

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar YORVIPATH de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de YORVIPATH.

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

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES
Advertencias y precauciones, reacciones de hipersensibilidad (5.1) 8/2026

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 posquirúrgico agudo. (1)
• El esquema de ajuste de la dosis solo se evaluó en adultos que lograron primero una concentración sérica de calcio, corregida en función de la albúmina, de al menos 7.8 mg/dl utilizando tratamiento con calcio y vitamina D activa. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
• Use solo una inyección para conseguir la dosis recomendada administrada una vez al día. (2.1)
• La dosis máxima recomendada de YORVIPATH es de 30 mcg por vía subcutánea administrada una vez al día. (2.1)
• Individualice la dosis de YORVIPATH según la concentración sérica de calcio. (2.1)
• Consulte toda la información sobre dosis y administración en la Información de prescripción completa. (2)

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES
Inyección: pluma precargada para usar en un solo paciente (3)
• Pluma de 168 mcg/0.56 ml, dosis marcadas de 6, 9 o 12 mcg.
• Pluma de 294 mcg/0.98 ml, dosis marcadas de 15, 18 o 21 mcg.
• Pluma de 420 mcg/1.4 ml, dosis marcadas de 24, 27 o 30 mcg.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad grave a la palopegteriparatida o a cualquiera de los componentes inactivos de YORVIPATH. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
• **Reacciones de hipersensibilidad:** se han notificado casos de anafilaxia, angioedema y urticaria en pacientes tratados con análogos de la hormona paratiroidea, incluido YORVIPATH. Si se presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, suspenda el tratamiento

- con YORVIPATH, inicie los cuidados de apoyo y monitorea hasta que los signos y los síntomas se resuelvan. Suspenda de manera permanente YORVIPATH en pacientes que presenten una reacción de hipersensibilidad grave a YORVIPATH. (5.1)
- **Cambios no deseados en la concentración sérica de calcio relacionados con la cantidad de inyecciones diarias:** use solo una inyección de YORVIPATH al día. El uso de dos inyecciones de YORVIPATH para alcanzar la dosis recomendada una vez al día aumenta la variabilidad de la dosis total administrada. (5.2)
 - **Hipercalcemia e hipocalcemia grave:** se han producido casos con YORVIPATH. Determine periódicamente la concentración sérica de calcio y monitorea para detectar los signos y síntomas de hipercalcemia e hipocalcemia. (5.3, 5.4)
 - **Posible riesgo de osteosarcoma:** no se recomienda YORVIPATH en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar osteosarcoma. (5.5)
 - **Hipotensión ortostática:** se han notificado casos con YORVIPATH. Monitorea para detectar los signos y síntomas de hipotensión ortostática. (5.6)
 - **Toxicidad por digoxina:** su uso concomitante con digoxina puede predisponer a toxicidad digitalica si se desarrolla hipercalcemia. Cuando se use de manera concomitante, mida con frecuencia las concentraciones de calcio y digoxina, y monitorea para detectar los signos y síntomas de la toxicidad por digoxina. (5.7, 7.1)

REACCIONES ADVERSAS
Reacciones adversas que ocurren en ≥ 5 % de los pacientes: reacciones en el sitio de administración de la inyección, signos y síntomas de vasodilatación, dolor de cabeza, diarrea, dolor de espalda, hipercalcemia y dolor orofaríngeo. (6.1)

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Medicamentos conocidos por afectar al calcio: cuando se use de forma concomitante con YORVIPATH, mida la concentración sérica de calcio con más frecuencia. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Lactancia: monitorea a los bebés alimentados con leche materna para detectar los síntomas de hipercalcemia o hipocalcemia. Considere monitorear la concentración de calcio en los bebés alimentados con leche materna (8.2).

Consulte la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento en la sección 17.

