

# 28ª JORNADAS DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA DE PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA



CÓRDOBA

14 y 15 de marzo 2025  
Palacio de Congresos



## ¿Piernas torcidas?

## Claves para diagnosticar el RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO

Montserrat Antón Gamero  
Unidad de Nefrología Pediátrica  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

KKI/ES/CYS/0198

trabajando con el futuro

28ª Jpap  
Córdoba  
14-15 marzo 2025

# Descargo de responsabilidad

**Kyowa KIRIN**



“La información contenida en esta presentación es confidencial y privilegiada y para uso interno para la información del destinatario previsto únicamente. Cualquier uso no autorizado incl. la divulgación o distribución está estrictamente prohibida. No se debe utilizar externamente ni en actividades promocionales. La información sobre productos farmacéuticos (incluidos productos actualmente en desarrollo) contenida en este documento no pretende constituir una actividad promocional o asesoramiento médico. Esta presentación contiene propuestas preliminares, planes, estrategias, declaraciones, suposiciones y opiniones, que no representan posiciones finales, hechos o garantías de desempeño futuro, sino que son borradores, trabajos en progreso y declaraciones a futuro únicamente.”

# KYOWA KIRIN

## Conflicto de interés

He recibido financiación para la inscripción, transporte y alojamiento para asistir al congreso científicos

He asistido a actividades formativas organizadas por Kyowa Kirin

He recibido honorarios por la presentación de esta ponencia

# Justificación









**You  
have  
reasons  
to be  
here**

# Raquitismo hipofosfatémico



Imagen creada y cedida por Kyowa Kirin





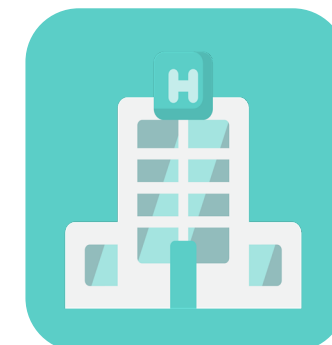
Imagen creada y cedida por Kyowa Kirin

Enfermedad rara



Tratamiento con  
respaldo en la  
evidencia científica

Manejo  
multidisciplinar



Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(7):435–55. Kinoshita Y and Fukomoto S. *Endocr Rev.* 2018;39(3):274–91. Beck-Nielsen SS, et al. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491–7. 4. Lo SH, et al. *Qual Life Res.* 2020;29(7):1883–93. 5. Ruppe.MD



Imagen creada con IA

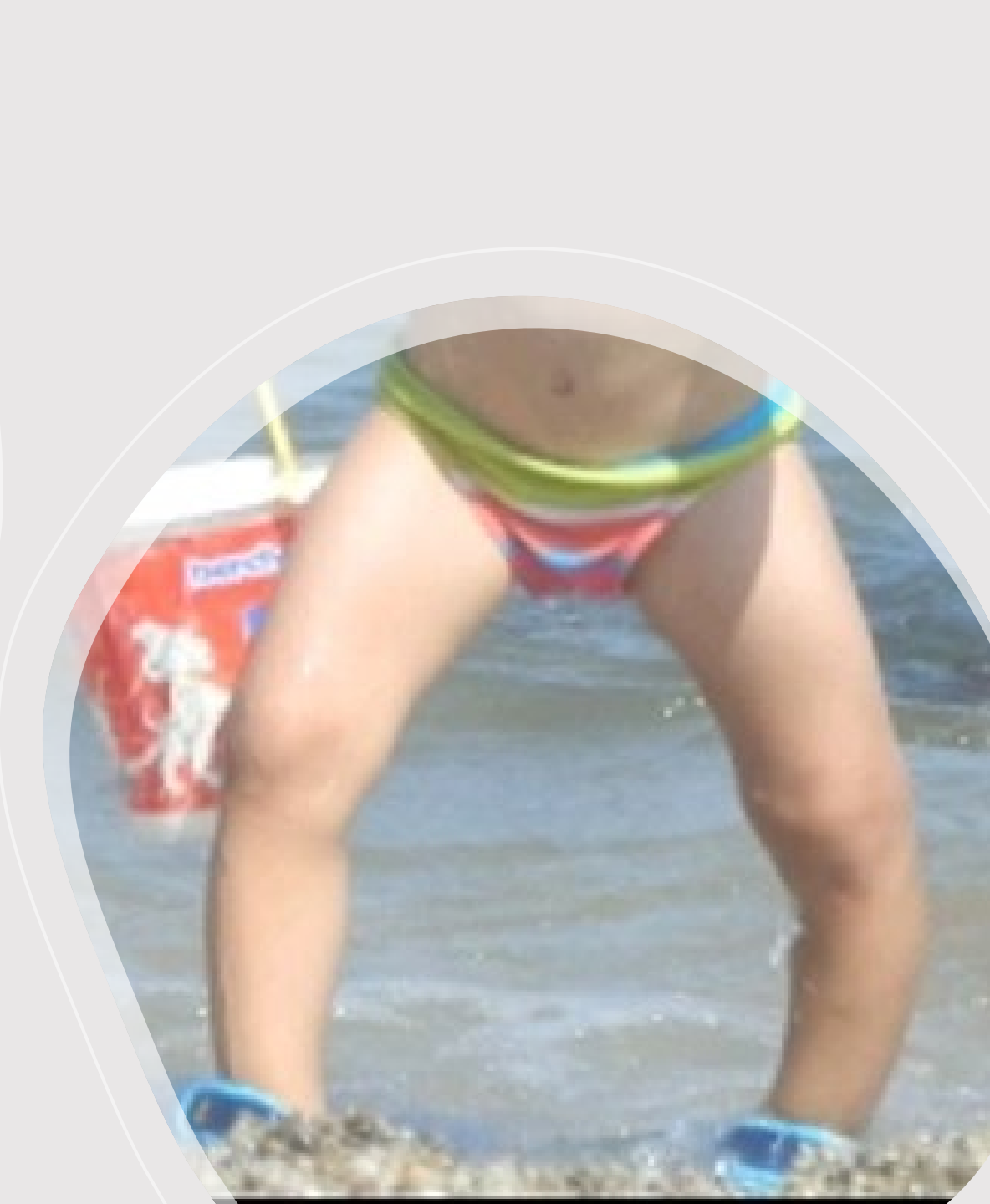


Imagen cedida por la familia de la paciente

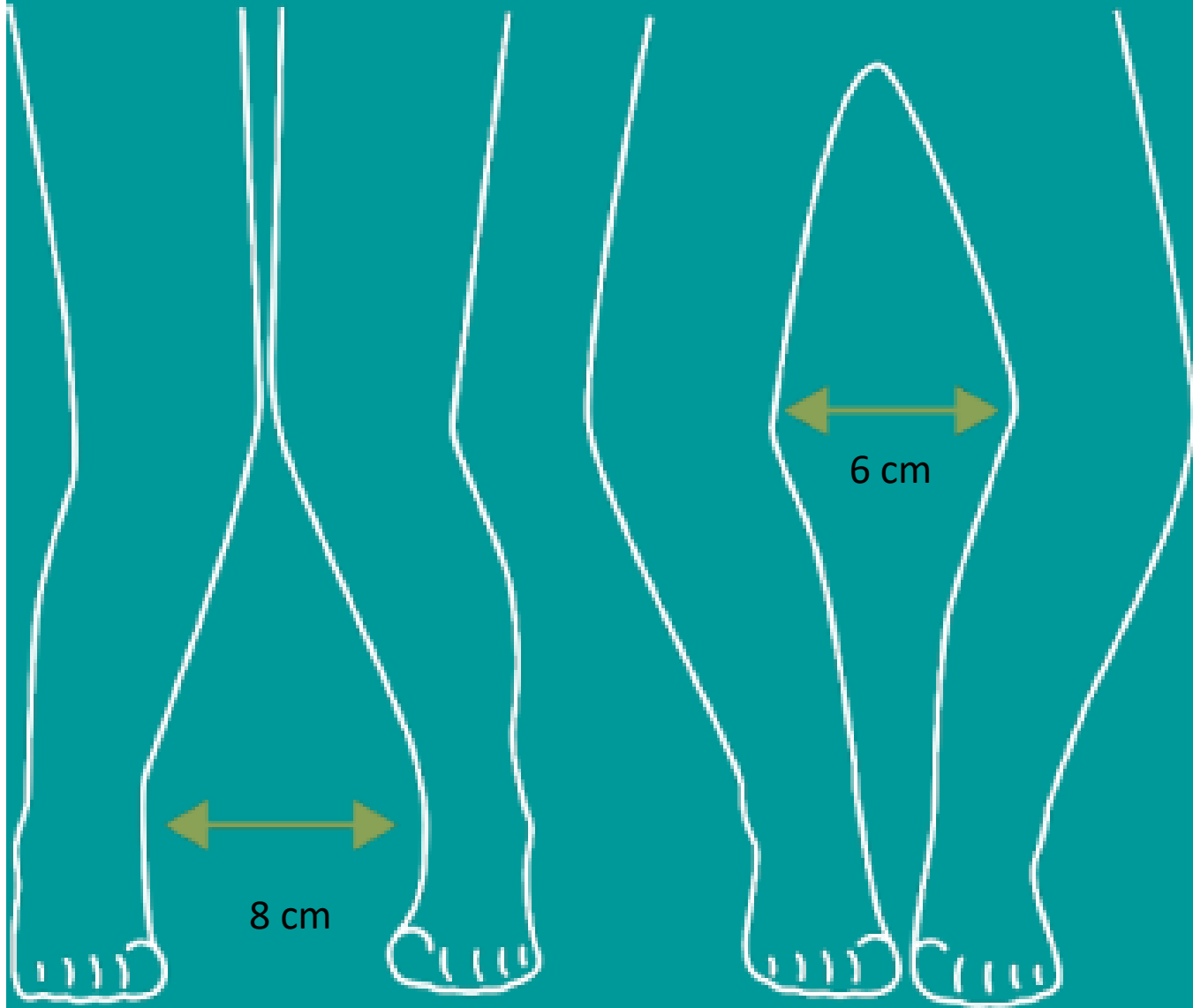
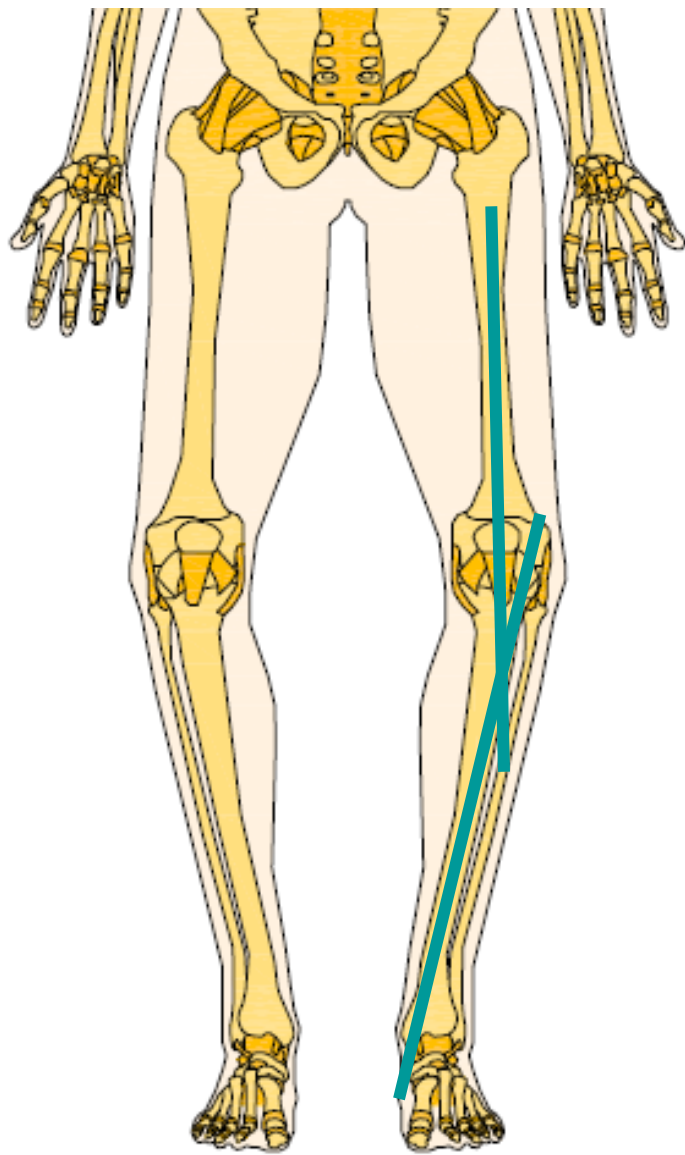
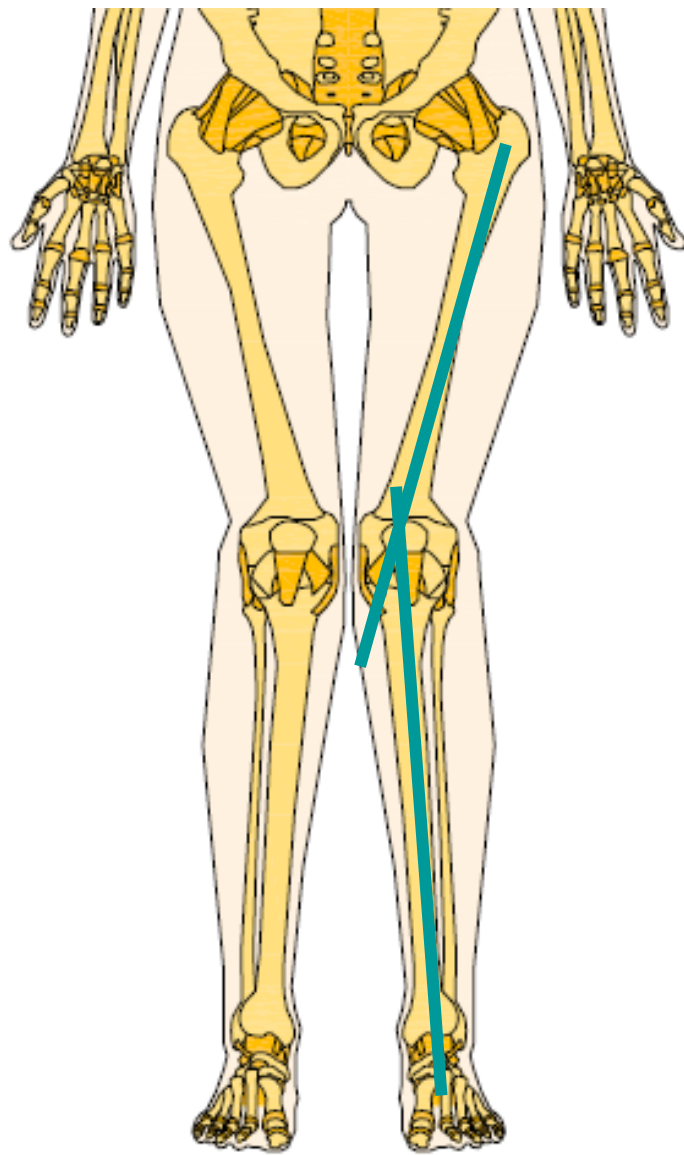


