

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar YORVIPATH de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de YORVIPATH.

Inyección de YORVIPATH® (palopegteriparatida), para uso subcutáneo
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2024

INDICACIONES Y USO

YORVIPATH es un análogo de la hormona paratiroidea (PTH(1-34)) indicado para el tratamiento del hipoparatiroidismo en adultos. (1)

Limitaciones de uso:

- No se ha estudiado para el hipoparatiroidismo posoperatorio agudo. (1)
- El esquema de ajuste de la dosis solo se evaluó en adultos que primero alcanzaron un calcio sérico corregido por albúmina de al menos 7.8 mg/dl utilizando calcio y un tratamiento con vitamina D activo. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Use solo una inyección para alcanzar la dosis recomendada de una vez al día. (2.1)
- La dosis máxima recomendada de YORVIPATH es de 30 mcg por vía subcutánea una vez al día. (2.1)
- Individualice la dosis de YORVIPATH según el calcio sérico. (2.1)
- Consulte la Información de prescripción completa para obtener la información completa sobre la posología y la administración. (2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: pluma precargada para un solo uso en un solo paciente (3)

- pluma de 168 mcg/0.56 ml, dosis etiquetadas de 6, 9 o 12 mcg
- pluma de 294 mcg/0.98 ml, dosis etiquetadas de 15, 18 o 21 mcg
- pluma de 420 mcg/1.4 ml, dosis etiquetadas de 24, 27 o 30 mcg

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad grave a la palopegteriparatida o a cualquier componente de YORVIPATH. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Cambios inesperados en los niveles de calcio sérico relacionados con la cantidad de inyecciones diarias:** use solo una inyección diaria de YORVIPATH. El uso de dos inyecciones de YORVIPATH para lograr la dosis recomendada de una vez al día aumenta la variabilidad de la dosis total administrada. (5.1)
- Hipercalcemia e hipocalcemia graves:** han ocurrido con YORVIPATH. Mida periódicamente el calcio sérico y controle para detectar signos y síntomas de hipercalcemia e hipocalcemia. (5.2, 5.3)
- Riesgo potencial de osteosarcoma:** no se recomienda YORVIPATH en pacientes con mayor riesgo de osteosarcoma. (5.4)
- Hipotensión ortostática:** se ha informado con YORVIPATH. Controle para detectar signos y síntomas de hipotensión ortostática. (5.5)
- Toxicidad por digoxina:** el uso concomitante con digoxina puede predisponer a la toxicidad digitalica si se desarrolla hipercalcemia. Con el uso concomitante, mida con frecuencia los niveles séricos de calcio y digoxina, y controle para detectar signos y síntomas de toxicidad por digoxina. (5.6, 7.1)

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes: reacciones en el lugar de la inyección, signos y síntomas vasodilatadores, dolor de cabeza, diarrea, dolor de espalda, hipercalcemia y dolor orofaríngeo. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Ascendis Pharma al 1-844-442-7236 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Fármacos conocidos por afectar el calcio: cuando se use de forma concomitante con YORVIPATH, mida los niveles de calcio sérico con más frecuencia. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Controle a los lactantes amamantados para detectar síntomas de hipercalcemia o hipocalcemia. Considere controlar el calcio sérico en el lactante amamantado (8.2).

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA

Revisado: 08/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Descripción general de la dosificación y el control
- Análisis de laboratorio previos al inicio de YORVIPATH
- Modificación de la vitamina D activa y suplementos de calcio en el día del inicio o aumento de dosis de YORVIPATH
- Dosis recomendada, esquema de ajuste y control
- Demora, interrupción o suspensión de la dosis de YORVIPATH
- Preparación de la pluma e instrucciones de administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Riesgo de cambios inesperados en los niveles del calcio sérico relacionados con la cantidad de inyecciones diarias y la dosis total administrada
- Hipercalcemia grave
- Hipocalcemia grave
- Posible riesgo de osteosarcoma
- Hipotensión ortostática
- Riesgo de toxicidad por digoxina con el uso concomitante de compuestos digitalicos

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Fármacos afectados por el calcio sérico
- Fármacos conocidos por afectar el calcio sérico

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética
- Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
- Farmacología y toxicología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- Suministro
- Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

YORVIPATH está indicado para el tratamiento del hipoparatiroidismo en adultos.

Limitaciones de uso

- No se ha estudiado YORVIPATH para el hipoparatiroidismo posoperatorio agudo.
- El esquema de ajuste de la dosis de YORVIPATH solo se evaluó en adultos que primero alcanzaron un calcio sérico corregido por albúmina de al menos 7.8 mg/dl utilizando calcio y un tratamiento con vitamina D activo [*consulte Posología y administración (2.3, 2.4) y Estudios clínicos (14)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Descripción general de la dosificación y el control

- Use solo una inyección para alcanzar la dosis recomendada de una vez al día. El uso de dos inyecciones para alcanzar la dosis recomendada de una vez al día aumenta el riesgo de cambios inesperados en los niveles séricos de calcio, incluida hipocalcemia y hipercalcemia. [*consulte Posología y administración (2.4, 2.6) y Advertencias y precauciones (5.1)*].
- La dosis máxima recomendada es de 30 mcg por vía subcutánea una vez al día. Si no se logra una respuesta adecuada con una dosis máxima de YORVIPATH de 30 mcg, considere agregar o reiniciar la terapia con calcio y/o vitamina D activa y/o buscar otras opciones de tratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- La dosis subcutánea diaria de YORVIPATH es individualizada. La dosis inicial recomendada es de 18 mcg una vez al día y se ajusta en incrementos o disminuciones de 3 mcg con el objetivo de mantener el calcio sérico dentro del intervalo normal sin necesidad de vitamina D activa (p. ej., calcitriol) o dosis terapéuticas de calcio (calcio elemental >600 mg/día). Suplementación de calcio suficiente para cumplir con los requisitos alimenticios diarios puede ser continuado.
- Aconseje a los pacientes que controlen diariamente para detectar los signos y síntomas clínicos de hipocalcemia o hipercalcemia.
- Mida el calcio sérico de 7 a 10 días después de la primera dosis de YORVIPATH y después de cualquier cambio de dosis de YORVIPATH, vitamina D activa o suplementos de calcio, y controle para detectar signos y síntomas clínicos de hipocalcemia o hipercalcemia. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento de YORVIPATH, mida los niveles de calcio sérico como mínimo cada 4 a 6 semanas o según esté indicado para los síntomas de hipocalcemia o hipercalcemia.
- Ajuste la dosis de YORVIPATH, vitamina D activa y/o suplementos de calcio según la [Figura 1](#). Algunos pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de YORVIPATH con el tiempo para mantener el mismo efecto terapéutico [*consulte Estudios clínicos (14)*].

- Consulte las Instrucciones de uso (Instructions for Use, IFU) para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación y administración adecuadas de YORVIPATH [consulte Posología y administración (2.6)].

2.2 Análisis de laboratorio previos al inicio de YORVIPATH

- Dentro de las dos semanas previas a la primera dosis de YORVIPATH, confirme que la vitamina D sérica 25(OH) esté dentro del rango normal y que el calcio sérico corregido por albúmina sea ≥ 7.8 mg/dl.

2.3 Modificación de vitamina D activa y suplementos de calcio el día de inicio o aumento de la dosis de YORVIPATH

- El día del inicio o aumento de la dosis de YORVIPATH, ajuste la dosis de vitamina D activa y suplementos de calcio basado en el calcio sérico corregido por albúmina y la ingesta actual de vitamina D activa (Tabla 1).