Revisado: 8/2026

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1	INDICACIONES Y USO
2	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Descripción general de la dosis y monitoreo
2.2	Pruebas de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con YORVIPATH
2.3	Modificación de la vitamina D activa y de los suplementos de calcio el día de inicio del tratamiento con YORVIPATH o de ajuste ascendente de la dosis
2.4	Dosis recomendada, esquema de ajuste de la dosis y monitoreo
2.5	Demora de la dosis, interrupción o suspensión de YORVIPATH
2.6	Preparación de la pluma e instrucciones de administración
3	PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Reacciones de hipersensibilidad
5.2	Riesgo de cambios no deseados en la concentración sérica de calcio relacionados con la cantidad de inyecciones diarias
5.3	Hipercalcemia grave
5.4	Hipocalcemia grave
5.5	Posible riesgo de osteosarcoma
5.6	Hipotensión ortostática
5.7	Riesgo de toxicidad por digoxina con el uso concomitante de compuestos digitales
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia en ensayos clínicos
6.2	Experiencia poscomercialización
7	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
7.1	Medicamentos afectados por la concentración sérica de calcio
7.2	Medicamentos conocidos por afectar a la concentración sérica de calcio

8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.2	Lactancia
8.4	Uso pediátrico
8.5	Uso geriátrico
8.6	Insuficiencia renal
10	SOBREDOSIS
11	DESCRIPCIÓN
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1	Mecanismo de acción
12.2	Farmacodinámica
12.3	Farmacocinética
12.6	Inmunogenia
13	TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1	Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad
13.2	Toxicología o farmacología en animales
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1	Tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo
16	PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO
16.1	Presentación
16.2	Conservación y manejo
17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no aparecen en la lista.

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 posquirúrgico agudo.
- El esquema de ajuste de la dosis de YORVIPATH se evaluó solamente en adultos que lograron primero una concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina de al menos 7.8 mg/dl usando tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D activa [*consulte Dosis y administración (2.3, 2.4) y Estudios clínicos (14)*].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Descripción general de la dosis y monitoreo

- Use solo una inyección para conseguir la dosis recomendada administrada una vez al día. El uso de dos inyecciones para alcanzar la dosis recomendada administrada una vez al día aumenta el riesgo de cambios no deseados en la concentración sérica de calcio, incluidas hipocalcemia e hipercalcemia [*consulte Dosis y administración (2.4, 2.6) y Advertencias y precauciones (5.2)*].
- La dosis máxima recomendada es de 30 mcg por vía subcutánea administrada una vez al día. Si no se alcanza una respuesta adecuada con la dosis máxima de 30 mcg de YORVIPATH, considere la adición o reinicio de la terapia con calcio y vitamina D activa o busque otras opciones terapéuticas [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- La dosis subcutánea de YORVIPATH administrada una vez al día es individualizada. La dosis inicial recomendada es de 18 mcg administrada una vez al día y se ajusta en aumentos o reducciones de 3 mcg con el objetivo de mantener la concentración sérica de calcio dentro del intervalo normal sin la necesidad de vitamina D activa (p. ej., calcitriol) o dosis terapéuticas de calcio (calcio elemental > 600 mg/día). Se puede continuar la suplementación con calcio suficiente para satisfacer los requisitos alimentarios diarios.
- Indique a los pacientes que monitoreen diariamente los signos y síntomas clínicos de hipocalcemia o hipercalcemia.
- Determine la concentración sérica de calcio entre 7 a 10 días después de la primera dosis de YORVIPATH y después de cualquier modificación en la dosis de YORVIPATH o de la vitamina D activa y los suplementos de calcio, y monitoree para detectar los signos y síntomas clínicos de hipocalcemia o hipercalcemia. Una vez que se alcance la dosis de mantenimiento de YORVIPATH, mida las concentraciones séricas de calcio al menos cada 4-6 semanas o según esté indicado, para detectar los síntomas de hipocalcemia o hipercalcemia.
- Ajuste la dosis de YORVIPATH, de la vitamina D activa o de los suplementos de calcio, según la [figura 1](#). Es posible que algunos pacientes necesiten un aumento de la dosis de YORVIPATH a lo largo del tiempo para mantener el mismo efecto terapéutico [*consulte Estudios clínicos (14)*].
- Consulte las instrucciones detalladas sobre la adecuada preparación y administración de YORVIPATH en las instrucciones de uso [*consulte Dosis y administración (2.6)*].