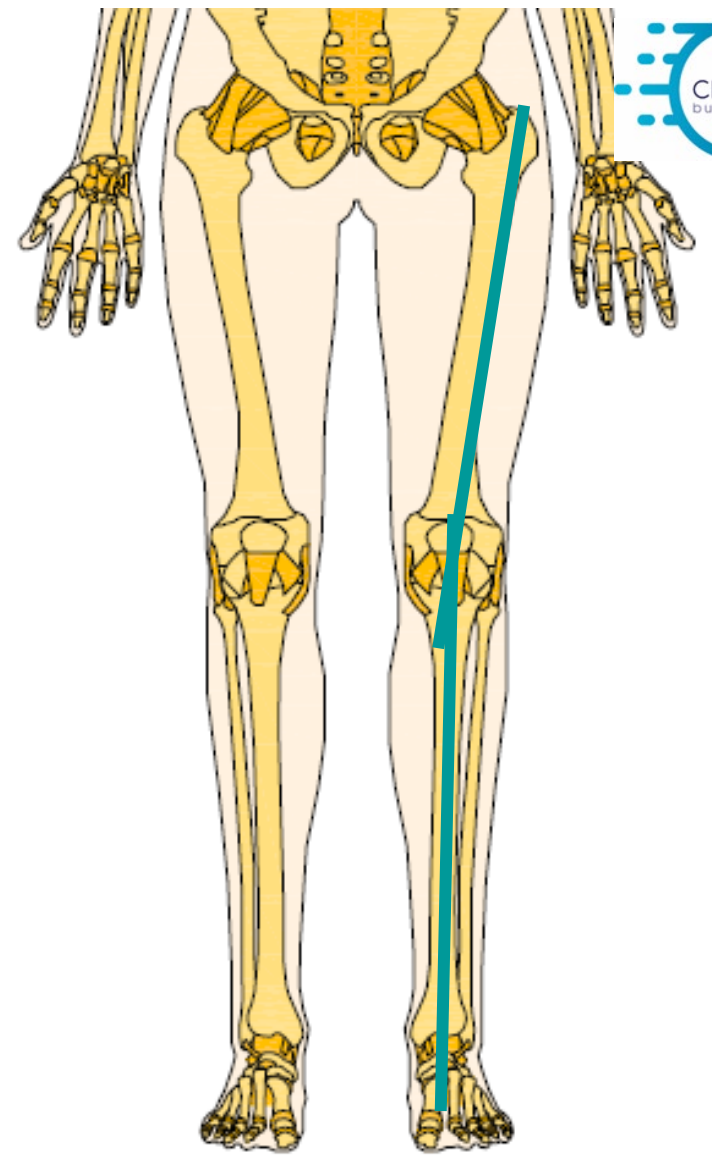
Imagen de elaboración propia



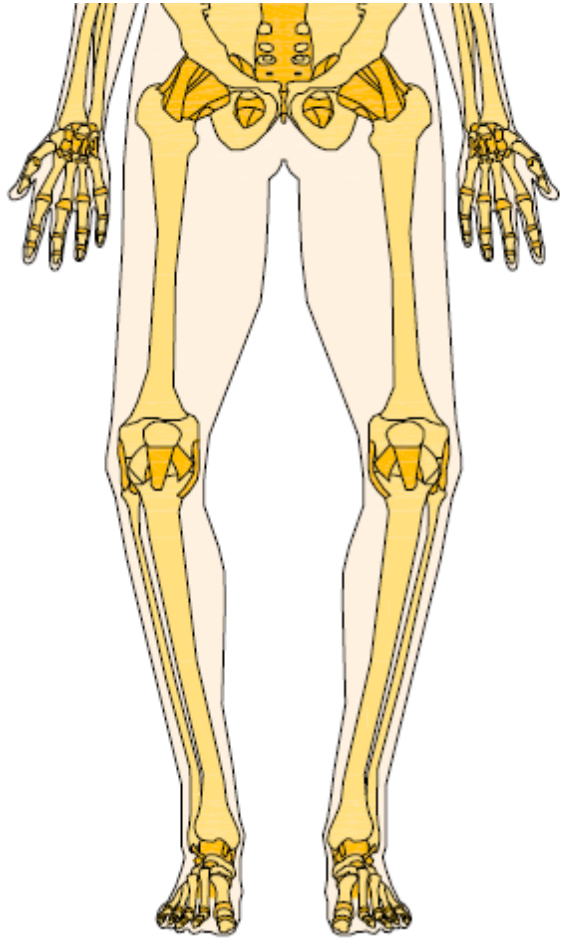
0- 3 AÑOS



3- 8 AÑOS



>9 AÑOS



# Genu varo

Funcionales

Secundarias

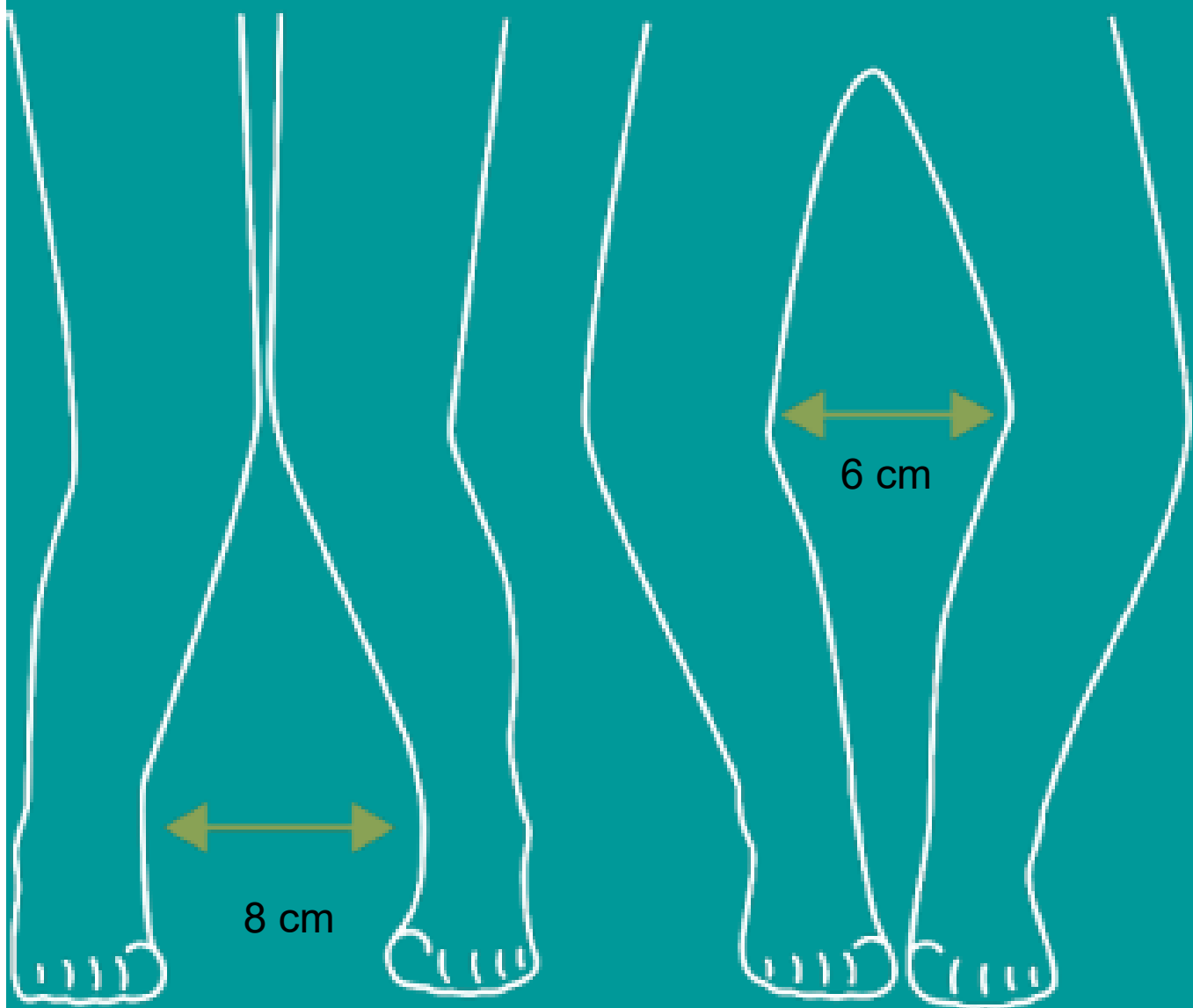
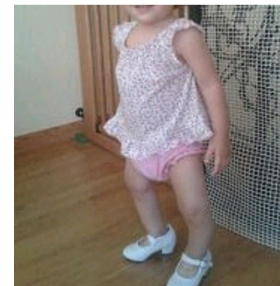


Imagen de elaboración propia

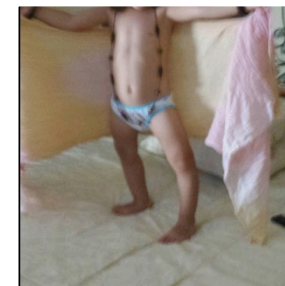


## Dolor

- Marcha anormal

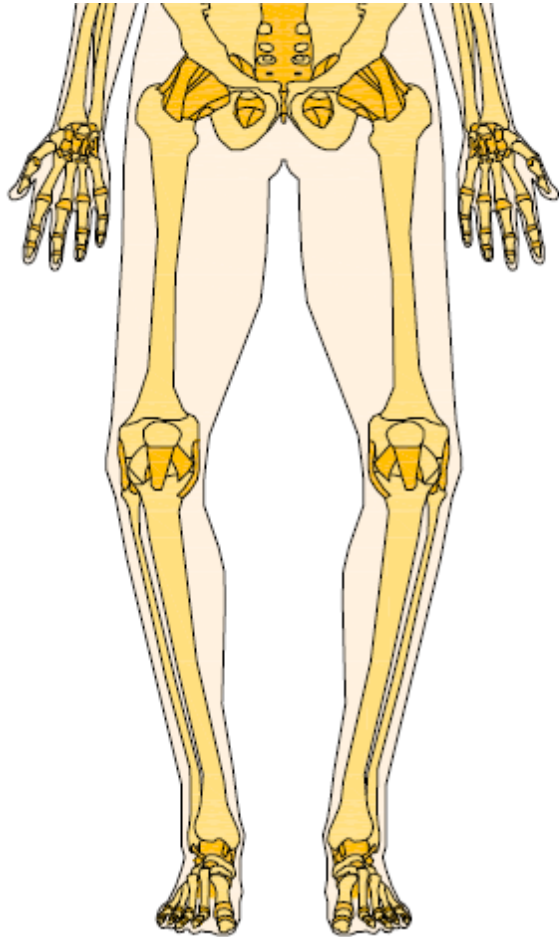
## Talla baja

- Otras maformaciones



## Fracturas

- Asimétrica



0- 3 AÑOS

# Genu varo

Funcionales

Secundarias

Enfermedad de Blount

Raquitismos

Displasias óseas

# Raquitismo carencial



Credit: Wellcome Library, London. Wellcome Images [images@wellcome.ac.uk](mailto:images@wellcome.ac.uk) <http://wellcomeimages.org> Three children with rickets; anon., Friends' Relief Mission, Vienna XII, n.d. Photograph circa 1920 - 1930 Published: - Copyrighted work available under Creative Commons Attribution only licence CC BY 4.0

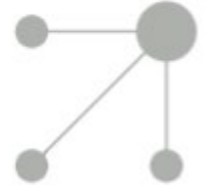


ARTICLE IN PRESS

Anales de Pediatría xxx (xxxx) xxx-xxx

analesdepediatría

www.analesdepediatria.org



Anales de Pediatría 95 (2021) 60-62

analesdepediatría  
www.analesdepediatria.org

IMÁGENES EN PEDIATRÍA

**Raquitismo carencial en un paciente de raza negra**  
**Vitamin D deficiency as cause of rickets in a patient of African origin**

Patricia Rubio Sánchez<sup>a,\*</sup> y Marta Ferrer Lozano<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España  
<sup>b</sup> Unidad Endocrinología, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Disponible en Internet el 31 de octubre de 2020

incidental finding

Este artículo publicado recientemente en la sección «Imágenes en pediatría» y de título «Raquitismo carencial en un paciente de raza negra»<sup>1</sup> nos gustaría aportar nuestra experiencia en otro paciente de similares características, dado lo infrecuente de esta patología en países como el nuestro.