Tabla 1: Ajustes de la dosis de vitamina D activa (calcitriol) y suplementos de calcio tras el inicio o el aumento de la dosis del tratamiento con YORVIPATH

Calcio sérico corregido por albúmina	Ingesta actual de vitamina D activa (calcitriol)	Ajuste de la ingesta de vitamina D activa (calcitriol)	Ajuste de los suplementos de calcio
≥ 8.3 mg/dl	>1 mcg/día	Reducir la dosis de calcitriol en ≥ 50 %	Mantener la dosis actual de calcio
≥ 8.3 mg/dl	≤ 1 mcg/día	Interrumpir la administración de calcitriol	Mantener la dosis actual de calcio
≥ 7.8 a < 8.3 mg/dl	Cualquier cantidad	Reducir la dosis de calcitriol en ≥ 50 %	Mantener la dosis actual de calcio
≥ 7.8 mg/dl	No recibe vitamina D actualmente	No corresponde	Reducir la dosis diaria de calcio por al menos 1500 mg o interrumpirla ^a si la dosis diaria de calcio actual es ≤ 1500 mg/día

^a Si se necesitan suplementos de calcio para cumplir con los requisitos dietéticos, se puede considerar continuar con los suplementos de calcio dietético en dosis elementales ≤ 600 mg/día en lugar de suspender el calcio por completo.

2.4 Dosis recomendada, esquema de ajuste y control

- La dosis inicial recomendada de YORVIPATH es de 18 mcg una vez al día. Los ajustes de la dosis deben realizarse en incrementos o disminuciones de 3 mcg. No aumente la dosis de YORVIPATH con una frecuencia mayor a cada 7 días. No disminuya la dosis de YORVIPATH con una frecuencia mayor a cada 3 días.
- El intervalo de dosificación recomendado de YORVIPATH es de 6 a 30 mcg una vez al día.
- Mida el calcio sérico de 7 a 10 días después de la primera dosis y cualquier cambio de dosis de YORVIPATH, vitamina D activa o suplementos de calcio, y controle para detectar síntomas de hipocalcemia o hipercalcemia. Ajuste la dosis de YORVIPATH, vitamina D activa y/o suplementos de calcio según la Figura 1.

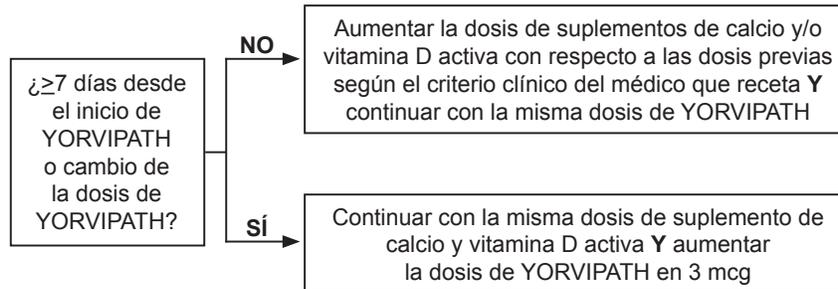
- La dosis de mantenimiento es individualizada y debe ser la dosis de YORVIPATH que alcance el calcio sérico dentro del rango normal, sin necesidad de vitamina D activa o dosis terapéuticas de calcio. Se puede continuar con la suplementación de calcio suficiente para cubrir los requerimientos dietéticos diarios. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, controle para detectar signos y síntomas clínicos de hipocalcemia o hipercalcemia y mida los niveles de calcio sérico según lo indicado y, como mínimo, cada 4 a 6 semanas, ya que algunos pacientes pueden requerir un ajuste adicional de la dosis. Si los niveles de calcio permanecen bajos con la dosis máxima recomendada de 30 mcg una vez al día, considere agregar o reiniciar la terapia con calcio y/o vitamina D activa y/o buscar otro tratamiento.

Recomendaciones de ajuste para el calcio sérico corregido por albúmina menor a 12 mg/dl

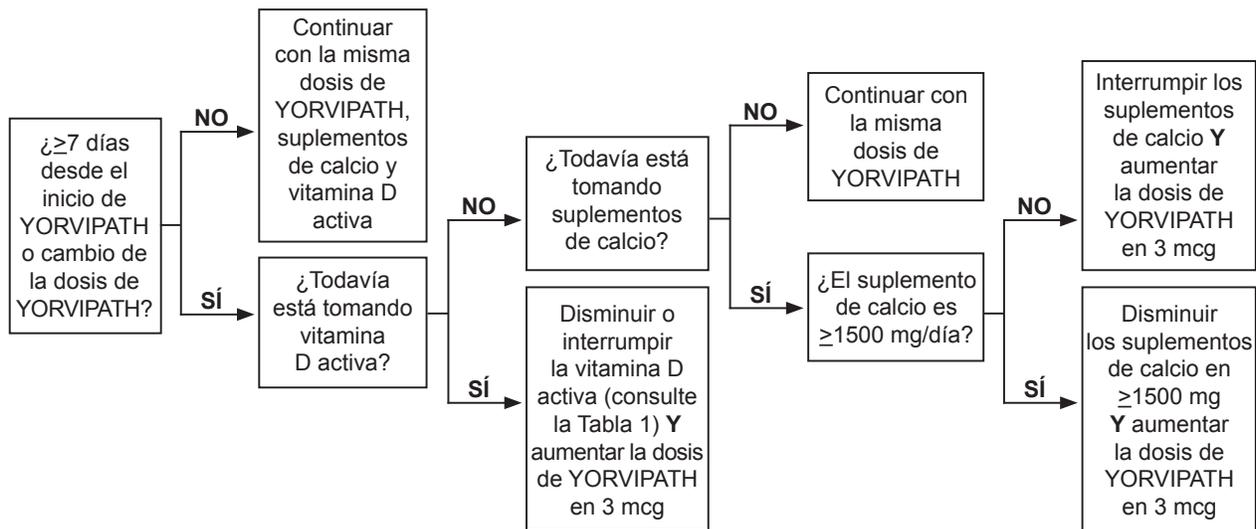
La [Figura 1](#) muestra las recomendaciones de ajuste de la dosis para YORVIPATH, vitamina D activa, y calcio en adultos con rangos específicos de calcio sérico corregidos por albúmina menores o igual a 12 mg/dl. La dosis máxima recomendada de YORVIPATH es 30 mcg una vez al día [*consulte Posología y administración (2.1)*].