2.2 Pruebas de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con YORVIPATH

- En las dos semanas antes de la primera dosis de YORVIPATH, confirme que la concentración de vitamina D 25(OH) en suero está dentro del intervalo normal y la concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina es ≥ 7.8 mg/dl.

2.3 Modificación de la vitamina D activa y de los suplementos de calcio el día de inicio del tratamiento con YORVIPATH o de ajuste ascendente de la dosis

- El día de inicio del tratamiento con YORVIPATH o de ajuste ascendente de la dosis, ajuste la dosis de la vitamina D activa y de los suplementos de calcio según la concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina y la ingesta actual de vitamina D activa (tabla 1).

Tabla 1: Ajustes de la dosis de vitamina D activa (calcitriol) y los suplementos de calcio al iniciar el tratamiento con YORVIPATH o realizar un ajuste ascendente de la dosis

Concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina	Ingesta actual de vitamina D activa (calcitriol)	Ajustar la ingesta de vitamina D activa (calcitriol)	Ajustar los suplementos de calcio
≥ 8.3 mg/dl	> 1 mcg/día	Reducir la dosis de calcitriol ≥ 50 %	Mantener la dosis actual de calcio
≥ 8.3 mg/dl	≤ 1 mcg/día	Suspender el calcitriol	Mantener la dosis actual de calcio
De ≥ 7.8 a < 8.3 mg/dl	Cualquier cantidad	Reducir la dosis de calcitriol ≥ 50 %	Mantener la dosis actual de calcio
≥ 7.8 mg/dl	No recibe vitamina D activa en la actualidad	No aplica	Disminuir la dosis diaria de calcio en al menos 1500 mg o interrumpir ^a si la dosis actual diaria de calcio es ≤ 1500 mg/día

^aSi se necesitan los suplementos de calcio para satisfacer los requisitos nutricionales, se podría considerar continuar con los suplementos alimenticios de calcio en dosis elementales ≤ 600 mg/día en vez de interrumpir totalmente el suplemento de calcio.

2.4 Dosis recomendada, esquema de ajuste de la dosis y monitoreo

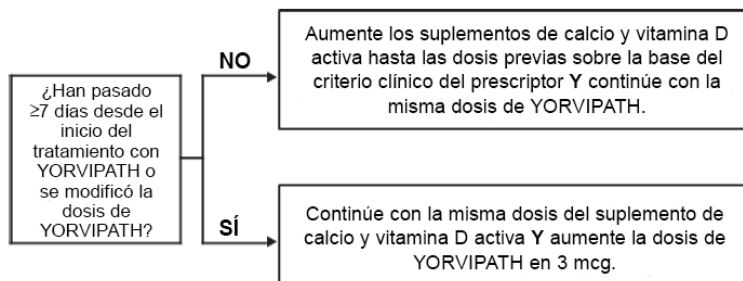
- La dosis inicial recomendada de YORVIPATH es de 18 mcg administrada una vez al día. Los ajustes de la dosis se deben realizar en aumentos o disminuciones de 3 mcg. No aumente la dosis de YORVIPATH con una frecuencia mayor a 7 días. No disminuya la dosis de YORVIPATH con una frecuencia mayor a 3 días.
- El intervalo recomendado de dosis de YORVIPATH es de 6 a 30 mcg administrada una vez al día.
- Determine la concentración sérica de calcio entre 7 a 10 días después de la primera dosis de YORVIPATH y después de cualquier modificación en la dosis de YORVIPATH, o de la vitamina D activa o de los suplementos de calcio, y monitoree para detectar los síntomas clínicos de hipocalcemia o hipercalcemia. Ajuste la dosis de YORVIPATH, de la vitamina D activa o de los suplementos de calcio, según la figura 1.
- La dosis de mantenimiento es individualizada y debe ser la dosis de YORVIPATH con la que se consigan concentraciones séricas de calcio dentro del intervalo normal, sin la necesidad de vitamina D activa ni dosis terapéuticas de calcio. Se puede continuar la suplementación con calcio suficiente para satisfacer los requisitos alimentarios diarios. Una vez que se alcance la dosis de mantenimiento, monitoree para detectar los signos y síntomas de hipocalcemia o hipercalcemia y determine, según lo indicado, las concentraciones séricas de calcio, con una periodicidad mínima de 4-6 semanas, ya que algunos pacientes podrían requerir más ajustes de la dosis. Si las concentraciones de calcio siguen siendo bajas con la dosis máxima recomendada de 30 mcg administrada una vez al día, considere la adición o el reinicio del tratamiento con calcio y vitamina D activa o busque otro tratamiento.