Se trata de un lactante de 18 meses de edad, nacido en España, sin antecedentes perinatales de interés, que con-

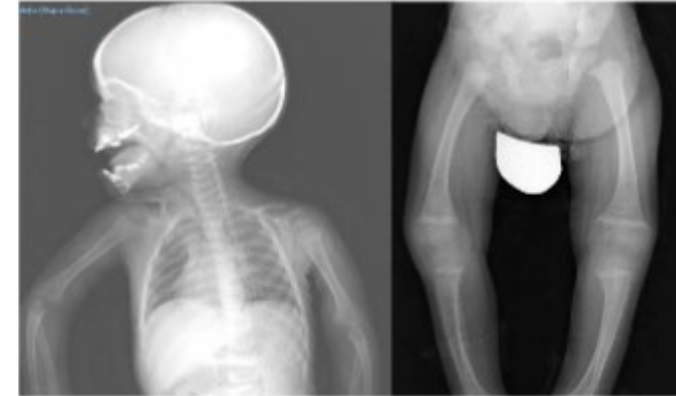


Figura 2 Desmineralización generalizada, incurvación de huesos largos. Imagen en cáliz o copa, más llamativa en húmero



# Identificación de los factores de riesgo



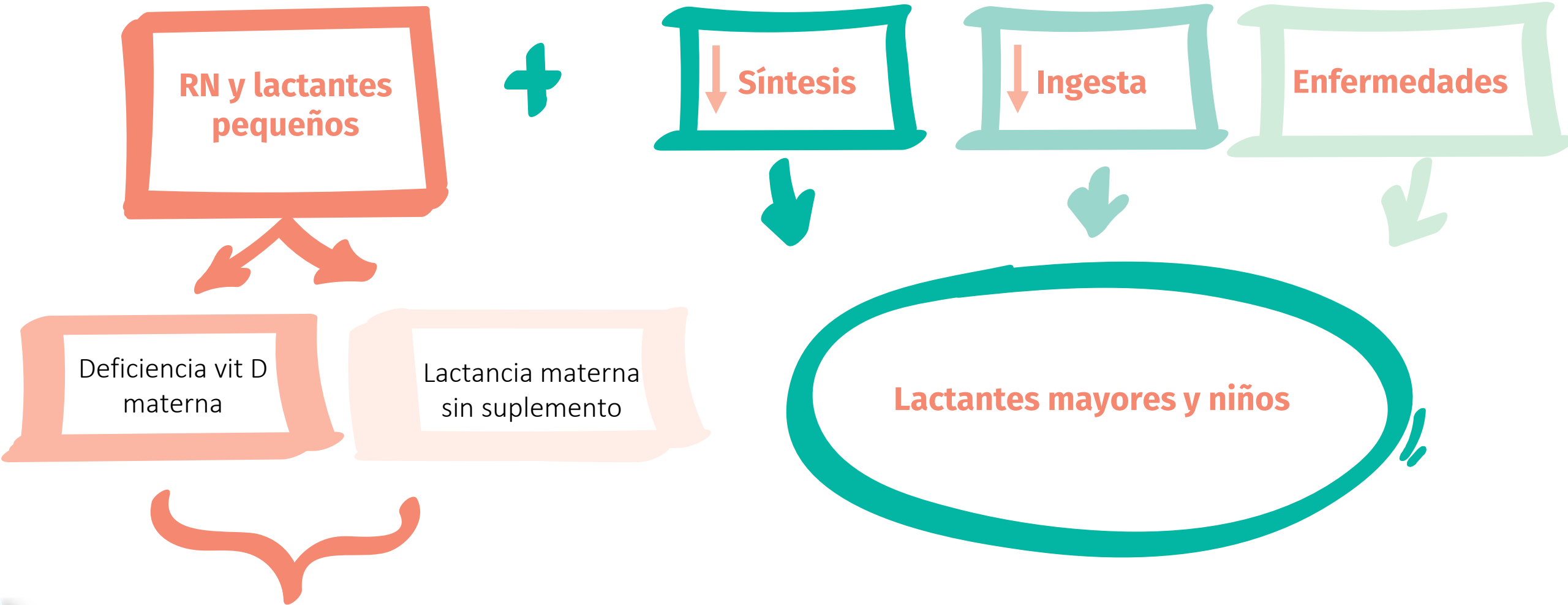


Imagen de elaboración propia basada en la información extraída de: Munns C, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutrition rickets. *Pediatrics*. 2016;56(1):60-63 Baroncelli G, Comberiati P, Aversa T, et al. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society. *Front Endocrinol*. 2024;15:1-20..

# ¿Cuándo medir la vitamina D?



## RAQUITISMO

Craneotabes  
Arqueamiento  
Ensanchamiento  
metafisario  
Rosario costal



## CLÍNICA

Retraso marcha  
Talla baja  
Dolor óseo  
Debilidad  
muscular  
Irritabilidad



## RADIOLOGÍA

Osteopenia  
Fracturas  
Signos  
raquitismo



## ANÁLISIS

HipoCa  
HipoP  
Hiper FA



## ENFERMEDAD

Renal  
Hepática  
Ósea  
Obesidad  
Fármacos

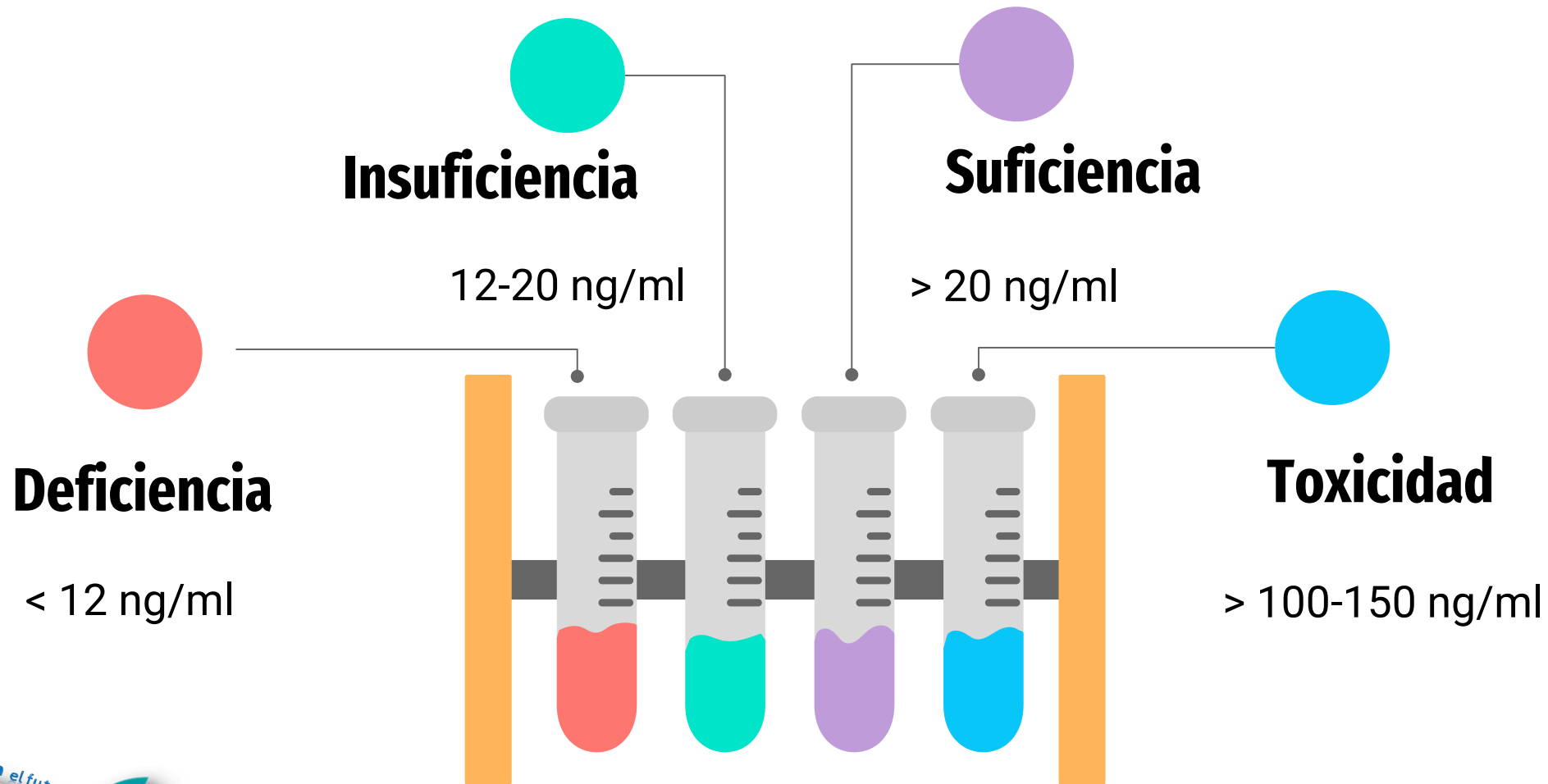
# ¿Qué medir?



25 (OH) vitamina D



# ¿Cuáles son los valores normales?



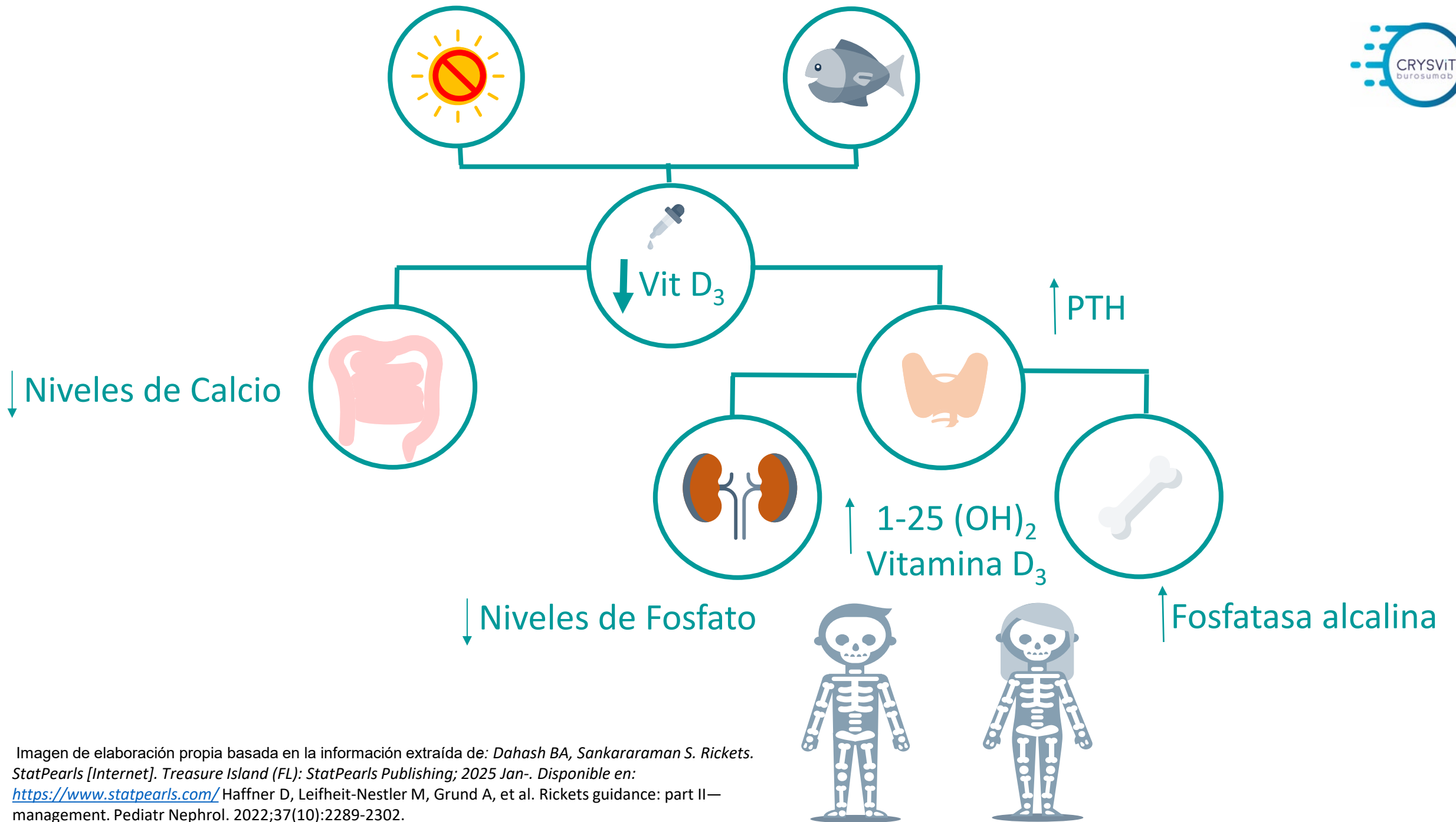


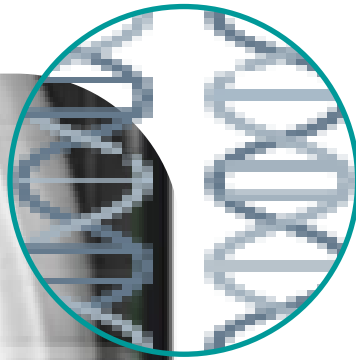
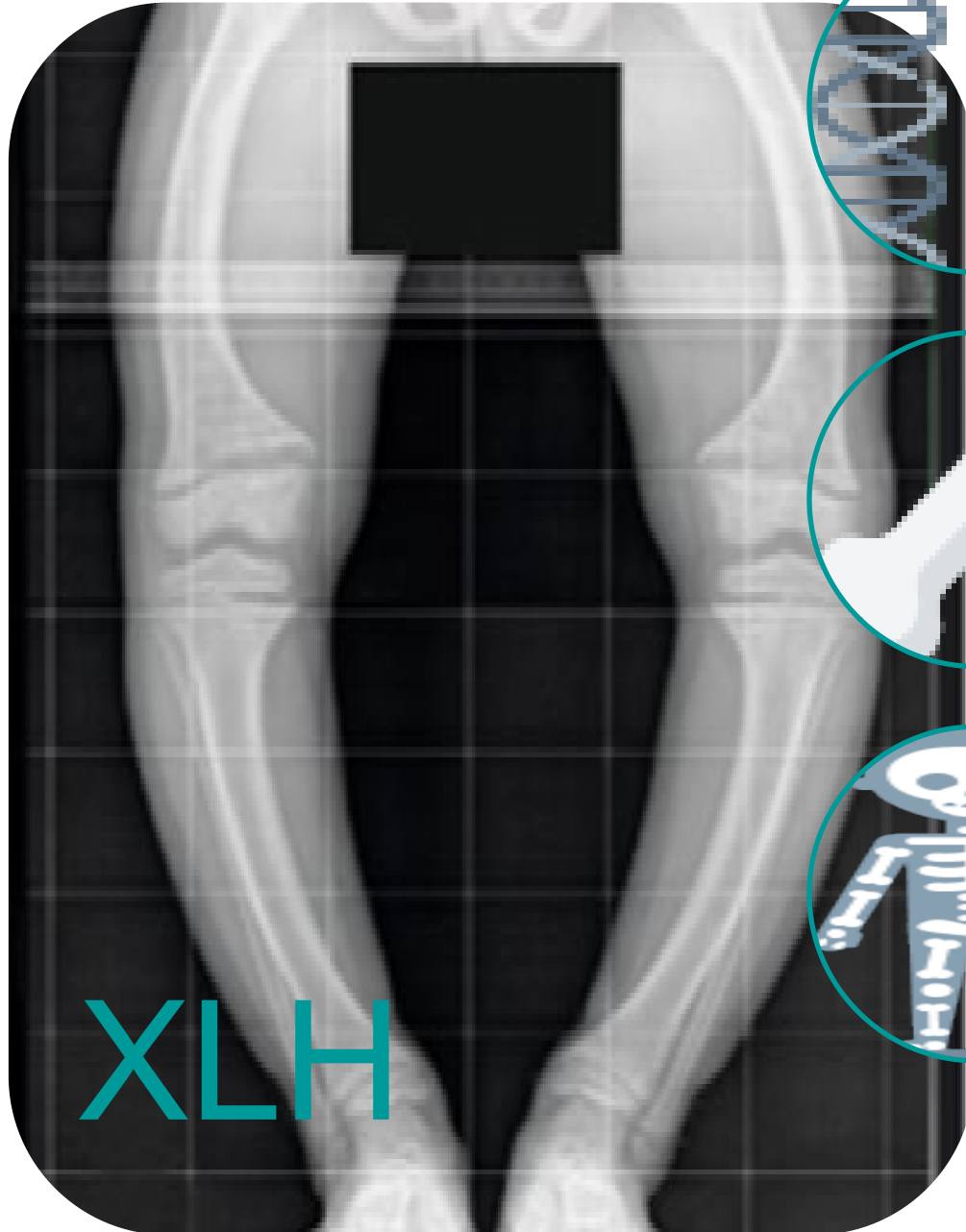
Imagen de elaboración propia basada en la información extraída de: Dahash BA, Sankararaman S. Rickets. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Disponible en: <https://www.statpearls.com/> Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, et al. Rickets guidance: part II—management. Pediatr Nephrol. 2022;37(10):2289-2302.