Figura 1: Ajuste de YORVIPATH, vitamina D activa y suplementos de calcio

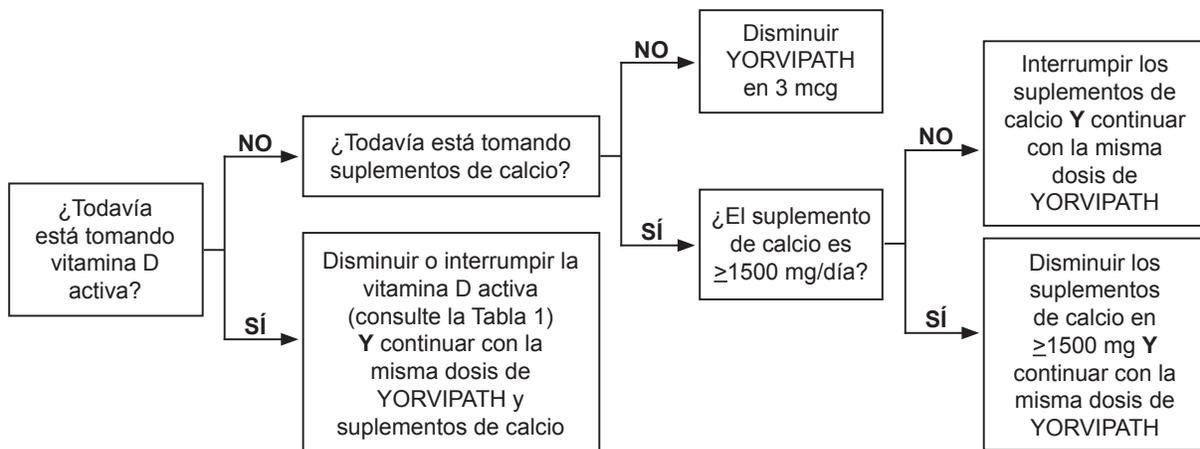
Calcio sérico corregido por albúmina <8.3 mg/dl:



Calcio sérico corregido por albúmina de 8.3 a 10.6 mg/dl:



Calcio sérico corregido por albúmina 10.7 a 11.9 mg/dl:



Recomendaciones de ajuste para el calcio sérico corregido por albúmina de 12 mg/dl o más

Suspenda la administración de YORVIPATH durante 2 a 3 días y luego vuelva a controlar el calcio sérico. Si el calcio sérico corregido por albúmina se mantiene ≥ 12 mg/dl, suspenda YORVIPATH por 2 a 3 días adicionales y luego vuelva a controlar el calcio sérico. Una vez que el calcio sérico corregido por albúmina sea < 12 mg/dl, reanude el ajuste de YORVIPATH, vitamina D activa y los suplementos de calcio según la sección correspondiente de la [Figura 1](#) usando el valor de calcio sérico más reciente.

2.5 Demora, interrupción o suspensión de la dosis de YORVIPATH

Tome YORVIPATH lo antes posible si se omite una dosis por menos de 12 horas. Omita la dosis olvidada si ha pasado más de 12 horas desde que se olvidó de tomarla. Tome la siguiente dosis según lo programado.

Si el tratamiento con YORVIPATH se demora o interrumpe durante 3 días o más, evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipocalcemia y considere la medición del calcio sérico. Si está indicado, reanude el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D activa o aumente la dosis de estos. Reanude YORVIPATH en la dosis prescrita previamente lo antes posible después de una interrupción y luego mida el calcio sérico dentro de los 7 a 10 días y ajuste las dosis de YORVIPATH, vitamina D activa y/o los suplementos de calcio según la [Figura 1](#) [*consulte Posología y administración (2.4)*].

2.6 Preparación de la pluma e instrucciones de administración

Los pacientes y cuidadores que administrarán YORVIPATH deben recibir la capacitación adecuada por parte de un profesional médico antes del primer uso.

Siga las Instrucciones de uso para administrar YORVIPATH con pluma y aguja:

- YORVIPATH debe refrigerarse a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta el primer uso.
- Se debe inspeccionar visualmente YORVIPATH para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. YORVIPATH es una solución transparente e incolora. No la use si aparecen partículas sólidas o si la solución está turbia o coloreada.
- Cuando utilice una pluma por primera vez, pruebe el flujo de la pluma.
- Coloque la aguja directamente en la pluma y luego enrosque la aguja en la pluma hasta que quede segura.
- Administre YORVIPATH por vía subcutánea en el abdomen o la parte delantera del muslo. Rote el lugar de la inyección diariamente.
- YORVIPATH debe administrarse inicialmente cuando el paciente pueda sentarse o recostarse debido al potencial de hipotensión ortostática [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución transparente e incolora en plumas precargadas para un solo uso en tres presentaciones

La [Tabla 2](#) muestra las presentaciones de la pluma precargada de YORVIPATH, las concentraciones, las dosis etiquetadas y los rangos de dosis administrables.

Tabla 2: Presentaciones de la pluma precargada de YORVIPATH, concentraciones, dosis etiquetadas y rangos de dosis administrables

Tipo de pluma y concentración	Dosis etiquetada (mcg)	Rango de dosis administrable* (Mínimo – Máximo) (mcg)
Pluma precargada con botón pulsador azul (168 mcg/0.56 ml)	6	4.5 - 7.5
	9	7.5 - 10.5
	12	10.5 - 13.5
Pluma precargada con botón pulsador anaranjado (294 mcg/0.98 ml)	15	13.1 - 16.5
	18	16.1 - 19.5
	21	19.1 - 22.5
Pluma precargada con botón pulsador borgoña (420 mcg/1.4 ml)	24	21.6 - 25.5
	27	24.6 - 28.5
	30	27.6 - 31.5

* Rango de dosis administrable en cada configuración de dosis etiquetada según el rendimiento de la pluma precargada. Utilice únicamente la dosis etiquetada para el ajuste (consulte la [Figura 1](#)).

4 CONTRAINDICACIONES

YORVIPATH está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a palopepteriparatida o a cualquiera de sus excipientes. Se han observado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema y urticaria, con análogos de la hormona paratiroidea (PTH).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de cambios inesperados en los niveles de calcio sérico relacionados con la cantidad de inyecciones diarias

Use solo una inyección de YORVIPATH para alcanzar la dosis recomendada de una vez al día. El uso de dos inyecciones de YORVIPATH para alcanzar la dosis diaria recomendada aumenta la variabilidad de la dosis administrada total, lo que puede causar cambios inesperados en los niveles de calcio sérico, incluidas la hipercalcemia y la hipocalcemia [*consulte Posología y administración (2.1) y Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*].

5.2 Hipercalcemia grave

Se han informado eventos graves de hipercalcemia que requirieron hospitalización con YORVIPATH. El riesgo es mayor al iniciar o aumentar la dosis de YORVIPATH, pero puede ocurrir en cualquier momento. Mida el calcio sérico entre 7 y 10 días después de cualquier cambio de dosis o si hay signos o síntomas de hipercalcemia, y como mínimo cada 4 a 6 semanas una vez alcanzada la dosis de mantenimiento. Trate la hipercalcemia si es necesario. Si el calcio sérico corregido por albúmina es superior a 12 mg/dl, no administre YORVIPATH durante al menos 2 a 3 días [*consulte Posología y administración (2.4)*]. En el caso de la hipercalcemia menos grave, ajuste la dosis de YORVIPATH, vitamina D activa y/o suplementos de calcio [*consulte Posología y administración (2), Reacciones adversas (6.1)*].

5.3 Hipocalcemia grave

Se han observado eventos graves de hipocalcemia con productos de la PTH, incluido YORVIPATH. El riesgo es mayor cuando se interrumpe abruptamente el tratamiento con YORVIPATH, pero puede ocurrir en cualquier momento, incluso en pacientes que han estado tomando dosis estables de YORVIPATH. Mida el calcio sérico entre 7 y 10 días después de cualquier cambio de dosis o si hay signos o síntomas de hipocalcemia y, como mínimo, cada 4 a 6 semanas una vez que alcanzada la dosis de mantenimiento. Trate la hipocalcemia si es necesario y ajuste la dosis de YORVIPATH, vitamina D activa y/o suplementos de calcio si se produce hipocalcemia [*consulte Posología y administración (2.4)*].