Recomendaciones de ajuste de la dosis para concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina inferiores a 12 mg/dl

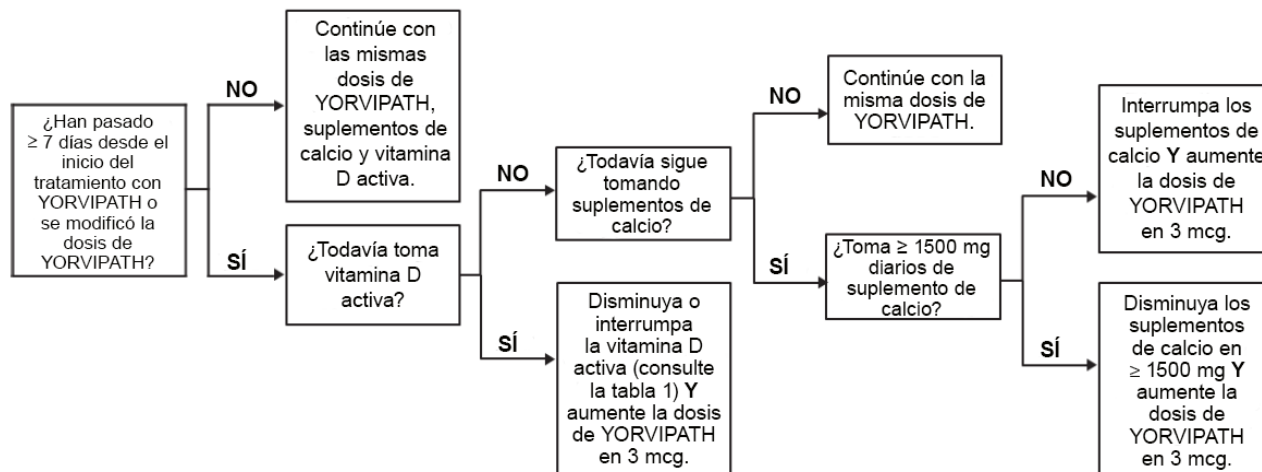
La figura 1 muestra las recomendaciones de ajuste de la dosis de YORVIPATH, vitamina D activa y calcio en adultos con intervalos específicos de concentración sérica de calcio corregidas en función de la albúmina inferiores o equivalentes a 12 mg/dl. La dosis máxima recomendada de YORVIPATH es de 30 mcg administrada una vez al día [consulte Dosis y administración (2.1)].