# Raquitismo hipofosfatémico

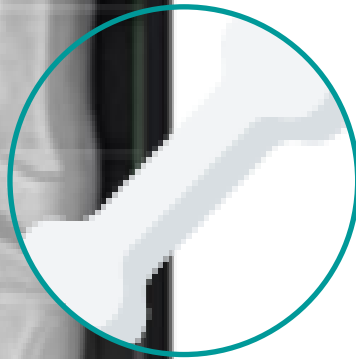


Imagen creada y cedida por Kyowa Kirin

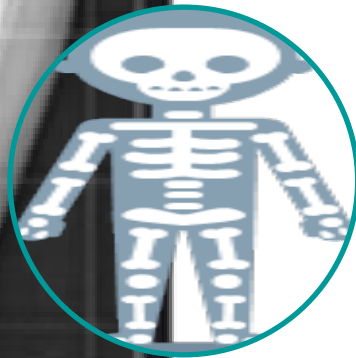




*PHEX*



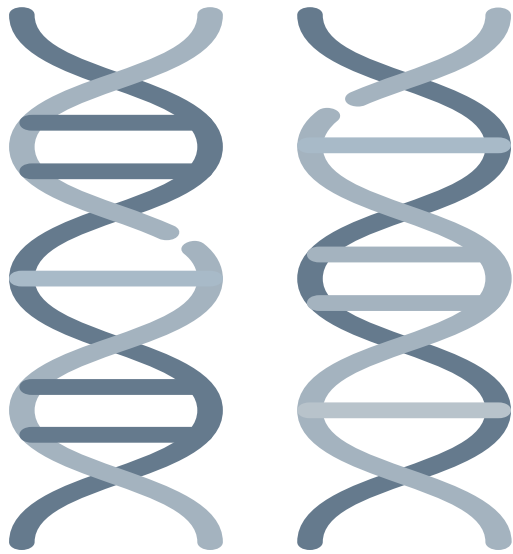
↑↑ FGF23



Hipofosfatemia

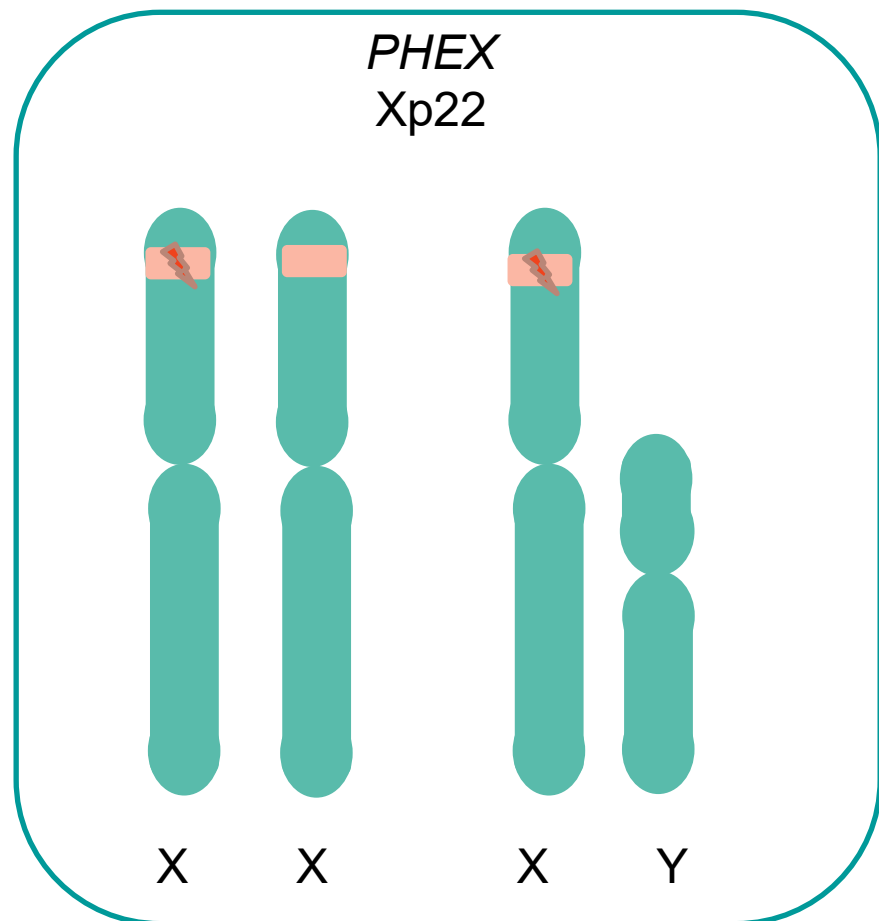
↓ 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>