5.4 Posible riesgo de osteosarcoma

YORVIPATH es un análogo de la PTH. Se ha informado de una mayor incidencia de osteosarcoma (un tumor óseo maligno) en ratas macho y hembra tratadas con análogos de PTH, incluida la teriparatida. La aparición de osteosarcoma en ratas depende de la dosis de teriparatida o PTH y de la duración del tratamiento. Se ha informado de osteosarcoma en pacientes tratados con teriparatida en el contexto posterior a la comercialización; sin embargo, no se ha observado un mayor riesgo de osteosarcoma en estudios observacionales en humanos. Hay datos limitados que evalúan el riesgo de osteosarcoma después de 2 años de uso de teriparatida.

No se recomienda el uso de YORVIPATH en pacientes que tienen un mayor riesgo de osteosarcoma, como los pacientes con:

- Epífisis abiertas. YORVIPATH no está aprobado en pacientes pediátricos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].
- Enfermedades óseas metabólicas distintas del hipoparatiroidismo, incluida la enfermedad ósea de Paget.
- Elevaciones inexplicables de la fosfatasa alcalina.
- Metástasis óseas o antecedentes de neoplasias malignas esqueléticas.
- Antecedentes de radioterapia de haz externo o radioterapia con implante que afecten el esqueleto.
- Trastornos hereditarios que predisponen al osteosarcoma.

Indique a los pacientes que informen de inmediato los síntomas clínicos (p. ej., dolor localizado persistente) y signos (p. ej., masa de tejido blando sensible a la palpación) que podrían ser congruentes con el osteosarcoma.

5.5 Hipotensión ortostática

Se ha informado hipotensión ortostática con YORVIPATH. Los signos y síntomas asociados pueden incluir disminución de la presión arterial, mareos (incluidos mareos posturales), palpitaciones, taquicardia, presíncope o síncope. Estos síntomas se pueden controlar tomando la dosis antes de acostarse, mientras se está reclinado. YORVIPATH debe administrarse inicialmente cuando el paciente pueda sentarse o acostarse debido al potencial de hipotensión ortostática.

5.6 Riesgo de toxicidad por digoxina con el uso concomitante de compuestos digitálicos

YORVIPATH aumenta el calcio sérico y, por lo tanto, el uso concomitante con digoxina (que tiene un índice terapéutico estrecho) puede predisponer a los pacientes a la toxicidad digitálica si se desarrolla hipercalcemia. La eficacia de la digoxina puede reducirse si hay hipocalcemia. Cuando se usa YORVIPATH en forma concomitante con digoxina, mida el calcio sérico y los niveles de digoxina de forma rutinaria, y controle para detectar signos y síntomas de toxicidad por digoxina. Consulte la información de prescripción de digoxina para ajustes de la dosis, si es necesario [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otra parte de la etiqueta:

- Riesgo de cambios inesperados en los niveles de calcio sérico relacionados con la cantidad de inyecciones diarias [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Hipercalcemia grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Hipocalcemia grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Posible riesgo de osteosarcoma [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Hipotensión ortostática [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Riesgo de toxicidad por digoxina con el uso concomitante de compuestos digitálicos [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El ensayo de fase 3 incluyó 82 sujetos con hipoparatiroidismo una duración media del tratamiento con YORVIPATH de 182 días (estudio 1) [*consulte Estudios clínicos (14)*].

Las reacciones adversas asociadas con YORVIPATH en el estudio 1 durante el período ciego de 26 semanas (incidencia $\geq 5\%$ y que ocurren con una frecuencia $\geq 2\%$ mayor que con el placebo) se muestran en la [Tabla 3](#).

Tabla 3: Reacciones adversas en ≥ 5 % de los sujetos con hipoparatiroidismo tratados con YORVIPATH y con una frecuencia ≥ 2 % más alta en comparación con el placebo en el estudio 1

Reacciones adversas	YORVIPATH N = 61 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	24 (39)	1 (5)
Signos y síntomas vasodilatadores ^b	17 (28)	0
Dolor de cabeza	13 (21)	2 (10)
Diarrea	6 (10)	1 (5)
Dolor de espalda ^c	5 (8)	0
Hipercalcemia	5 (8)	0
Dolor bucofaringeo	4 (7)	0

^a Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen los términos preferidos hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, y reacción en el sitio de inyección.

^b Los signos y síntomas vasodilatadores incluyen los términos preferidos disminución de la presión arterial ortostática, mareos, mareos posturales, hipotensión ortostática, palpitaciones, síndrome de taquicardia postural ortostática, presíncope, síncope y vértigo.

^c El dolor de espalda incluye los términos preferidos dolor de espalda, dolor lumbar y dolor vertebral.

Abreviaturas: N = cantidad total de sujetos en el grupo de tratamiento; n = cantidad de sujetos con la reacción adversa; % = porcentaje de sujetos con la reacción adversa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipercalcemia

La [Tabla 4](#) resume la cantidad de sujetos que tuvieron al menos una medición de calcio sérico mayor que el límite superior del rango de referencia en una visita posterior al inicio en el Estudio 1. La incidencia de hipercalcemia fue mayor en sujetos tratados con YORVIPATH.

Se informó hipercalcemia sintomática en 8 % de los sujetos tratados con YORVIPATH, y todos ocurrieron dentro de los primeros 3 meses después del inicio de YORVIPATH.

Tabla 4: Incidencia de calcio sérico elevado corregido por albúmina (>10.6 mg/dl o >12 mg/dl) después del inicio en sujetos con hipoparatiroidismo tratado con YORVIPATH o placebo en el estudio 1

	YORVIPATH N = 61	Placebo N = 21
Calcio sérico corregido por albúmina >10.6 mg/dl, n (%) ^a	33 (54.1)	2 (9.5)
Calcio sérico corregido por albúmina >12 mg/dl, n (%)	8 (13.1)	0

^a Los sujetos que cumplen el criterio de calcio sérico corregido por albúmina >10.6 mg/dl incluyen sujetos que cumplen el criterio de calcio sérico corregido por albúmina >12 mg/dl.

Abreviaturas: N = cantidad total de sujetos en el brazo de tratamiento; n = cantidad de sujetos que cumplieron con los criterios.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos afectados por el calcio sérico

Digoxina

YORVIPATH aumenta el calcio sérico y, por lo tanto, el uso concomitante con digoxina (que tiene un índice terapéutico estrecho) puede predisponer a los pacientes a la toxicidad digitálica si se desarrolla hipercalcemia. La eficacia de la digoxina puede reducirse si hay hipocalcemia. Cuando se usa YORVIPATH en forma concomitante con digoxina, mida el calcio sérico y los niveles de digoxina, y controle para detectar signos y síntomas de toxicidad por digoxina. Puede ser necesario ajustar la dosis de digoxina y/o YORVIPATH.

7.2 Fármacos conocidos por afectar el calcio sérico

Los fármacos que afectan el calcio sérico pueden alterar la respuesta terapéutica a YORVIPATH. Mida el calcio sérico con más frecuencia cuando se usa YORVIPATH de forma concomitante con estos fármacos, en particular después de que se inician, interrumpen o ajustan a la dosis.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles provenientes de informes de embarazos en ensayos clínicos desde el desarrollo de fármacos son insuficientes para identificar un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos de enfermedad asociados a la hipocalcemia durante el embarazo para la madre y el feto (*consulte Consideraciones clínicas*). En estudios de reproducción animal, la administración de palopegteriparatida a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no produjo efectos adversos significativos hasta dosis 16 y 13 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD), basada en la exposición a PTH(1-34) y al metabolito activo PTH(1-33) por área bajo la curva (AUC)(*ver Datos*).

Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Si se administra YORVIPATH durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras recibe YORVIPATH, los proveedores de atención médica deben informar la exposición a YORVIPATH llamando al 1-844-442-7236.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado con la enfermedad

La hipocalcemia materna puede provocar una mayor tasa de abortos espontáneos, trabajo de parto prematuro y disfuncional, y posiblemente preeclampsia. Los bebés nacidos de madres con hipocalcemia pueden tener hiperparatiroidismo fetal y neonatal asociado, que puede causar desmineralización esquelética fetal y neonatal, reabsorción ósea subperióstica, osteítis fibrosa quística y convulsiones neonatales. Los bebés nacidos de madres con hipocalcemia deben ser controlados para detectar signos de hipocalcemia o hipercalcemia, incluyendo irritabilidad neuromuscular (p. ej., sacudidas miotónicas, convulsiones), apnea, cianosis y arritmias cardíacas.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas, se administró palopegteriparatida por vía subcutánea durante el período de organogénesis (días de gestación (DG) 6 a 17) en dosis de 2, 8 y 30 mcg/kg/día. En ratas preñadas, no hubo evidencia de letalidad embrionaria, fetotoxicidad o malformaciones fetales hasta la dosis más alta probada, correspondiente a 16 veces la MRHD, según la exposición a PTH(1-34) y al metabolito activo PTH(1-33) por AUC.

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos, se administró palopegteriparatida por vía subcutánea a conejas preñadas durante el período de organogénesis (GD 7 a 19) en dosis de 1, 3 y 6 mcg/kg/día. No hubo evidencia de letalidad embrionaria, fetotoxicidad o malformaciones fetales relacionadas con palopegteriparatida en ningún nivel de dosis de hasta 13 veces la MRHD, según la exposición a PTH(1-34) por AUC.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre la presencia de palopegteriparatida o su metabolito en la leche humana o animal, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los bebés amamantados por mujeres tratadas con YORVIPATH deben ser controlados para detectar signos y síntomas de hipercalcemia o hipocalcemia. Se debe considerar el control del calcio sérico en el lactante.

Se deben considerar los beneficios para la salud y para el desarrollo de la lactancia, junto con la necesidad clínica de YORVIPATH que tenga la madre, y los posibles efectos adversos de YORVIPATH en el lactante o a raíz de la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de YORVIPATH en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En el estudio 1, 8 de 61 (13 %) sujetos tratados con YORVIPATH tenían 65 años o más, en comparación con 2 de 21 (10 %) sujetos del grupo placebo. Los estudios clínicos de YORVIPATH no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos adultos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtración glomerular estimada ≥ 15 ml/min/1.73 m²).

En un estudio específico sobre insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada de 15 a 30 ml/min/1.73 m²) no tuvieron diferencias clínicamente significativas en la PTH total en comparación con los sujetos con función renal normal tras el tratamiento con YORVIPATH [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

10 SOBREDOSIS

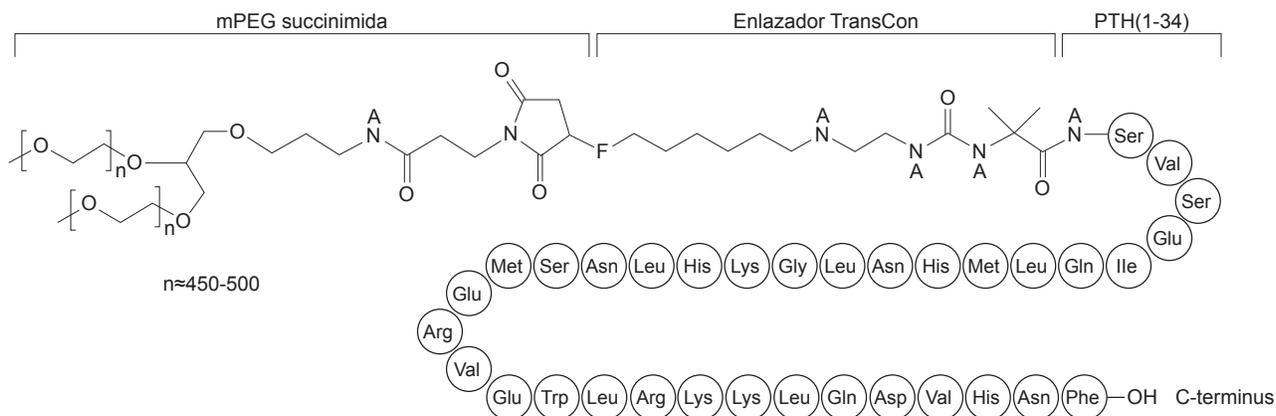
La sobredosis accidental de YORVIPATH puede causar hipercalcemia que puede ser grave y requerir intervención médica. Un sujeto del estudio 1 recibió accidentalmente alrededor de 3 veces la dosis prescrita de YORVIPATH durante más de 7 días consecutivos y desarrolló calcio sérico corregido por albúmina de hasta 16.1 mg/dl, lo que requirió hospitalización.

11 DESCRIPCIÓN

YORVIPATH (inyección de palopegteriparatida) es un análogo de la hormona paratiroidea (PTH(1-34)). La palopegteriparatida es un profármaco de teriparatida (PTH(1-34)) que consiste en PTH(1-34) conjugada transitoriamente a un portador inerte a través de un enlazador patentado, TransCon Linker. La PTH(1-34) es idéntica a los 34 aminoácidos N-terminales (la región biológicamente activa) de la hormona paratiroidea humana de 84 aminoácidos. El portador es una fracción de metoxipolietilenglicol (mPEG) ramificada de 40 kDa (2×20 kDa). El peso molecular promedio de palopegteriparatida es de aproximadamente 47.4 kDa.

La estructura de la sustancia activa palopegteriparatida se muestra en la [Figura 2](#). La fórmula molecular teórica es $C_{209}H_{340}N_{60}O_{59}S_3 + 2 \times (C_2H_4O)_n$, donde n está entre aproximadamente 450 y 500.

Figura 2: Estructura de la palopegteriparatida



YORVIPATH es una solución estéril, transparente e incolora en un cartucho de vidrio que viene pre-ensamblado en una pluma precargada para uso de un solo paciente para administración subcutánea. La pluma precargada se envasa junto con agujas de seguridad para administrar 14 dosis de YORVIPATH. YORVIPATH está disponible en tres presentaciones que contienen 0.56 ml, 0.98 ml, o 1.4 ml de solución de YORVIPATH, y cada presentación en pluma puede administrar una de tres dosis distintas durante 14 días de terapia.

Cada ml de solución de YORVIPATH contiene 3456 mcg de palopegteriparatida, equivalente a 300 mcg de teriparatida (PTH(1-34)) y los siguientes ingredientes inactivos: 41.7 mg manitol, 2.5 mg de metacresol, 0.13 mg de hidróxido de sodio, 1.18 mg de ácido succínico y agua para inyección. YORVIPATH tiene un pH de 3.7 a 4.3.

Cada pluma de 0.56 ml contiene 168 mcg de teriparatida equivalente a 1935 mcg de palopegteriparatida.

Cada pluma de 0.98 ml contiene 294 mcg de teriparatida equivalente a 3387 mcg de palopegteriparatida.