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

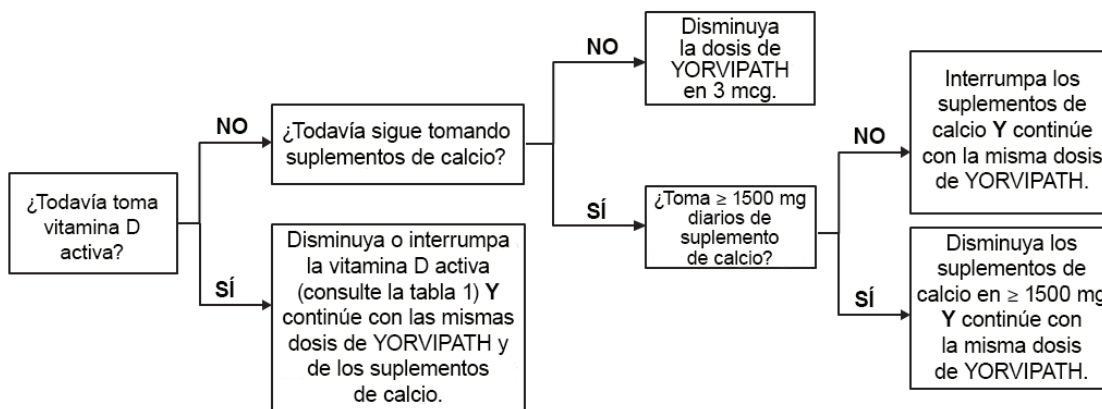
Concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina < 8.3 mg/dl:



Concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina de 8.3 a 10.6 mg/dl:



Concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina de 10.7 a 11.9 mg/dl:



Recomendaciones de ajuste de la dosis para concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina de 12 mg/dl o más altas

Suspenda la dosis de YORVIPATH durante 2-3 días y luego vuelva a medir la concentración sérica de calcio. Si la concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina continúa siendo ≥ 12 mg/dl, interrumpa YORVIPATH durante otros 2-3 días más y luego vuelva a medir la concentración sérica de calcio. Una vez que la concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina sea < 12 mg/dl, reinicie el ajuste de la dosis de YORVIPATH, vitamina D activa y de los suplementos de calcio, según la sección correspondiente de la [figura 1](#) utilizando el valor más reciente de concentración sérica de calcio.

2.5 Demora de la dosis, interrupción o suspensión de YORVIPATH

Tome YORVIPATH lo antes posible si han pasado menos de 12 horas desde la hora en que tenía que tomar la dosis que omitió. No tome la dosis omitida si han pasado más de 12 horas desde la hora en que tenía que tomar la dosis que olvidó. Tome la siguiente dosis tal como estaba programado.

Si el tratamiento con YORVIPATH se retrasa o interrumpe durante 3 días o más, evalúe a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipocalcemia y considere medir la concentración sérica de calcio. Si está indicado, reinicie o aumente la dosis de los suplementos de calcio y vitamina D activa. Reinicie YORVIPATH lo antes posible en la dosis recetada previamente después de una interrupción, luego mida la concentración sérica de calcio en 7-10 días y ajuste las dosis de YORVIPATH, vitamina D activa o de los suplementos de calcio según la [figura 1](#) [*consulte Dosis y administración (2.4)*].

2.6 Preparación de la pluma e instrucciones de administración

Los pacientes y cuidadores que vayan a administrar YORVIPATH deben recibir la capacitación adecuada por parte de un profesional de atención médica antes del primer uso.

Siga las instrucciones de uso para administrar YORVIPATH con la pluma y una aguja:

- YORVIPATH debe estar refrigerado a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) hasta su primer uso.
- Se debe inspeccionar visualmente YORVIPATH para detectar partículas y cambios de color antes de su administración, cuando la solución y el recipiente lo permitan. YORVIPATH es una solución incolora transparente. No use si se observan partículas visibles o si la solución está turbia o descolorida.
- Cuando se use una pluma por primera vez, pruebe el flujo de la pluma.
- Encaje la aguja en la pluma, luego enrosque la aguja en la pluma hasta que quede fija.
- Administre YORVIPATH por vía subcutánea en el abdomen o en la parte anterior del muslo. Alterne diariamente el sitio de administración de la inyección.
- YORVIPATH se debe administrar inicialmente cuando el paciente pueda sentarse o tumbarse debido a la posibilidad de hipotensión ortostática [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución incolora, transparente, en plumas precargadas para usar en un solo paciente disponibles en tres presentaciones

La [tabla 2](#) muestra las presentaciones de las plumas precargadas de YORVIPATH, concentraciones, dosis marcadas e intervalos de dosis administrable.