# HERENCIA

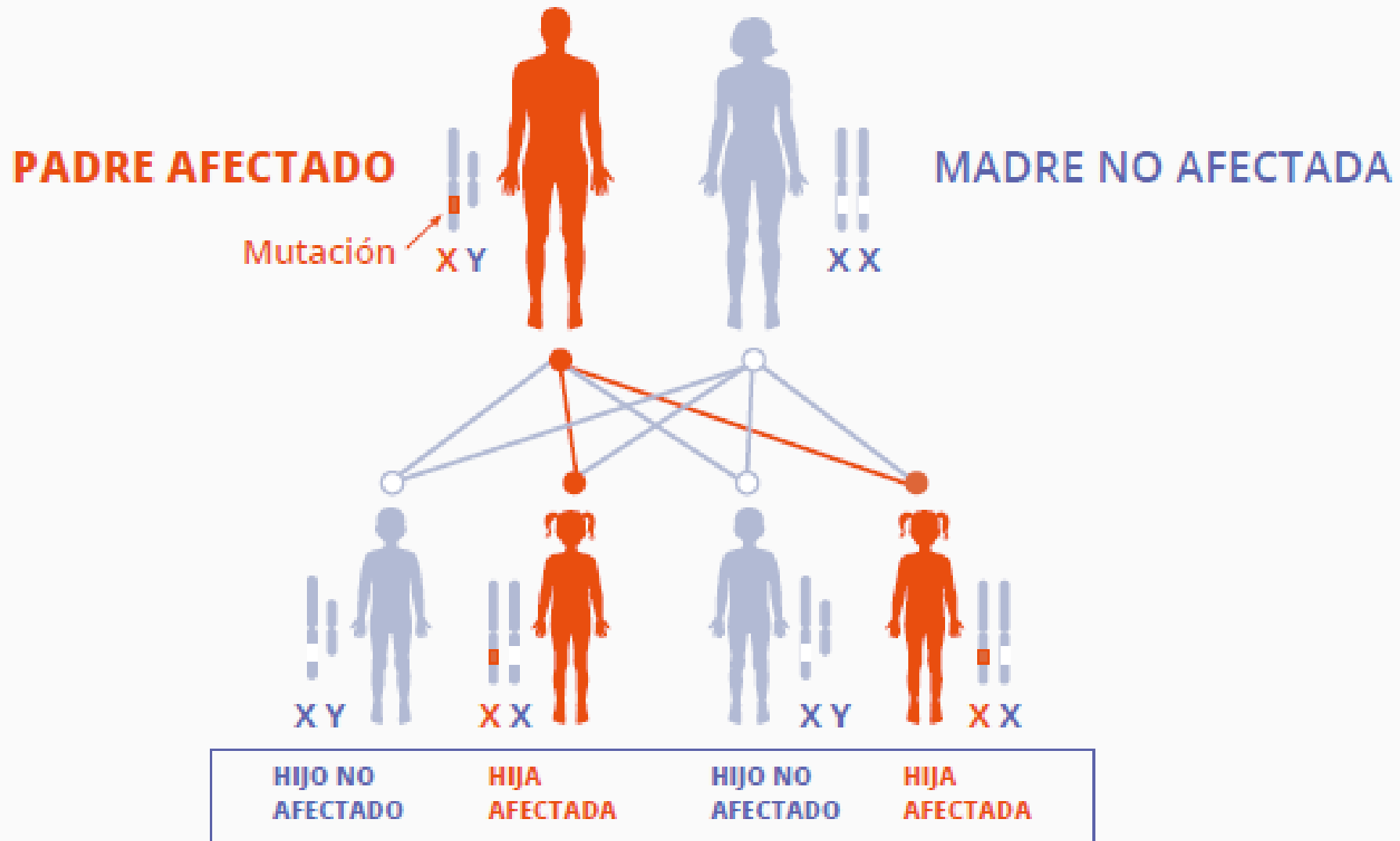


Herencia dominante  
ligada al cromosoma X

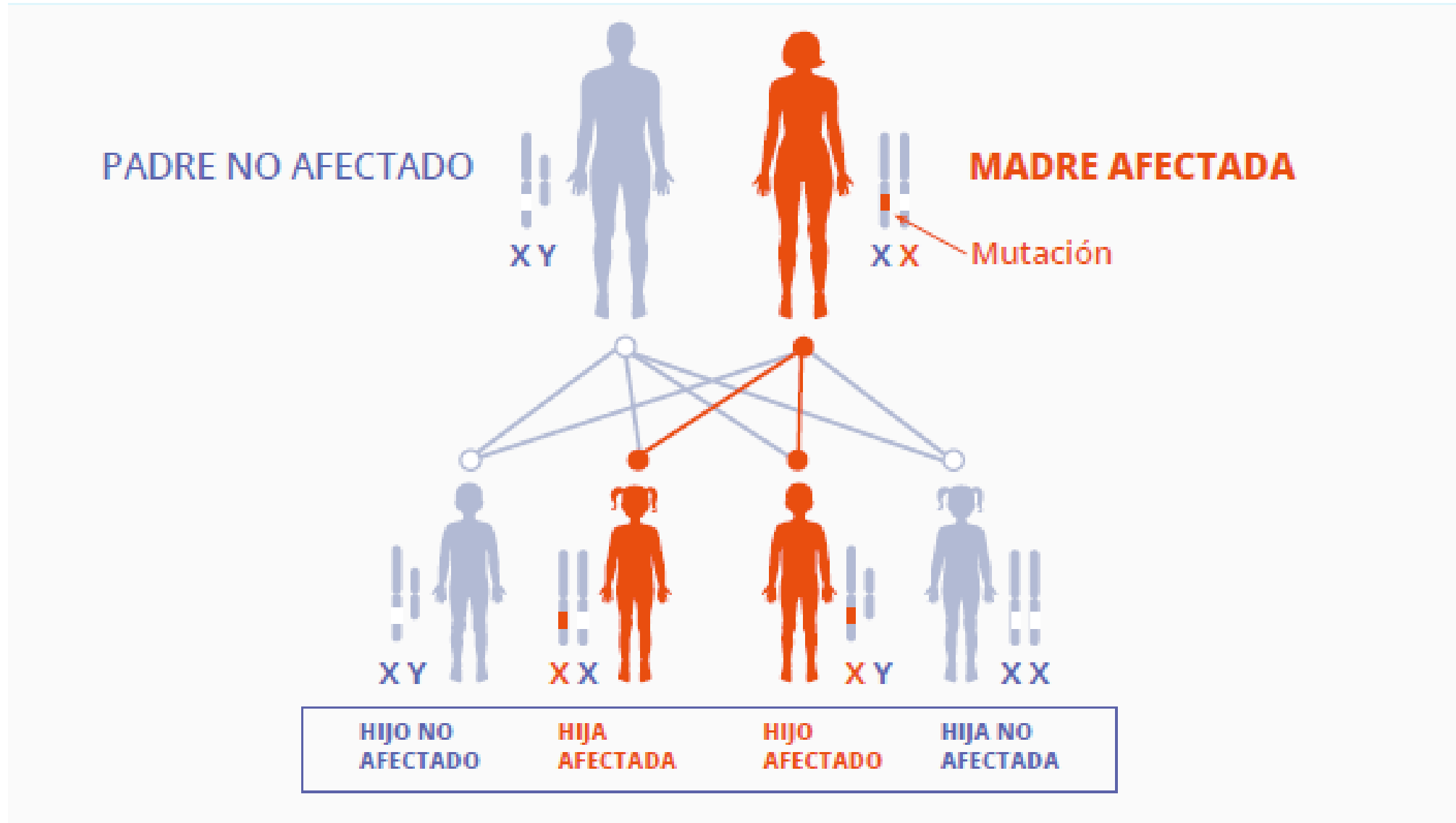
# HERENCIA



Herencia dominante  
ligada al cromosoma X



**Afectación de todas la hijas y de ningún hijo**



Afectación del **50%** de los hijos/as, con independendencia del sexo

**70-80%**  
Casos familiares

**NO**  
Transmisión  
varón-varón

**20-30%**  
Esporádicos

**XLH**  
Raquitismo  
hereditario más  
frecuente

# Incidencia

3,9/ 100000 RN



# Prevalencia

4,8/ 100000 hab

2,7  
niños/año



22  
niños



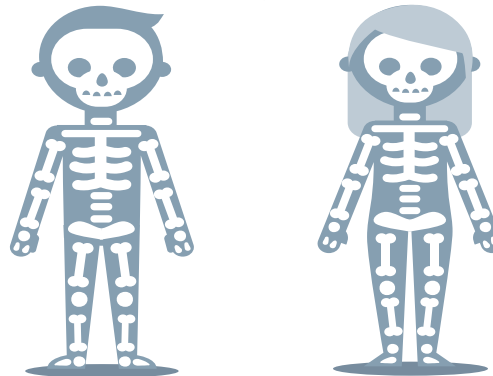
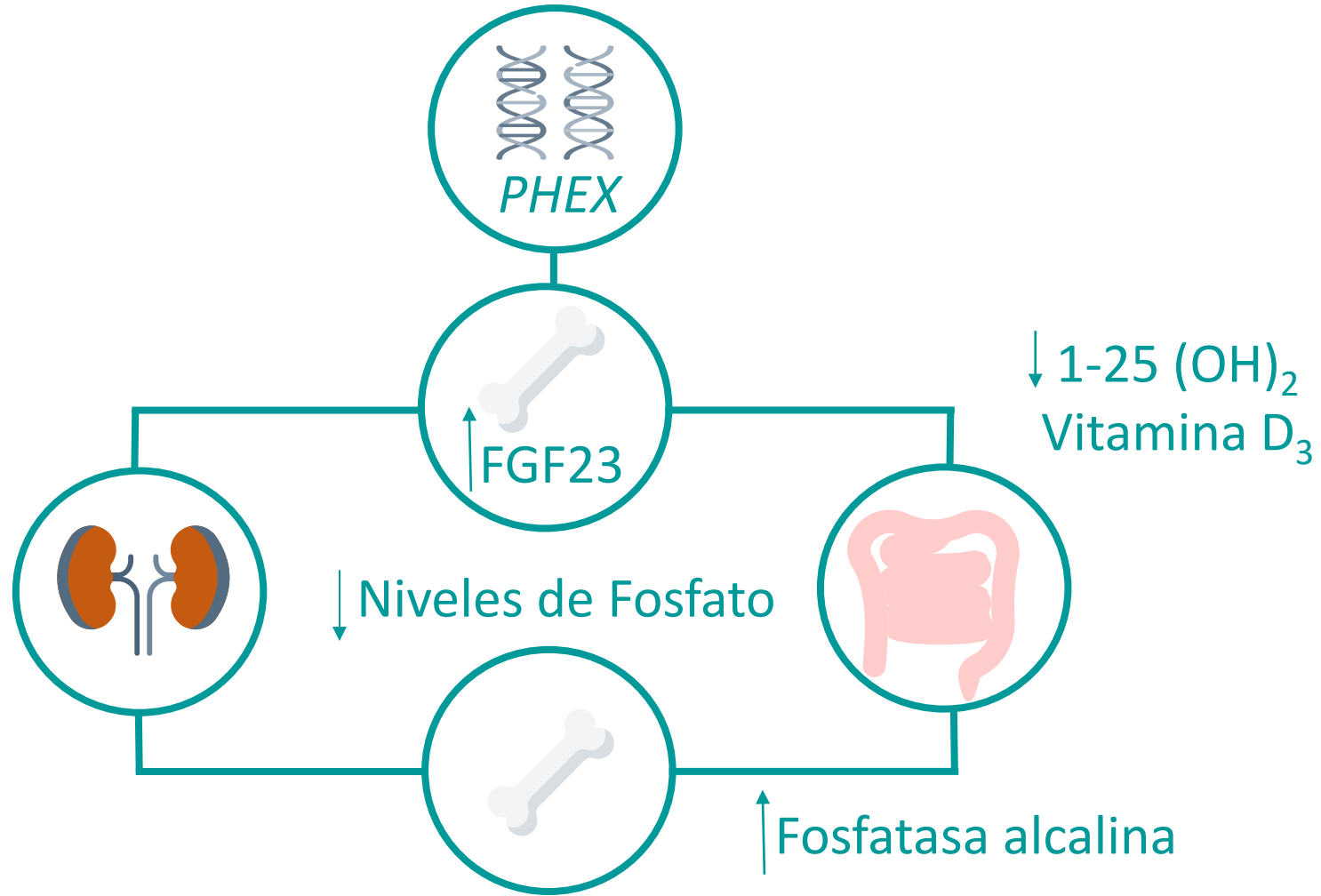


Imagen de elaboración propia basada en la información extraída de: Kinoshita Y and Fukomoto S. *Endocr Rev.* 2018;39(3):274–91. Lyseng-Williamson KA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34(11):497–506. Fuente R et al. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):107–15. Saraff V, et al. *Pediatr Drugs.* 2020;22:113–21.

# CLÍNICA



Neuroquirúrgicas

Dentales



Músculo esqueléticas



## RETRASO DE LA MARCHA

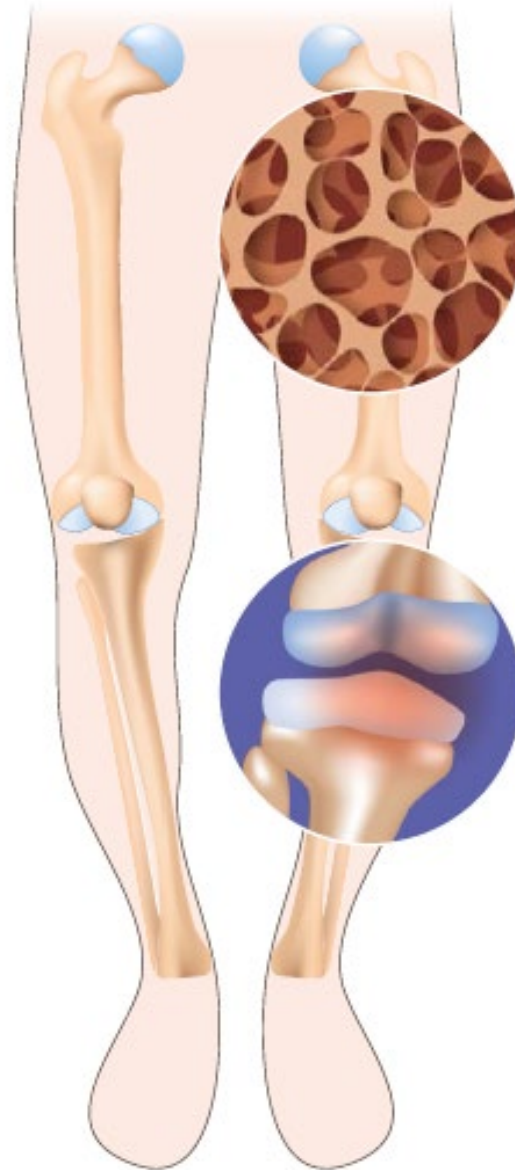
Dificultad para caminar  
Marcha de pato

## DEFORMIDADES ÓSEAS

Valgo, varo, rotación

## TALLA BAJA

Desproporcionada  
Miembros cortos



## DOLOR

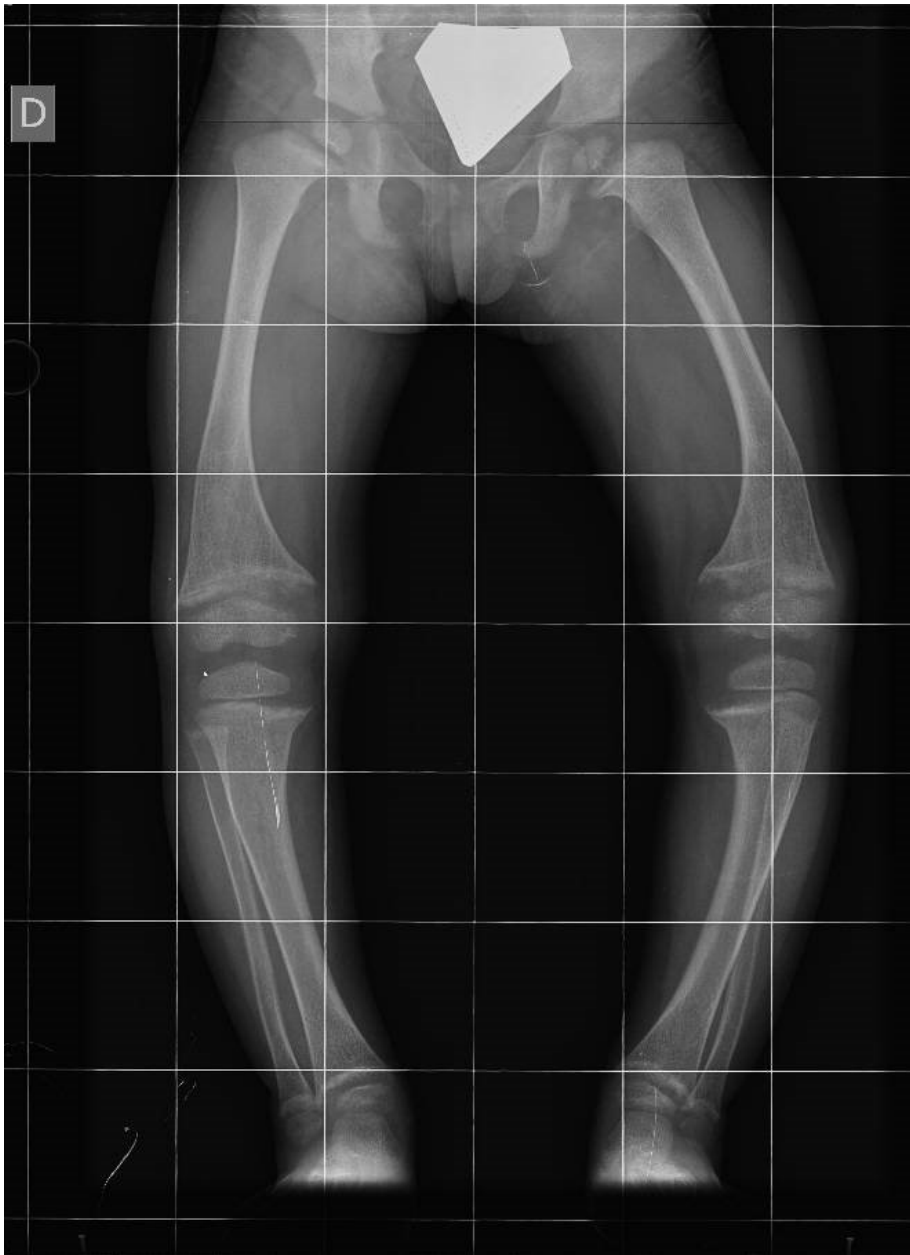
Óseo  
Muscular  
Articulaciones

## ARTICULAR

Rigidez articular

## LESIONES RADIOLÓGICAS

Metáfisis y fisis de  
huesos largos







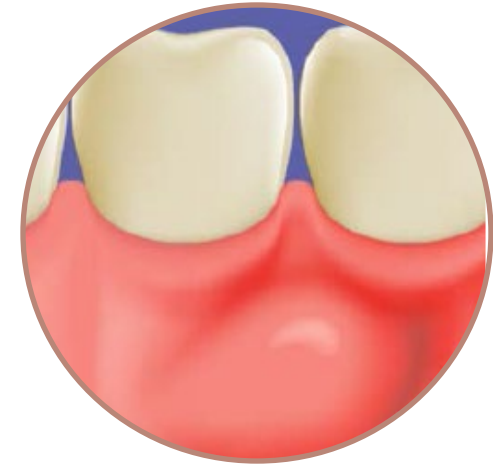
Neuroquirúrgicas



Auditivas



Dentales



Músculo esqueléticas

# Diagnóstico





Srm-Glucosa;c.masa	80		mg/dL	( 70 - 110 )
Srm-Urea;c.masa	21		mg/dL	( 10 - 50 )
Srm-Creatininio;c.masa	0,34	↓	mg/dL	( 0,70 - 1,20 )
Srm-Magnesio(II);c.masa.	2,2		mg/dL	( 1,6 - 2,6 )
Srm-Calcio corregido con proteínas;c.masa	10,3		mg/dL	( 8,5 - 10,5 )
Srm-Fosfato;c.masa	3,2		mg/dL	( 2,3 - 4,7 )
Srm-Fosfatasa alcalina;c.cat.	784	↑↑	U/L	( 35 - 104 )

**TABLA 1. Valores normales de fosfatasa alcalinas en nuestro medio**

Edad	Valor (U/l)
1 día	< 600
2-5 días	< 553
6 días-6 meses	< 1.076
7 meses-1 año	< 1.107
2-3 años	< 673
4-6 años	< 644
7-12 años	< 720
13-17 años	
Mujer	< 448
Varón	< 936
> 18 años	
Mujer	< 240
Varón	< 270



Srm-Glucosa;c.masa	80		mg/dL	( 70 - 110 )
Srm-Urea;c.masa	21		mg/dL	( 10 - 50 )
Srm-Creatininio;c.masa	0,34	↓	mg/dL	( 0,70 - 1,20 )
Srm-Magnesio(II);c.masa.	2,2		mg/dL	( 1,6 - 2,6 )
Srm-Calcio corregido con proteínas;c.masa	10,3		mg/dL	( 8,5 - 10,5 )
Srm-Fosfato;c.masa	3,2		mg/dL	( 2,3 - 4,7 )
Srm-Fosfatasa alcalina;c.cat.	784	↑↑	U/L	( 35 - 104 )
Srm-Paratirina;c.masa.	59,0		pg/mL	( 15,0 - 65,0 )
Srm-Calcitriol;c.sust	52,52		pg/mL	(18.00-71.00)
Srm-Calcidiol;c.sust	28,20		ng/ml	( 8,00 - 42,00 )