Cada pluma de 1.4 ml contiene 420 mcg de teriparatida equivalente a 4838 mcg de palopegteriparatida.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

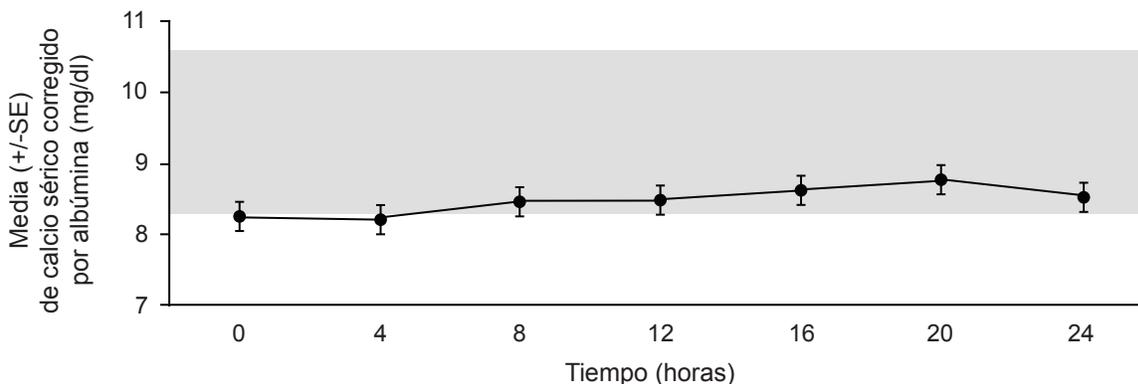
En condiciones fisiológicas, la palopegteriparatida libera PTH(1-34) para mantener una exposición sistémica continua. La PTH endógena mantiene el calcio extracelular y la homeostasis del fosfato al aumentar el calcio sérico y disminuir el fosfato sérico. Estos efectos están mediados por la estimulación del recambio óseo para movilizar el calcio y el fosfato del hueso, lo que promueve la reabsorción renal de calcio y la excreción de fosfato, y facilitando la síntesis activa de vitamina D, lo que, a su vez, aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato. De manera similar a la PTH endógena, la PTH (1-34) liberada de la palopegteriparatida ejerce estos efectos a través de su principal receptor, el receptor de la hormona paratiroidea tipo 1 (PTH1R), que se expresa considerablemente en osteoblastos, osteocitos, células túbulos renales y en varios otros tejidos.

12.2 Farmacodinámica

Las concentraciones séricas de PTH(1-34) y de calcio sérico aumentaron de manera relacionada con la dosis cuando se administró YORVIPATH a voluntarios sanos. No se ha establecido la relación exposición-respuesta en sujetos con hipoparatiroidismo.

En la [Figura 3](#) se presenta el perfil medio de la concentración-tiempo en estado estacionario de las concentraciones de calcio sérico corregidas por albúmina durante 24 horas después de la administración de YORVIPATH.

Figura 3: Concentraciones medias de calcio sérico corregidas por albúmina en estado estacionario tras la administración subcutánea de YORVIPATH* en sujetos con hipoparatiroidismo



El rango normal para el calcio sérico corregido por albúmina es de 8.3 a 10.6 mg/dl.

* Dosis media (rango): 22.3 (12-33) mcg/día, n = 7.

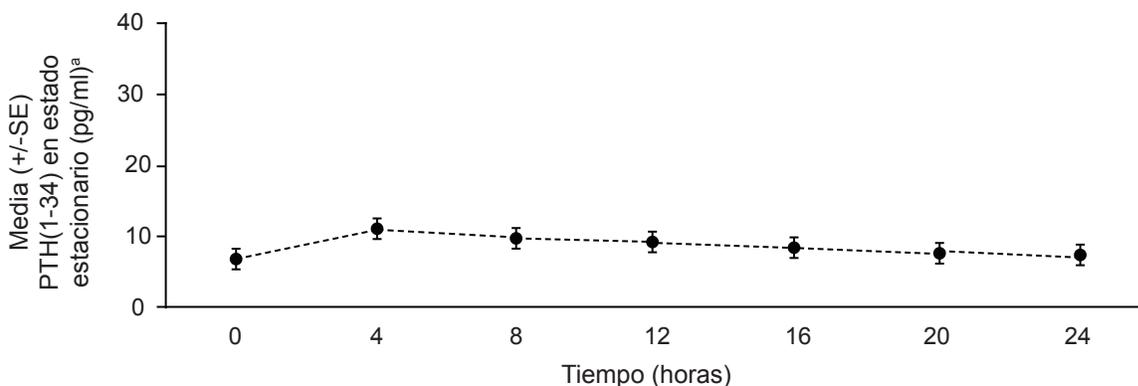
12.3 Farmacocinética

YORVIPATH es un profármaco que libera PTH(1-34) a través de la autoescisión del enlazador TransCon.

La $C_{máx.}$ y el AUC de la PTH aumentaron proporcionalmente en un rango de dosis de YORVIPATH de 12 a 24 mcg/día. La PTH en estado estacionario se alcanza después de la administración de YORVIPATH durante 7 días.

En la [Figura 4](#) se presenta el perfil medio de concentración-tiempo en estado estacionario de PTH(1-34) durante 24 horas después de la administración de YORVIPATH. En estado estacionario, la administración de YORVIPATH resultó en una exposición continua a la PTH liberada durante las 24 horas del período de administración de la dosis.

Figura 4: PTH(1-34) media en estado estacionario tras la administración subcutánea de YORVIPATH* en sujetos con hipoparatiroidismo



* Dosis media (rango): 22.3 (12-33) mcg/día, n = 7.

^a Las concentraciones de PTH(1-34) incluyen PTH(1-34) y el metabolito activo PTH(1-33).

Absorción

La mediana (rango) de tiempo para alcanzar las concentraciones máximas ($T_{m\acute{a}x.}$) de PTH es 4 (4 a 8) horas.

Distribución

El volumen de distribución aparente estimado (CV %) de palopegteriparatida es 4.8 (50) l. Se espera un patrón de distribución similar al observado para la PTH endógena para la PTH liberada de palopegteriparatida.

Eliminación

La semivida aparente de la PTH liberada de palopegteriparatida es de aproximadamente 60 horas. La depuración estimada (CV %) de palopegteriparatida en estado estable es 0.58 (52) l/día.

Metabolismo

La PTH liberada incluye PTH(1-34) y el metabolito activo PTH(1-33). PTH(1-33) y la PTH (1-34) tienen una afinidad y activación comparables de la PTH1R.

Poblaciones específicas

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la palopegteriparatida según la edad, el sexo o el peso corporal. Los datos de raza y origen étnico no mostraron ninguna tendencia que indicara diferencias, pero los datos disponibles son demasiado limitados para llegar a conclusiones definitivas.

Pacientes con insuficiencia renal

Un estudio dedicado a la insuficiencia renal mostró que la insuficiencia renal leve, moderada y grave no tuvieron un impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica de la PTH total después de una única dosis subcutánea de 50 mcg de palopegteriparatida. No se realizaron estudios en sujetos con hipoparatiroidismo que tienen insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio dedicado a la insuficiencia hepática. No se espera que la insuficiencia hepática leve o moderada tenga un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de palopegteriparatida.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra el fármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármacos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármacos en otros estudios, incluidos los de YORVIPATH u otros productos de teriparatida.