Tabla 2: Presentaciones, concentraciones, dosis marcadas e intervalos de dosis administrables de la pluma precargada de YORVIPATH

Tipo de pluma y concentración	Dosis marcadas (mcg)	Intervalo de dosis administrable* (mínima – máxima) (mcg)
Pluma precargada con botón 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 naranja (294 mcg/0.98 ml)	15	13.1 - 16.5
	18	16.1 - 19.5
	21	19.1 - 22.5
Pluma precargada con botón borgoña (420 mcg/1.4 ml)	24	21.6 - 25.5
	27	24.6 - 28.5
	30	27.6 - 31.5

*Intervalo de dosis administrable en cada dosis marcada en función del rendimiento de la pluma precargada. Use solo la dosis marcada para el ajuste de la dosis (consulte la [figura 1](#)).

4 CONTRAINDICACIONES

YORVIPATH está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a la palopegteriparatida o a cualquiera de los componentes inactivos de YORVIPATH. Las reacciones han incluido anafilaxia, angioedema y urticaria.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluidas anafilaxia, angioedema y urticaria en pacientes tratados con análogos de la hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), incluido YORVIPATH [*consulte la sección Reacciones adversas (6.2)*]. Si se presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, suspenda el tratamiento con YORVIPATH, inicie los cuidados de apoyo apropiados y monitoree hasta que los signos y los síntomas se resuelvan. Suspenda de manera permanente YORVIPATH en pacientes que presenten una reacción de hipersensibilidad grave a YORVIPATH. YORVIPATH está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a la palopegteriparatida o a cualquiera de los componentes inactivos de YORVIPATH [*consulte la sección Contraindicaciones (4)*].

5.2 Riesgo de cambios no deseados en la concentración sérica de calcio relacionados con la cantidad de inyecciones diarias

Use solo una inyección de YORVIPATH para conseguir la dosis recomendada una vez al día. El uso de dos inyecciones de YORVIPATH para alcanzar la dosis recomendada administrada una vez al día aumenta la variabilidad de la dosis total administrada y puede causar cambios no deseados en la concentración sérica de calcio, incluidos hipercalcemia e hipocalcemia [*consulte Dosis y administración (2.1) y Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)*].

5.3 Hipercalcemia grave

Se han notificado acontecimientos graves de hipercalcemia con YORVIPATH que requirieron hospitalización. El riesgo más alto ocurre cuando se inicia o aumenta la dosis de YORVIPATH, pero puede ocurrir en cualquier momento. Mida la concentración sérica de calcio 7-10 días después de cualquier cambio en la dosis o si hay signos o síntomas de hipercalcemia y como mínimo cada 4-6 semanas una vez que se alcance la dosis de

mantenimiento. Trate la hipercalcemia si fuera necesario. Si la concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina es superior a 12 mg/dl, interrumpa YORVIPATH durante al menos 2-3 días [*consulte Dosis y administración (2.4)*]. En casos de hipercalcemia menos graves, ajuste la dosis de YORVIPATH, vitamina D activa o de los suplementos de calcio [*consulte Dosis y administración (2)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

5.4 Hipocalcemia grave

Se han observado acontecimientos de hipocalcemia grave con los productos análogos de la hormona paratiroidea (PTH), incluido YORVIPATH. El riesgo es más alto cuando se interrumpe YORVIPATH de forma abrupta, pero puede ocurrir en cualquier momento, incluso en pacientes que han estado recibiendo dosis estables de YORVIPATH. Mida la concentración sérica de calcio 7-10 días después de cualquier cambio en la dosis o si hay signos o síntomas de hipocalcemia y como mínimo cada 4-6 semanas una vez que se alcance la dosis de mantenimiento. Trate la hipocalcemia en caso necesario y ajuste la dosis de YORVIPATH, de la vitamina D activa o de los suplementos de calcio si se produce hipocalcemia [*consulte Dosis y administración (2.4)*].

