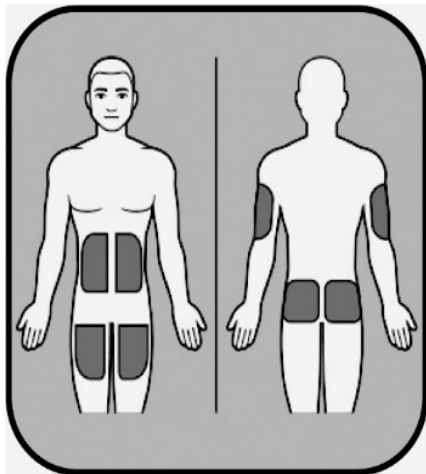
Para acoplar la aguja en la jeringa, sujete la aguja **pequeña** por el capuchón protector en una mano y la jeringa por el cilindro en la otra.

Dependiendo de los materiales que le hayan dado,

- tendrá que empujar la aguja hacia abajo y girar en el sentido de las agujas del reloj en la jeringa hasta que quede prieta;
- o empujar la aguja hacia abajo hasta que esté bien acoplada.

No toque la propia aguja ni el extremo de la jeringa donde se acopla la aguja.

Paso 3. Prepare el lugar de inyección



La inyección debe administrarse en la capa de grasa justo debajo de la piel. Tendrá que elegir el lugar de inyección. Si se está administrando la inyección a usted mismo, las zonas adecuadas son:

- la zona del estómago, la parte superior de los muslos.

Si va a administrar la inyección a otra persona, las zonas adecuadas son:

- la zona del estómago, la parte superior de los muslos, la zona exterior de la parte superior de los brazos, las nalgas.

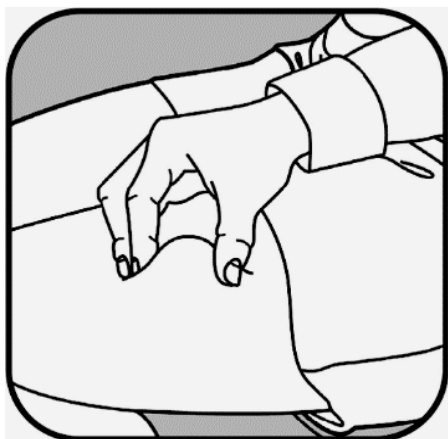
No administre la inyección en:

- una zona dolorida, enrojecida, con hematomas o con la piel agrietada;
- una zona con estrías o cicatrices (incluidas las quemaduras);
- directamente en un lunar o en una zona alrededor de un lunar.

Si va a administrar más de una inyección, utilice un lugar diferente para cada inyección. Limpie cada lugar de inyección con una nueva toallita con alcohol y deje que la piel se seque.

CRYSVITA debe inyectarse en piel limpia y seca.

Paso 4. Administre la inyección de CRYSVITA



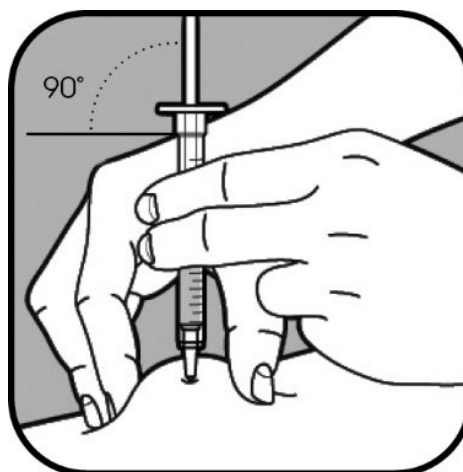
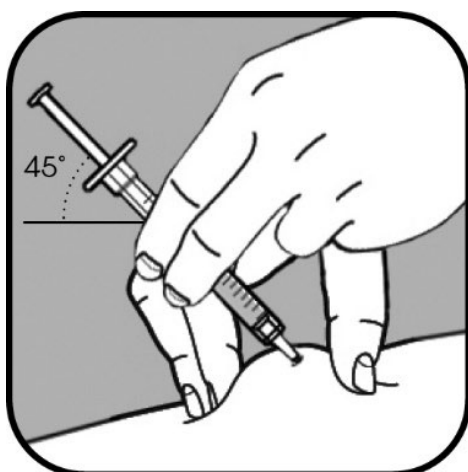
Retire el capuchón de la aguja pequeña tirando de él.

Pellizque la piel firmemente utilizando el pulgar y otros dedos, creando un área de unos 5 cm de ancho.

Sujete la jeringa entre los dedos pulgar e índice de su mano dominante.

La aguja se debe introducir en la piel en un ángulo de 45° o de 90°.

Su profesional sanitario le indicará qué ángulo debe utilizar.



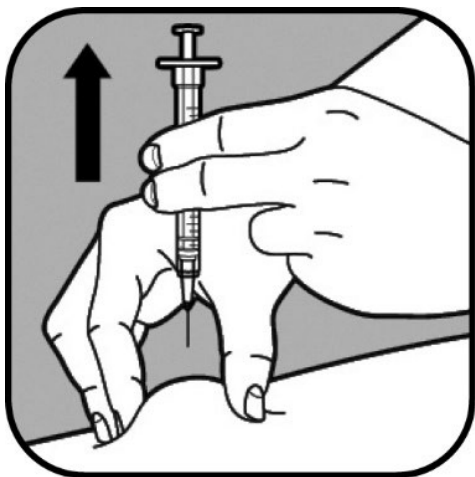
Utilice un movimiento rápido como si fuera un dardo para introducir la aguja en la piel pellizcada. No empuje el émbolo cuando introduzca la aguja.



Cuando la aguja esté introducida, no la mueva.

Siga pellizcando la piel.

Empuje lentamente el émbolo de la jeringa, durante un máximo de 30 segundos, hasta que la jeringa esté vacía.



Cuando haya administrado la dosis completa, retire la jeringa tirando suavemente de la misma hacia fuera.

Suelte la piel pellizcada.
Presione el lugar de inyección con un algodón o una gasa durante unos segundos para detener el sangrado. Ponga una tiritita si es necesario.

No frote el lugar de inyección.

Para evitar cualquier herida, no vuelva a poner el capuchón en la aguja pequeña. Coloque la aguja sin tapar en el recipiente de objetos punzantes.

Paso 5. Después de cada inyección

Deposite las agujas, los capuchones y las jeringas usados en el recipiente de objetos punzantes. Los viales se deben eliminar de acuerdo con las guías locales.

No tire las agujas ni las jeringas a la basura.

No guarde los viales con restos de medicamento para usarlos en el futuro ni se los dé a otras personas.

Cuando su recipiente de objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las directrices locales para solicitar otro recipiente y eliminarlo correctamente.

Recordatorio: Si va a administrar más de una inyección, repita los pasos 2 a 5 para cada una de ellas. Utilice materiales nuevos para cada inyección.

Anote la fecha de inyección y todas las zonas en las que se ha inyectado, de modo que utilice lugares diferentes para la siguiente inyección.

En el siguiente enlace hay un vídeo que muestra cómo preparar y administrar la inyección:

www.myinject.eu.