La duración media de la exposición a YORVIPATH en estudios clínicos fue de 850 días. De los pacientes con evaluaciones posteriores al inicio, el 0.7 % (1 de 139 pacientes tratados con YORVIPATH) tuvo anticuerpos no neutralizantes contra la PTH y el 5 % (7 de 139 de pacientes tratados con YORVIPATH) tuvieron valores bajos de anticuerpos emergentes del tratamiento contra el PEG. Tres de los 139 pacientes tratados con YORVIPATH (2.2 %) tenían anticuerpos PEG preexistentes que tuvieron un impacto transitorio en la farmacocinética de la palopegteriparatida y el calcio sérico; sin embargo, la efectividad terapéutica se mantuvo mediante el ajuste de la dosis de YORVIPATH usando el algoritmo de ajuste de dosis del ensayo.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la palopegteriparatida.

La palopegteriparatida no fue genotóxica en un ensayo de mutación inversa bacteriana in vitro (prueba de Ames), un ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro y un ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata in vivo.

En estudios de fertilidad, se administró palopegteriparatida mediante inyección subcutánea a dosis de 2, 6 y 20 mcg/kg/día. La palopegteriparatida no alteró la fertilidad en ratas machos y hembras hasta la dosis más alta evaluada, que es 7 y 11 veces la MRHD, respectivamente, en función de la exposición a la PTH(1-34) y al metabolito activo PTH(1-33) por AUC.

13.2 Farmacología y toxicología en animales

En un estudio de 26 semanas en ratas, la administración subcutánea diaria de palopegteriparatide causó desequilibrios en el recambio óseo en ratas euparatiroides sanas. Los efectos óseos tendieron hacia un efecto catabólico neto (resorción ósea) como lo demuestra una disminución en el volumen óseo trabecular tibial proximal y el contenido mineral óseo (BMC) en ambos sexos tratados con la dosis baja de 5 mcg/kg/día (5 veces la MRHD, basada en la exposición a PTH(1-34) y metabolito activo PTH(1-33) por AUC) y en hembras tratadas con 10 mcg/kg/día (9 veces la MRHD, basada en la exposición a PTH(1-34) y PTH(1-33) por AUC). Se observó un efecto óseo anabólico (formación ósea) neto que incluía aumentos histológicos en el hueso en varios sitios esqueléticos acompañados de una mayor celularidad de los osteoblastos y aumentos del volumen óseo trabecular de la tibia proximal y del BMC en los machos tratados con 10 mcg/kg/día (10 veces la MRHD, según la exposición a PTH(1-34) y PTH(1-33) por AUC) y en ambos sexos tratados con la dosis alta de 20 mcg/kg/día (19 veces la MRHD, según la exposición a PTH(1-34) y PTH(1-33) por AUC). En un estudio de 4 semanas en ratas hembras hipoparatiroides, la administración subcutánea diaria de palopegteriparatida a 5 y 10 mcg/kg/día (5 a 9 veces la MRHD, según la exposición a PTH(1-34) y PTH(1-33) por AUC) resultó en un efecto catabólico neto óseo ya que la resorción ósea (p. ej., alto nivel urinario de telopéptido C de colágeno tipo 1, disminución del volumen óseo trabecular tibial, aumento de la superficie de los osteoclastos y superficie erosionada endocortical) pareció superar la formación ósea.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo

La eficacia y seguridad de YORVIPATH en adultos con hipoparatiroidismo se evaluaron en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas. (Estudio 1 [NCT04701203]).

El estudio 1 se realizó en 82 sujetos con hipoparatiroidismo. Antes de la aleatorización, todos los sujetos se sometieron a un período de selección de aproximadamente 4 semanas en el que se ajustaron los suplementos de calcio y vitamina D activa para lograr una concentración de calcio sérico corregida por albúmina entre 7.8 y 10.6 mg/dl, una concentración de magnesio ≥ 1.3 mg/dl y por debajo del límite superior del rango de referencia, y una concentración de 25(OH) vitamina D entre 20 y 80 ng/ml. Durante el período doble ciego, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a YORVIPATH (N = 61) o placebo (N = 21), a una dosis inicial de 18 mcg/día, coadministrada con terapia convencional (calcio y vitamina D activa). La aleatorización se estratificó por etiología de hipoparatiroidismo (posquirúrgico frente a todas las demás causas). Posteriormente, se ajustaron el fármaco del estudio y la terapia convencional según los niveles de calcio sérico corregidos por albúmina [*consulte Posología y administración (2.3, 2.4)*].

La media de edad al momento de la inscripción fue 49 años (rango: 19 a 78 años), el 78 % eran mujeres, y el 93 % eran caucásicas. El ochenta y cinco por ciento (85 %) de los sujetos tenían hipoparatiroidismo adquirido a partir de una cirugía de cuello. De los sujetos con otras etiologías de hipoparatiroidismo, 7 (8.5 %) sujetos tenían enfermedad idiopática, 2 tenían síndrome poliglandular tipo 1 (APS-1), 1 tenía hipocalcemia autosómica dominante tipo 1 (ADH1, mutación del CaSR), 1 tenía síndrome de DiGeorge y 1 tuvo hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y displasia renal (HDR) (mutación GATA3). Al inicio, la media de duración del hipoparatiroidismo fue de 8.5 años (rango de 1 a 56 años). La media inicial del calcio sérico corregido por albúmina fue 8.8 mg/dl y 8.6 mg/dl y la media de calcio urinario de 24 horas fue de 392 mg/día y 329 mg/día para YORVIPATH y placebo, respectivamente. La dosis media inicial de calcio elemental fue de 1839 mg/día, y las dosis medias iniciales de vitamina D activa fueron de 0.75 mcg/día en sujetos tratados con calcitriol (n = 70) y 2.3 mcg/día en sujetos tratados con alfacalcidol (n = 12).

Evaluación y resultados de eficacia

La eficacia se evaluó en función de la proporción de sujetos que alcanzaron todos lo siguiente en la semana 26:

- Calcio sérico corregido por albúmina en el rango normal (8.3 a 10.6 mg/dl).
- Independencia de la terapia convencional (definida como aquella que no requiere vitamina D activa y ≤ 600 mg/día de suplementos de calcio, incluida la ausencia de uso de dosis pro re nata [PRN]) desde la semana 22.
- Ningún aumento en la dosis del fármaco del estudio desde la semana 22.
- No hay datos faltantes sobre la vitamina D activa y el calcio desde la semana 22.
- Dosis del fármaco del estudio de 30 mcg o menos una vez al día durante el período de tratamiento de 26 semanas

En el grupo de YORVIPATH, el 68.9 % (42/61) de los sujetos cumplió con el criterio de valoración de eficacia en la semana 26, en comparación con el 4.8 % (1/21) de los sujetos en el grupo de placebo. La diferencia de tratamiento fue del 64.2 % (intervalo de confianza del 95 %: 49.5 %, 78.8 %) ([Tabla 5](#)).

Tabla 5: Eficacia en la semana 26 en adultos con hipoparatiroidismo en el estudio 1

	YORVIPATH N = 61	Placebo N = 21	Diferencia en la tasa de respuesta (IC del 95 %)
Respuesta global en la semana 26	42 (68.9 %)	1 (4.8 %)	64.2 % (49.5 %, 78.8 %)
Respuesta para cada componente			
Calcio sérico normal corregido por albúmina ^a	49 (80.3 %)	10 (47.6 %)	32.7 % (9.2 %, 56.3 %)
Independencia de la vitamina D activa ^b	58 (95.1 %)	5 (23.8 %)	71.3 % (52.5 %, 90.2 %)
Independencia de la dosis terapéutica de calcio ^c	53 (86.9 %)	1 (4.8 %)	82.2 % (70.0 %, 94.4 %)
Sin aumento en la dosis del fármaco del estudio desde la semana 22 ^d	57 (93.4 %)	12 (57.1 %)	36.4 % (14.2 %, 58.5 %)
Dosis del fármaco del estudio ≤30 mcg/día hasta la semana 26 ^e	56 (91.8 %)	NC	NC

^a El rango normal para el calcio sérico corregido por albúmina fue de 8.3 a 10.6 mg/dl.