Srm-Glucosa;c.masa	80		mg/dL	( 70 - 110 )
Srm-Urea;c.masa	21		mg/dL	( 10 - 50 )
Srm-Creatininio;c.masa	0,34	↓	mg/dL	( 0,70 - 1,20 )
Srm-Magnesio(II);c.masa.	2,2		mg/dL	( 1,6 - 2,6 )
Srm-Calcio corregido con proteínas;c.masa	10,3		mg/dL	( 8,5 - 10,5 )
Srm-Fosfato;c.masa	3,2		mg/dL	( 2,3 - 4,7 )
Srm-Fosfatasa alcalina;c.cat.	784	↑↑	U/L	( 35 - 104 )
Srm-Paratirina;c.masa.	59,0		pg/mL	( 15,0 - 65,0 )
Srm-Calcitriol;c.sust	52,52		pg/mL	(18.00-71.00)
Srm-Calcidiol;c.sust	28,20		ng/ml	( 8,00 - 42,00 )



# Rangos de normalidad del fosfato sérico

## Según la edad y el sexo



ENSAYO ROCHE COBAS<sup>11</sup>

RANGO DE EDADES	MEDIDAS EN mmol/L				MEDIDAS EN mg/dL <sup>5</sup>				
	LÍMITE INFERIOR	RANGO DE LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR	RANGO DE LÍMITE SUPERIOR	LÍMITE INFERIOR	RANGO DE LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR	RANGO DE LÍMITE SUPERIOR	
0 a 14 días	1,71	(1,60–1,82)	3,15	(3,04–3,26)	5,30	(4,95–5,63)	9,75	(9,41–10,09)	
15 días a <1 año	1,47	(1,37–1,58)	2,54	(2,43–2,65)	4,55	(4,24–4,89)	7,86	(7,52–8,20)	
1 a <5 años	1,33	(1,22–1,44)	2,06	(1,95–2,17)	4,12	(3,78–4,46)	6,38	(6,04–6,72)	
5 a <13 años	1,28	(1,18–1,39)	1,82	(1,71–1,93)	3,96	(3,65–4,30)	5,63	(5,29–5,98)	
13 a <16 años	(M)	1,00	(0,90–1,11)	1,70	(1,59–1,81)	3,10	(2,79–3,44)	5,26	(4,92–5,60)
	(V)	1,11	(1,00–1,22)	1,88	(1,77–1,99)	3,44	(3,10–3,78)	5,82	(5,48–6,16)
16 a <19 años	0,94	(0,83–1,05)	1,55	(1,44–1,65)	2,91	(2,57–3,25)	4,80	(4,46–5,11)	

Adaptado de: Estey MP, et al. Clin Biochem. 2013; 46(13-14):1197-1219.

M: Mujer; V: Varón.

<sup>5</sup> Estos rangos fueron calculados utilizando el factor de conversión: mmol/L + 0.323 = mg/dL.<sup>12</sup>





# Rangos de normalidad del fosfato sérico

Según la edad y el sexo

ENSAYO ROCHE COBAS<sup>11</sup>

RANGO DE EDADES	MEDIDAS EN mmol/L				MEDIDAS EN mg/dL <sup>5</sup>				
	LÍMITE INFERIOR	RANGO DE LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR	RANGO DE LÍMITE SUPERIOR	LÍMITE INFERIOR	RANGO DE LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR	RANGO DE LÍMITE SUPERIOR	
0 a 14 días	1,71	(1,60–1,82)	3,15	(3,04–3,26)	5,30	(4,95–5,63)	9,75	(9,41–10,09)	
15 días a <1 año	1,47	(1,37–1,58)	2,54	(2,43–2,65)	4,55	(4,24–4,89)	7,86	(7,52–8,20)	
<b>1 a &lt;5 años</b>	<b>1,33</b>	<b>(1,22–1,44)</b>	<b>2,06</b>	<b>(1,95–2,17)</b>	<b>4,12</b>	<b>(3,78–4,46)</b>	<b>6,38</b>	<b>(6,04–6,72)</b>	
5 a <13 años	1,28	(1,18–1,39)	1,82	(1,71–1,93)	3,96	(3,65–4,30)	5,63	(5,29–5,98)	
13 a <16 años	(M)	1,00	(0,90–1,11)	1,70	(1,59–1,81)	3,10	(2,79–3,44)	5,26	(4,92–5,60)
	(V)	1,11	(1,00–1,22)	1,88	(1,77–1,99)	3,44	(3,10–3,78)	5,82	(5,48–6,16)
16 a <19 años	0,94	(0,83–1,05)	1,55	(1,44–1,65)	2,91	(2,57–3,25)	4,80	(4,46–5,11)	

Adaptado de: Estey MP, et al. Clin Biochem. 2013; 46(13-14):1197-1219.

M: Mujer; V: Varón.

<sup>5</sup> Estos rangos fueron calculados utilizando el factor de conversión: mmol/L + 0.323 = mg/dL.<sup>12</sup>



Srm-Glucosa;c.masa	80		mg/dL	( 70 - 110 )
Srm-Urea;c.masa	21		mg/dL	( 10 - 50 )
Srm-Creatininio;c.masa	0,34	↓	mg/dL	( 0,70 - 1,20 )
Srm-Magnesio(II);c.masa.	2,2		mg/dL	( 1,6 - 2,6 )
Srm-Calcio corregido con proteínas;c.masa	10,3		mg/dL	( 8,5 - 10,5 )
Srm-Fosfato;c.masa	3,2		mg/dL	( 2,3 - 4,7 )
Srm-Fosfatasa alcalina;c.cat.	784	↑↑	U/L	( 35 - 104 )
Srm-Paratirina;c.masa.	59,0		pg/mL	( 15,0 - 65,0 )
Srm-Calcitriol;c.sust	52,52		pg/mL	(18.00-71.00)
Srm-Calcidiol;c.sust	28,20		ng/ml	( 8,00 - 42,00 )

# RAQUITOOL

La herramienta web para profesionales sanitarios que facilita la valoración de los distintos tipos de raquitismo



**YOWA KIRIN**



## ¿QUÉ ES RAQUITOOL?

**RAQUITOOL** es una **herramienta web**, dirigida exclusivamente a profesionales sanitarios, cuyo objetivo es **facilitar la valoración de distintos tipos de raquitismo**, otras patologías del metabolismo fosfocálcico, o incluso el seguimiento del niño sano.

Mediante la incorporación de **variables antropométricas**, **bioquímicas** y **distintos índices**, puede **orientar al clínico** en la distinción de raquitismos carenciales, causados por déficits de vitamina D o de calcio, de aquellos producidos por causa renal congénita, como la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) o los raquitismos autosómicos dominantes o recesivos.



**ACCEDA A RAQUITOOL** 



Rangos de normalidad de variables bioquímicas.



Manejo renal del fosfato.



Cálculo de la RSS.



Antropometría.



# ¿QUÉ PERMITE CALCULAR RAQUITOOL?



## Rangos de normalidad de variables bioquímicas.

En este apartado se incluyen los rangos de normalidad para los distintos ensayos de laboratorio de los siguientes parámetros bioquímicos séricos:

- Fosfato
- Calcio
- 1,25 dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) • Fosfatasa alcalina
- Hormona paratiroidea (PTH)



## Cálculo de la RSS.

Este apartado facilitará el cálculo de la Puntuación de Gravedad del Raquitismo (RSS; Rickets Severity Score).

La RSS es un método cuantitativo que permite evaluar la gravedad del raquitismo en las muñecas y las rodillas <sup>2</sup>



## Manejo renal del fosfato.

Este apartado facilitará el cálculo de:

- ✓ RTP: Reabsorción tubular de fosfato
- ✓ TmP/TFG: Relación entre la tasa máxima de reabsorción tubular de fosfato para la tasa de filtración glomerular
- ✓ TP/TFG: Relación entre la tasa de reabsorción tubular de fosfato para la tasa de filtración glomerular

Si tanto el fosfato sérico como la TmP/TFG son bajos, esto indica una pérdida renal de fosfato. Una TmP/TFG alta es indicativa de conservación renal de fosfato y, por tanto, de una causa norenal de la hipofosfatemia<sup>1</sup>



## Antropometría.

En este apartado se pueden evaluar los siguientes parámetros:

- ✓ Peso
- ✓ Talla
- ✓ Índice de masa corporal (IMC)
- ✓ Velocidad de crecimiento
- ✓ Proporción corporal: Ratio talla en sedestación/bipedestación
- ✓ Superficie corporal
- ✓ Perímetro craneal
- ✓ Presión arteria

1. Imel EA y Econs MJ. Approach to the Hypophosphatemic Patient. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:696-706./ 2. Thacher TD, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. Bone. 2019;122:76-81.

# ¿QUÉ RAQUITOOL?

## PERMITE

## CALCULAR



### Rangos de normalidad de variables bioquímicas

Fosfato, Calcio, Vitamina D, Fosfatasa Alcalina y PTH séricos



### Manejo renal del fosfato

RTP, TmP/TFG y TP/TFG



### RSS

Evalúe la gravedad radiológica y la evolución del raquitismo mediante la puntuación de gravedad del raquitismo de Thacher (*RSS; Rickets Severity Score*)



### Antropometría

Evalúe la talla, la velocidad de crecimiento y la proporción corporal, entre otros

# Raquitool

## ¿Cómo acceder a Raquitool?

A través de:

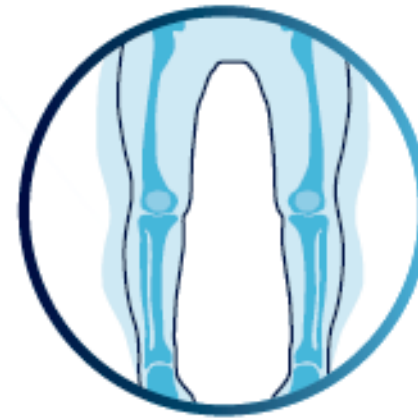
[kyowakirinhub.com/es-es](https://kyowakirinhub.com/es-es)

La plataforma de ayuda para  
profesionales sanitarios de  
Kyowa Kirin



Acceda ahora  
escaneando  
el código QR

# Objetivos del tratamiento



01

TALLA

02

DOLOR

03

DEFORMIDADES

04

DENTAL

# Tratamiento convencional



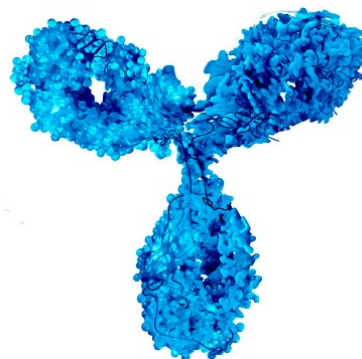
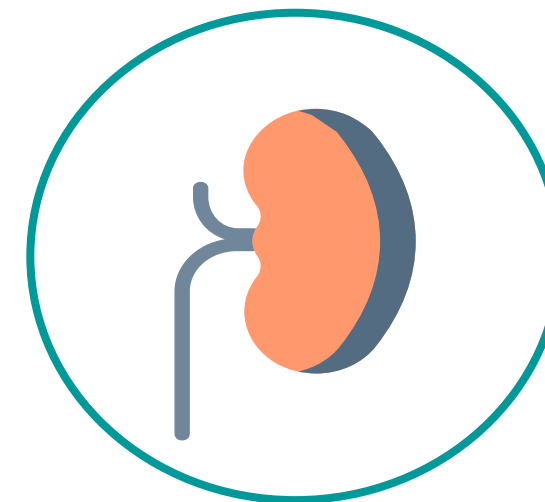
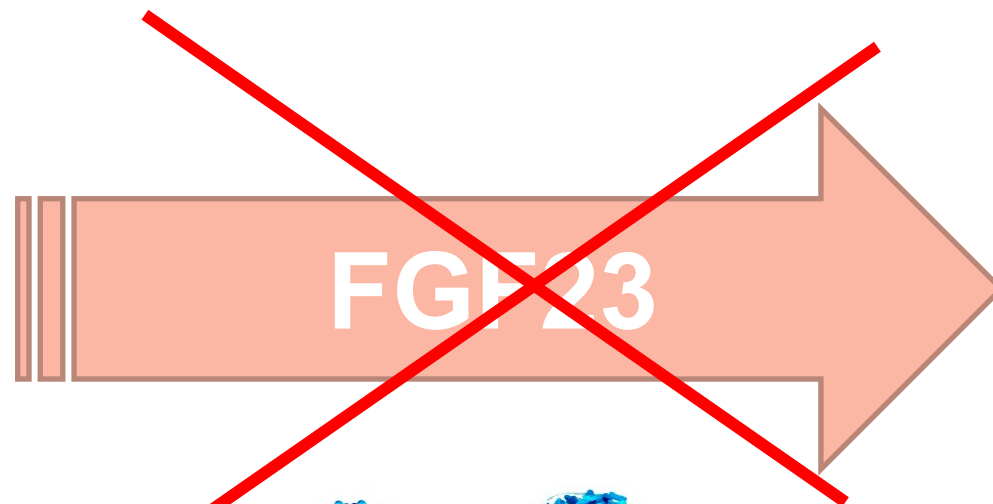
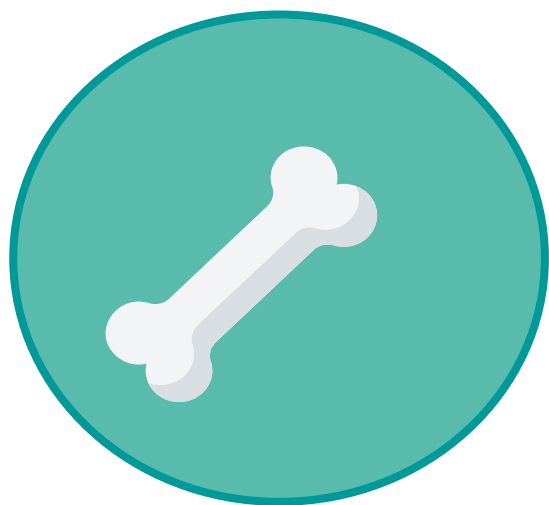
**FÓSFORO**  
4 dosis al día



**CALCITRIOL**  
Forma activa de  
vitamina D<sub>3</sub>



**OTROS**  
Dentales  
Ortopédicos  
GHRH



Anticuerpo monoclonal recombinante humano

# BUROSUMAB

Ficha técnica de CRYSVITA, disponible en [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_es.pdf)

RESULTADOS

EXPORTAR

Filtro de resultados

Si No

- Con receta
- Seguimiento adicional
- Huérfano
- Biosimilar
- Comercializado
- Imp. Paralelas

Estados

- Autorizado
- Suspendido

Filtro de resultados

Si No

- Con receta
- Seguimiento adicional
- Huérfano
- Biosimilar

Nº REGISTRO: 1171262001  
**AUTORIZADO ( 11/05/2018 )**  
**COMERCIALIZADO**

USO HOSPITALARIO

▼ SEGUIMIENTO ADICIONAL

⚠ REDUCE LA CAPACIDAD DE CONDUCCIÓN

Ⓜ HUÉRFANO

CON RECETA

## CRYSVITA 10 MG SOLUCION INYECTABLE

KYOWA KIRIN HOLDINGS B.V.

### PRINCIPIOS ACTIVOS

- BUROSUMAB

### EXCIPIENTES ?

- SORBITOL



Nº REGISTRO: 1171262002  
**AUTORIZADO ( 11/05/2018 )**  
**COMERCIALIZADO**

USO HOSPITALARIO

▼ SEGUIMIENTO ADICIONAL

⚠ REDUCE LA CAPACIDAD DE CONDUCCIÓN

Ⓜ HUÉRFANO

CON RECETA

## CRYSVITA 20 MG SOLUCION INYECTABLE

KYOWA KIRIN HOLDINGS B.V.

### PRINCIPIOS ACTIVOS

- BUROSUMAB

### EXCIPIENTES ?

- SORBITOL



Nº REGISTRO: 1171262003

## CRYSVITA 30 MG SOLUCION



# Seguimiento







# Carga de la enfermedad

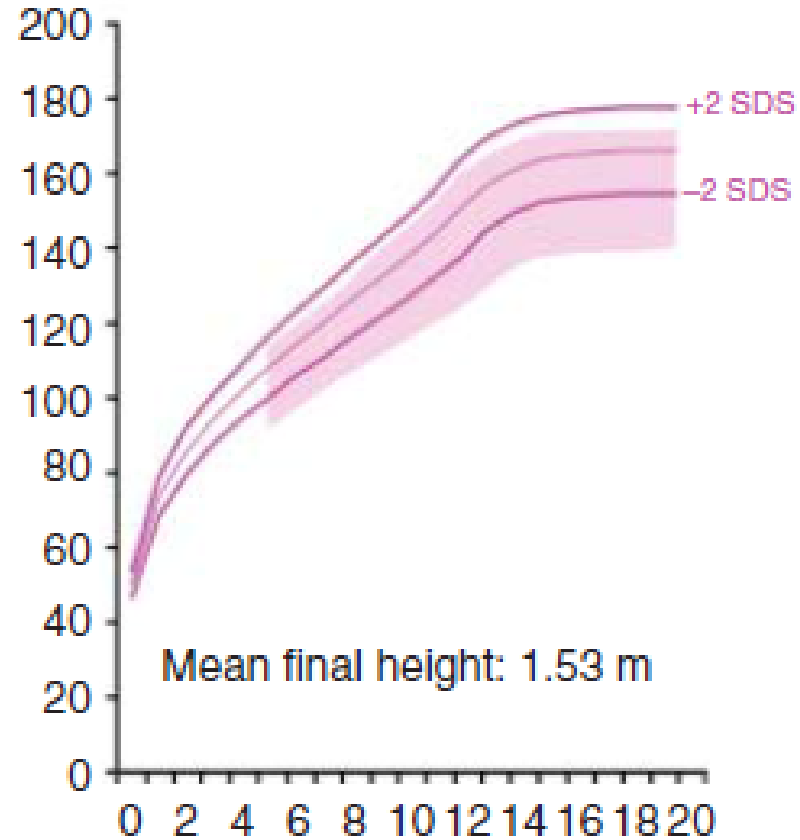
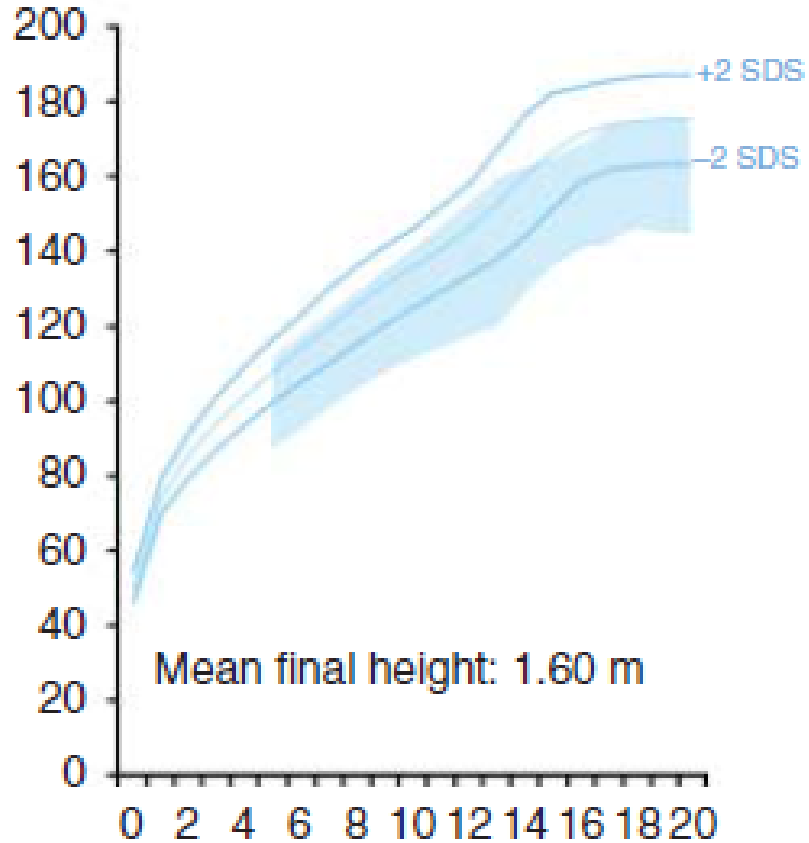


**FÍSICA**

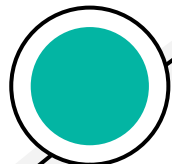
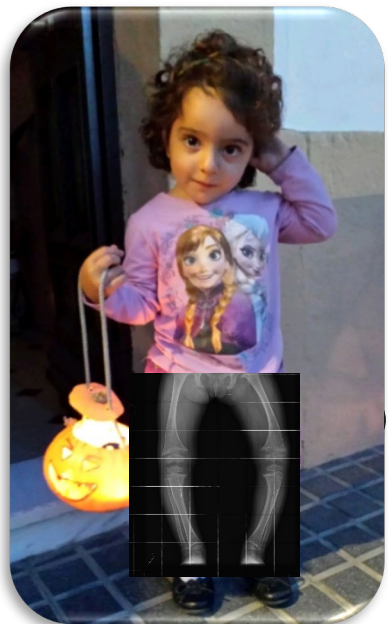
**PSICOLÓGICA**

**ECONÓMICA Y  
SOCIAL**

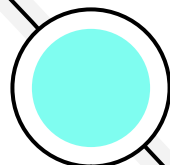
# Crecimiento



# Algo para recordar

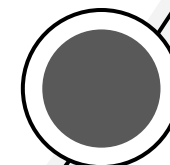


Síntomas clínicos

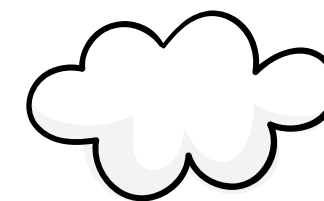
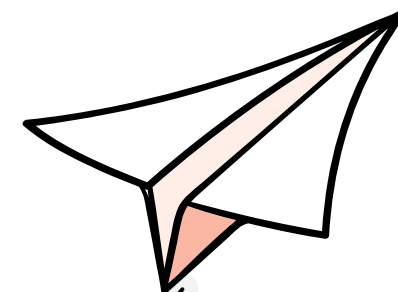


Analíticos

Valores de fosfato y fosfatasa alcalina en niños



Radiológicos





¿Piernas torcidas?

Claves para diagnosticar el  
RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO



Imagen proporcionada por la Dra. Montse Antón



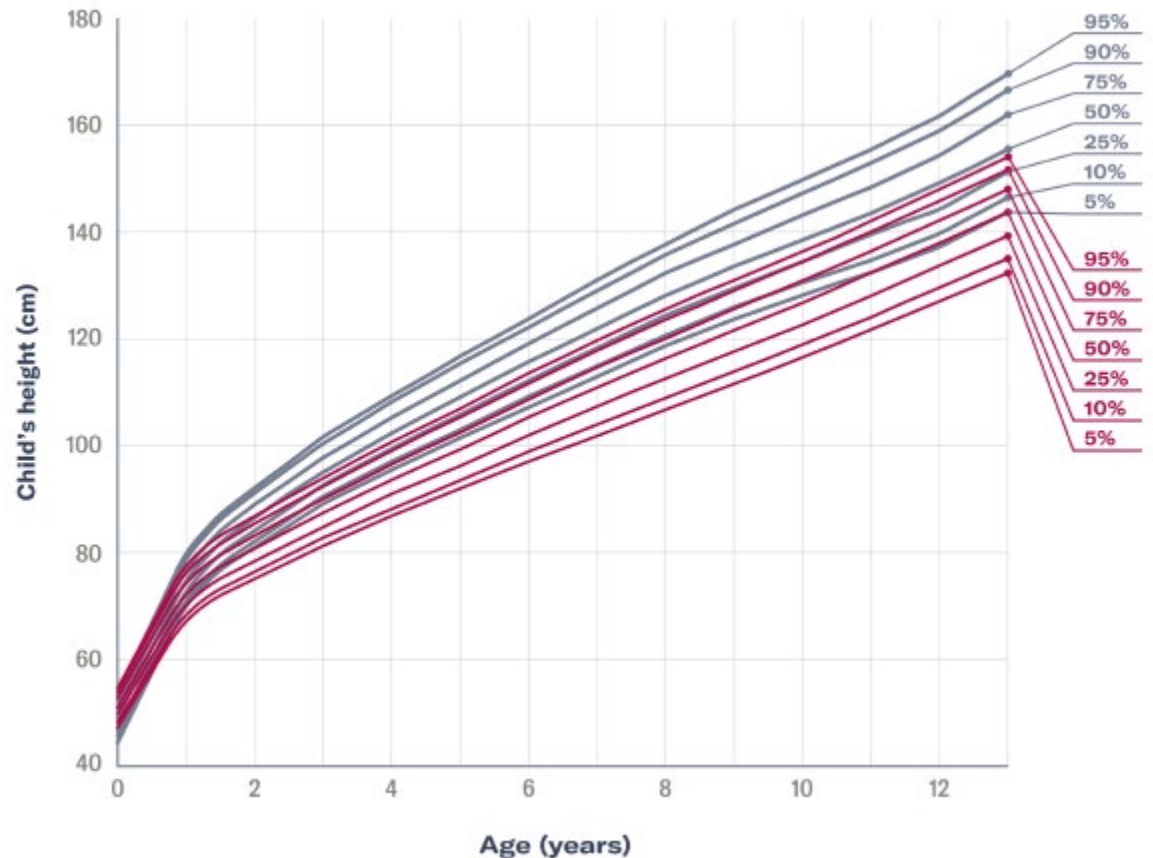
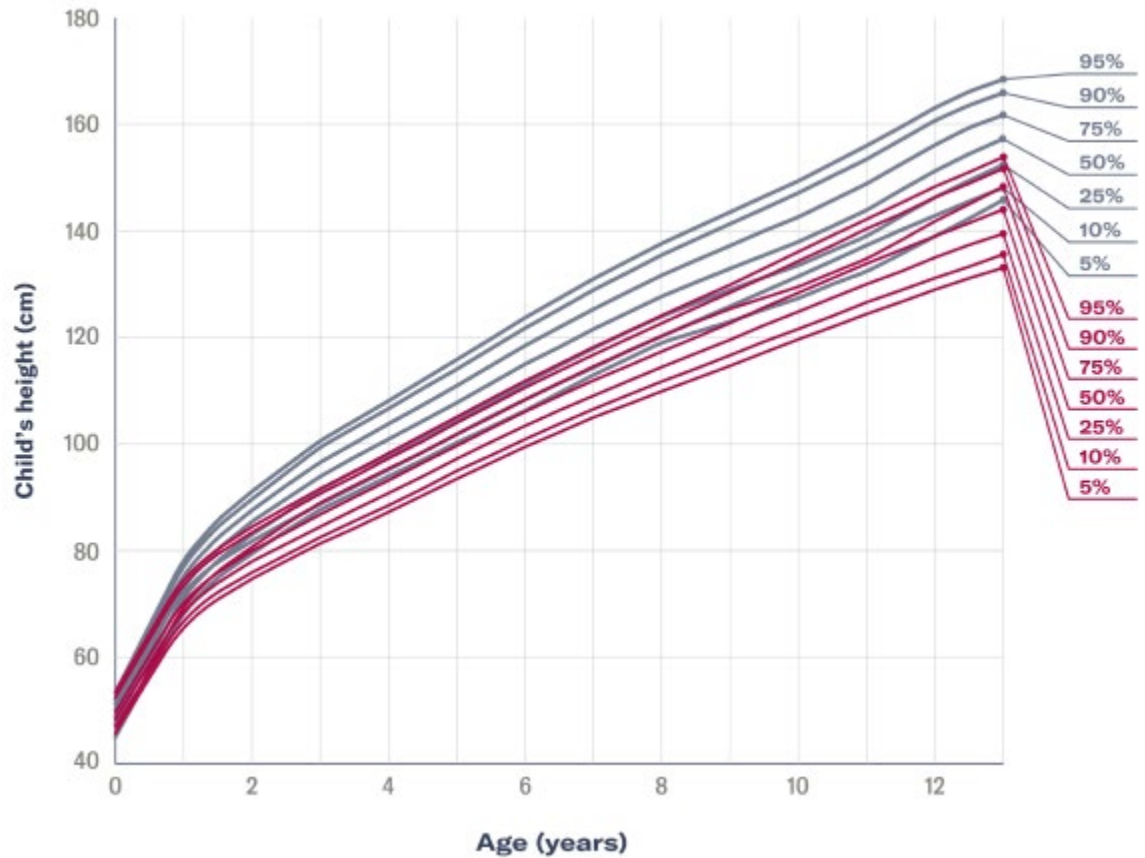
AERyOH: Asociación Española de Raquitismos y Osteomalacia Heredados