^b Sin dosis diarias fijas de vitamina D activa, sin dosis PRN y sin datos faltantes de vitamina D activa dentro de las 4 semanas previas a la visita de la semana 26.

^c Dosis diaria promedio de calcio elemental ≤600 mg, sin dosis PRN y sin datos faltantes de calcio dentro de las 4 semanas previas a la visita de la semana 26.

^d Sin aumento en la dosis del fármaco del estudio dentro de las 4 semanas previas a la visita de la semana 26.

^e Los sujetos que recibieron más de 30 mcg/día en cualquier punto temporal durante el período de tratamiento de 26 semanas no fueron considerados como respondedores para el criterio de valoración de eficacia.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NC: no corresponde; PRN: pro re nata.

La proporción de sujetos aleatorizados a YORVIPATH que cumplieron con el criterio de valoración de eficacia disminuyó con el tiempo de la siguiente manera: 68.9 % (42/61) en la semana 26 y 39.3 % (24/61) en la semana 52 y la semana 78 durante el período de extensión abierto. Teniendo en cuenta el aumento de la dosis, la proporción de sujetos que pudieron mantener la normocalcemia y la independencia de la vitamina D activa y de la dosis terapéutica de calcio fue del 64 % (39/61) en la semana 52 y del 66 % (40/61) en la semana 78.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

YORVIPATH está disponible en un inyector-pluma precargado y desechable de 14 dosis (Tabla 6). Cada pluma contiene una solución transparente e incolora de 3456 mcg/ml de palopegteriparatida equivalente a 300 mcg/ml de teriparatida. Cada paquete contiene 2 plumas precargadas y 28 agujas para 28 inyecciones (más dos agujas de repuesto).

Tabla 6: Presentaciones de la pluma precargada de YORVIPATH

Presentación en pluma precargada	Dosis etiquetadas	Contenido del envase	Código Nacional de Medicamentos de los EE. UU.
YORVIPATH (168 mcg/0.56 ml) identificada con un botón pulsador azul	6, 9 y 12 mcg	2 plumas precargadas 30 agujas	73362-100-01
YORVIPATH (294 mcg/0.98 ml) identificada con un botón pulsador naranja	15, 18 y 21 mcg	2 plumas precargadas 30 agujas	73362-101-01
YORVIPATH (420 mcg/1.4 ml) identificado con un botón pulsador borgoña	24, 27 y 30 mcg	2 plumas precargadas 30 agujas	73362-102-01

16.2 Almacenamiento y manipulación

No congelar. Almacene lejos del calor. Mantenga la inyección YORVIPATH en el envase para protegerla de la luz.

Hasta el primer uso, almacene la inyección YORVIPATH en el refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F).

Después del primer uso, almacene la inyección YORVIPATH durante 14 días a temperatura ambiente por debajo de 30 °C (86 °F). Después de cada uso, retire la aguja y coloque la tapa de la pluma para protegerla de la luz. Deseche la pluma precargada 14 días después del primer uso.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Posología y administración

Recomiende a los pacientes que usen solo una inyección para lograr la dosis recomendada de una vez al día. *[consulte Posología y administración (2.1) y Advertencias y precauciones (5.1)].*

Advierta a los pacientes que el proveedor de atención médica puede cambiar la dosis de YORVIPATH, suplementos de calcio o vitamina D activa según los niveles de calcio sérico.

Recomiende a los pacientes que administren YORVIPATH por vía subcutánea en el abdomen o en el frente del muslo. Recomendé a los pacientes que roten el lugar de la inyección todos los días *[consulte Posología y administración(2.6)].*

Reacciones adversas

Riesgo de reacciones adversas a YORVIPATH con el uso de dos inyecciones para alcanzar la dosis recomendada de una vez al día

Informe a los pacientes que el uso de dos inyecciones de YORVIPATH para alcanzar la dosis recomendada de una vez al día aumenta la variabilidad de la dosis total administrada, lo que puede provocar cambios inesperados en los niveles de calcio sérico, incluidas hipercalcemia e hipocalcemia. Aconseje a los pacientes que usen solo una inyección de YORVIPATH para lograr la dosis recomendada de una vez al día *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)].*

Hipercalcemia e hipocalcemia graves

Aconseje a los pacientes que toman YORVIPATH que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato si presentan síntomas de hipercalcemia (p. ej., náuseas, vómitos, estreñimiento, letargo, debilidad muscular) o hipocalcemia, para informar interrupciones abruptas en YORVIPATH y seguir el control recomendado del calcio sérico [*consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*].

Riesgo potencial de osteosarcoma

Informe a los pacientes que la administración de otros productos con PTH provoca un aumento en la incidencia de osteosarcoma en ratas. No se observó un mayor riesgo de osteosarcoma con teriparatida en comparación con la población general. Aconseje a los pacientes que informen de inmediato síntomas clínicos (p. ej., dolor localizado persistente) y signos (p. ej., masa de tejido blando sensible a la palpación) que podrían ser congruentes con osteosarcoma [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Hipotensión ortostática

Al iniciar el tratamiento con YORVIPATH, aconseje a los pacientes que estén preparados para sentarse o recostarse inmediatamente durante o después de la administración si sienten mareos o tienen palpitaciones después de la inyección hasta que sus síntomas desaparezcan. Si estos síntomas persisten o empeoran, aconseje a los pacientes que consulten a su proveedor de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Toxicidad por digoxina

Aconseje a los pacientes que informen el uso de medicamentos que contengan digoxina y que sigan el control recomendado de calcio sérico y digoxina [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Hipersensibilidad

Informe a los pacientes que es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas anafilaxia y angioedema) con los productos de PTH. Aconseje a los pacientes que suspendan el tratamiento con YORVIPATH y busquen atención médica de inmediato si aparecen signos o síntomas de reacción de hipersensibilidad [*consulte Contraindicaciones (4)*].

Embarazo

Informe a las mujeres que estén expuestas a YORVIPATH durante el embarazo que existe un estudio de seguridad durante el embarazo que controle los resultados del embarazo. Aliente a estos pacientes a informar su embarazo a Ascendis Pharma (1-844-442-7236) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

© 2024 Ascendis Pharma. Todos los derechos reservados. YORVIPATH®, Ascendis®, TransCon®, el logotipo de Ascendis Pharma y el logotipo de la compañía son marcas comerciales propiedad de Ascendis Pharma Group.

Fabricado por:
Ascendis Pharma Bone Diseases A/S
Tuborg Boulevard 12, DK-2900 Hellerup, Dinamarca

Para obtener información sobre YORVIPATH, comuníquese con:
Ascendis Pharma Endocrinology, Inc.
902 Carnegie Center Boulevard
Princeton, Nueva Jersey 08540, EE. UU.
1-844-442-7236 (1-844-44ASCENDIS)
www.YORVIPATH.com

US-COMMPH-2500116 07/25