En esta presentación se han utilizado imágenes de



e imágenes cedidas por otros autores

Los padres de la paciente menor de edad han dado su consentimiento para la difusión de estas imágenes y del caso clínico en esta reunión científica



XLHLINKHCP.com

Figura extraída de: Mao M, Carpenter TO, Whyte MP, et al. Growth curves for children with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):3243-3249. doi:10.1210/clinem/dgaa495



# FUTURO



## Registro pacientes

Impacto calidad vida

Riesgo  
beneficio  
tratamiento  
convencional

Eficacia y  
seguridad  
burosumab

Eficacia a largo  
plazo burosumab

Coste efectividad  
tratamiento  
convencional y  
burosumab

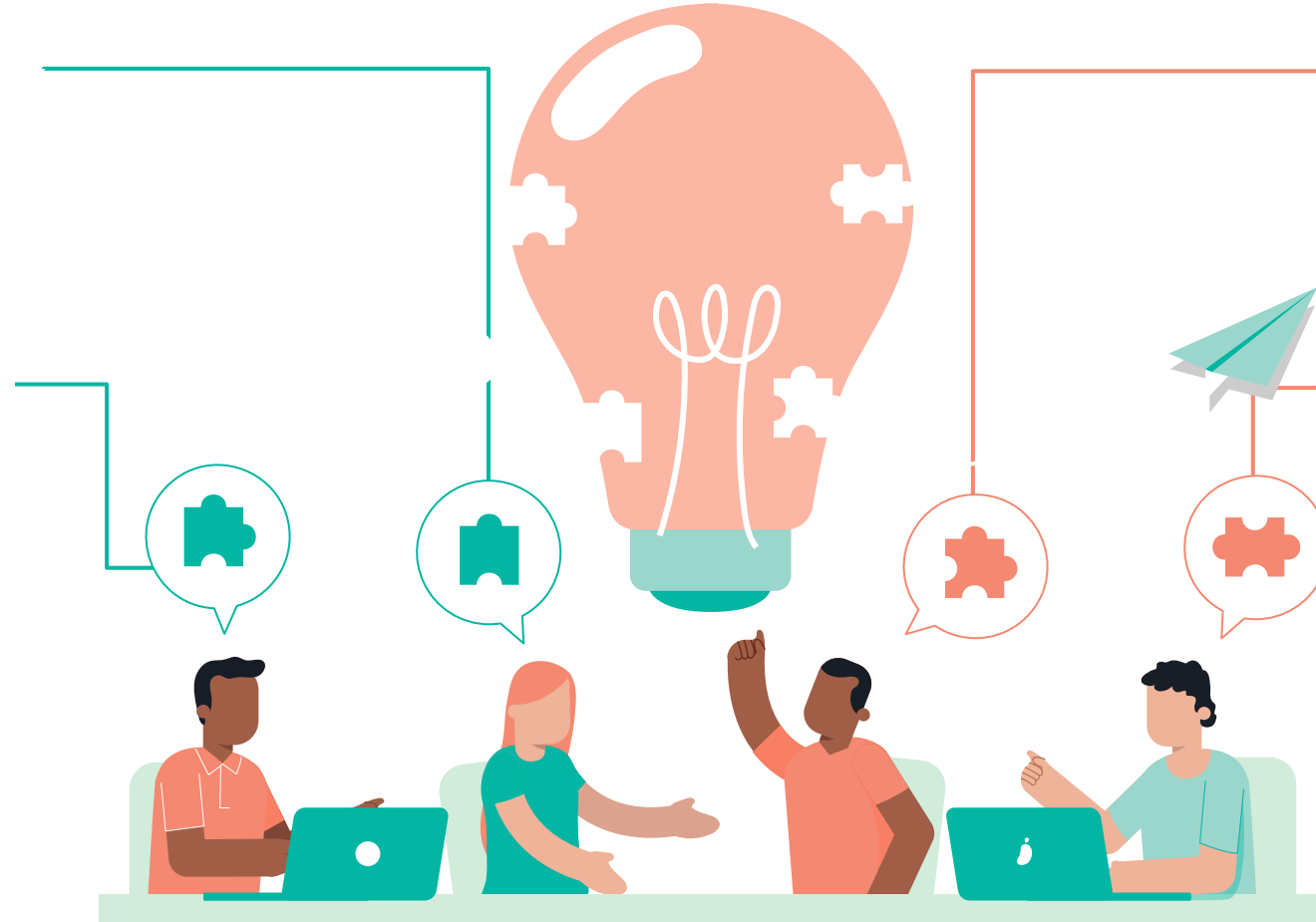
# XLH

## Diagnóstico precoz

Alta sospecha clínica  
Casos familiares  
Consejo genético

## Clínica variada

Retraso en el diagnóstico



## Tratamiento precoz

Mejora síntomas  
Disminuye morbilidad

## Manejo multidisciplinar

Pediatra  
Transición de adolescentes  
Tratamiento en la edad adulta



# Ficha técnica

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** CRYSVITA 10 mg solución inyectable. CRYSVITA 20 mg solución inyectable. CRYSVITA 30 mg solución inyectable. CRYSVITA 10 mg solución inyectable en jeringa precargada. CRYSVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada. CRYSVITA 30 mg solución inyectable en jeringa precargada. **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. **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. **Excipiente con efecto conocido:** Cada vial contiene 45,91 mg de sorbitol. Cada jeringa precargada de 10 mg contiene 15,30 mg de sorbitol. Cada jeringa precargada de 20 mg contiene 30,61 mg de sorbitol. Cada jeringa precargada de 30 mg contiene 45,91 mg de sorbitol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable (inyectable). Solución transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente marrón-amarilla pálida. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas:** CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X en niños y adolescentes de 1 a 17 años y en adultos. **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 reemplazando el fosfato oral y los análogos de la 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 está dentro de los valores de referencia ajustados a la edad (ver sección Contraindicaciones). **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 está 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 a 17 años se ha determinado a partir del modelado y simulación farmacocinética. **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 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. Una vez que la concentración sérica de fosfato está 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 en ayunas 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 estar-

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 está 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Dosis olvidada:** Por razones prácticas como sea 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 Contraindicaciones). **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:** Via 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Para consultar las instrucciones de manipulación de burosumab antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Para algunos pacientes, la autoadministración o la administración por un cuidador del vial o de la jeringa precargada pueden ser adecuadas. Cuando no se prevengan modificaciones inmediatas de la dosis, la administración puede ser realizada por una persona formada adecuadamente 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. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. Administración simultánea con fosfato oral o análogos de la vitamina D activa (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Concentración sérica de fosfato en ayunas por encima de los valores de referencia normales ajustados a la edad debido al riesgo de hipofosfatemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. **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 Posología y forma de administración). 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 hipofosfatemia. 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 Posología y forma de administración). Se aconseja determinar periódicamente la concentración de fosfato posprandial en suero. Para prevenir la hipofosfatemia, se debe interrumpir el tratamiento con burosumab en los pacientes con osteomalacia inducida por tumor que se someten a un 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 Posología y forma de administración). **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 Reacciones adversas) 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:** CRYSVITA solución inyectable en viales: Este medicamento contiene 45,91 mg de sorbitol en cada vial equivalente a 45,91 mg/ml. CRYSVITA 10 mg solución inyectable en jeringa precargada: Este medicamento contiene 15,30 mg de sorbitol en cada jeringa precargada equivalente a 45,91 mg/ml. CRYSVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada: Este medicamento contiene 30,61 mg de sorbitol en cada jeringa precargada equivalente a 45,91 mg/ml. CRYSVITA 30 mg solución inyectable en jeringa precargada: Este medicamento contiene 45,91 mg de sorbitol en cada jeringa precargada equivalente a 45,91 mg/ml. **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 hipofosfatemia y de hipercalcemia (ver sección Contraindicaciones). 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. **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. 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/nios. 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. No hay datos clínicos disponibles relativos al efecto de burosumab en la fertilidad de los seres humanos. No se realizaron estudios de órganos específicos en animales con burosumab. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de burosumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer mareo tras la administración de burosumab. **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



# Ficha técnica

burosomab de 300 semanas (con un período 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥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 por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Absceso dental <sup>1</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos <sup>2</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Muy frecuentes	Mareo <sup>3</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
		Náuseas
		Diarrea
		Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción <sup>4</sup>
		Mialgia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
		Reacción en la zona de inyección <sup>4</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
		Disminución de la vitamina D <sup>5</sup>
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento del fosfato en sangre <sup>7</sup>
	Frecuencia no conocida	

<sup>1</sup>Absceso dental incluye: *absceso dental, infección dental y dolor dental*. <sup>2</sup>Tos incluye: *tos y tos productiva*. <sup>3</sup>Mareo incluye: *mareo y mareo por esfuerzo*. <sup>4</sup>Erupción incluye: *erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustulosa*. <sup>5</sup>Reacción 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, 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*. <sup>6</sup>Disminución de la vitamina D incluye: *deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de la vitamina*. <sup>7</sup>Aumento 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 por órganos del sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección dental <sup>1</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea <sup>2</sup>
	Muy frecuentes	Mareo
	Muy Frecuentes	Síndrome de piernas inquietas
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción <sup>3</sup>
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 <sup>4</sup>
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución de la vitamina D <sup>5</sup>
	Frecuentes	Aumento del fosfato en sangre <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Infección dental incluye: *absceso dental, infección dental y dolor dental*. <sup>2</sup>Cefalea incluye: *cefalea y molestias en la cabeza*. <sup>3</sup>Erupción incluye: *erupción y erupción eritematosa*. <sup>4</sup>Reacción 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, 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, hiperfosfatemia en la zona de inyección e inflamación en la zona de inyección*. <sup>5</sup>Disminución de la vitamina D incluye: *deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de vitamina D*. <sup>6</sup>Aumento 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 período de tratamiento controlado con placebo del estudio UX023CL303, la frecuencia de las reacciones en la zona de inyección fue del 12 % tanto en el grupo de tratamiento con burosomab 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 período de tratamiento controlado con placebo del estudio UX023CL303, la incidencia de las posibles reacciones de hipersensibilidad fue similar (6 %) en los pacientes adultos tratados con burosomab 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 burosomab 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 período de tratamiento controlado con placebo del estudio UX023-CL303 en el grupo de burosomab, 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 burosomab en el período de continuación de tratamiento abierto, 8 sujetos (12,1 %) del grupo placebo—burosomab 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 continua. 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 período de tratamiento controlado con placebo del estudio UX023-CL303, aproximadamente el 12 % del grupo de tratamiento con burosomab 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 burosomab en los pacientes pediátricos a los que se administró burosomab, 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 burosomab con estos hallazgos. **Pacientes adultos con XLH o con TIO:** La incidencia de pacientes que dieron positivo a anticuerpos anti- medicamento contra burosomab 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 burosomab con estos hallazgos. **Reacciones adversas en pacientes pediátricos con TIO:** No se dispone de datos en pacientes pediátricos con TIO. **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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **Sobredosis:** No hay experiencia de sobredosis de burosomab. Se ha administrado burosomab 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 burosomab y controlar la respuesta bioquímica. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** L-histidina, Dsorbitol (E 420), Polisorbato 80, L-metionina, Ácido clorhídrico al 10 % (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Período de validez:** 3 años. **CRYSVITA solución inyectable en jeringa precargada:** Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 horas a 25 °C protegido de la luz. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. **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. **Naturaleza y contenido del envase:** CRYSVITA solución inyectable en viales: Vial de vidrio transparente con tapón de caucho de butilo y una cápsula de aluminio. Tamaño de envase de un vial. CRYSVITA solución inyectable en jeringa precargada: Jeringa de vidrio transparente de tipo I con aguja de acero inoxidable acoplada. La jeringa está cerrada por un protector de aguja rígido de polipropileno y elastómero y un tapón del émbolo de caucho de bromobutilo laminado con fluoropolímero. Las diferentes concentraciones del medicamento se pueden identificar mediante un vástago del émbolo de diferente color: 10 mg (azul), 20 mg (rojo) y 30 mg (verde). Tamaño de envase de una jeringa precargada. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** CRYSVITA solución inyectable

**en viales:** Cada vial es únicamente para un solo uso. No agitar el vial antes de usar. Burosomab se debe administrar utilizando una técnica aséptica y jeringas y agujas de inyección estériles desechables. CRYSVITA solución inyectable en jeringa precargada: Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente la solución. El líquido debe ser de transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a marrón-amarillo pálido. Si la solución está turbia, presenta un cambio de color o contiene partículas, no se debe utilizar. Después de sacar la jeringa precargada de la nevera, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente durante 45 minutos antes de inyectar burosomab. Al final del prospecto se incluyen instrucciones completas para la administración subcutánea de burosomab en jeringa precargada. 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Kyowa Kirin Holdings B.V. Bloemlaan 2, 2132NP Hoofddorp, Países Bajos, +31 (0) 237200822, [info@bik-crysvita.com](mailto:info@bik-crysvita.com). **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/17/1262/001; EU/1/17/1262/002; EU/1/17/1262/003; EU/1/17/1262/004; EU/1/17/1262/005; EU/1/17/1262/006. **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. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Noviembre 2023. 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>. **PRESENTACIONES Y PVP IVA:** CRYSVITA 10 mg solución inyectable 1 vial de 1 ml; 3.481,92€. CRYSVITA 20 mg solución inyectable 1 vial de 1 ml; 6.963,84€. CRYSVITA 30 mg solución inyectable 1 vial de 1 ml; 10.445,76€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud para determinadas indicaciones. Uso Hospitalario. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA PARA MÁS INFORMACIÓN.