5.5 Posible riesgo de osteosarcoma

YORVIPATH es un análogo de la hormona paratiroidea. Se ha notificado una mayor incidencia de osteosarcoma (una neoplasia ósea) en ratas macho y hembra tratadas con análogos de la PTH, inclusive teriparatida. La incidencia del osteosarcoma en ratas depende de la dosis de teriparatida o PTH y de la duración del tratamiento. Se han informado casos de osteosarcoma en pacientes que recibieron teriparatida en un marco posterior a la comercialización del producto; sin embargo, no se ha observado un mayor riesgo de osteosarcoma en los estudios observacionales realizados en seres humanos. Se dispone de datos limitados que evalúen el riesgo de osteosarcoma con un tratamiento de teriparatida superior a 2 años.

No se recomienda YORVIPATH para pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar osteosarcoma, tal como pacientes con:

- Epífisis abiertas. YORVIPATH no está aprobado para pacientes pediátricos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].
- Enfermedades óseas metabólicas distintas del hipoparatiroidismo, incluida la enfermedad ósea de Paget.
- Aumentos sin explicación en la concentración de la fosfatasa alcalina.
- Metástasis óseas o antecedentes de neoplasias óseas.
- Antecedentes de radioterapia de haz externo o de implante que afecten al esqueleto.
- Enfermedades hereditarias que predisponen al desarrollo de osteosarcoma.

Indique al paciente que notifique de inmediato los síntomas clínicos (p. ej., dolor persistente localizado) y los signos (p. ej., masa dolorosa a la palpación en partes blandas) que puedan ser coherentes con un osteosarcoma.

5.6 Hipotensión ortostática

Se han notificado casos de hipotensión ortostática con YORVIPATH. Los signos y los síntomas asociados pueden incluir: disminución de la presión arterial, mareo (incluido mareo postural), palpitaciones, taquicardia, presíncope o síncope. Dichos síntomas se pueden manejar administrando la dosis a la hora de acostarse, cuando se está reclinado. YORVIPATH se debe administrar inicialmente cuando el paciente pueda sentarse o tumbarse debido a la posibilidad de hipotensión ortostática.

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

YORVIPATH aumenta la concentración sérica de calcio y por lo tanto, su uso concomitante con digoxina (que tiene un índice terapéutico estrecho) puede predisponer a los pacientes a toxicidad digitálica si se desarrolla hipercalcemia. La eficacia de la digoxina puede disminuir en caso de hipocalcemia. Cuando se use

YORVIPATH de manera concomitante con digoxina, mida las concentraciones de calcio y digoxina de manera rutinaria y monitoree para detectar los signos y síntomas de la toxicidad por digoxina. Consulte los ajustes de dosis, si fuera necesario, en la información de prescripción de la digoxina [consulte *Interacciones medicamentosas* (7.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito las siguientes reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en otras partes del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad [consulte la sección *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- Riesgo de cambios no deseados en la concentración sérica de calcio relacionados con la cantidad de inyecciones diarias [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].
- Hipercalcemia grave [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].
- Hipocalcemia grave [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)].
- Posible riesgo de osteosarcoma [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].
- Hipotensión ortostática [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].
- Riesgo de toxicidad por digoxina con el uso concomitante de compuestos digitálicos [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas reales observadas.

El ensayo de fase III incluyó a 82 sujetos con hipoparatiroidismo con una duración mediana 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 periodo enmascarado de 26 semanas (incidencia $\geq 5\%$ y frecuencia $\geq 2\%$ en comparación con el placebo) se muestran en la [tabla 3](#).

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

Reacción adversa	YORVIPATH N = 61 n (%)	Placebo N = 21 n (%)
Reacciones en el sitio de inyección ^a	24 (39)	1 (5)
Signos y síntomas de vasodilatación ^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 orofaríngeo	4 (7)	0

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.

^aLas reacciones en el sitio de administración de la inyección incluyen los términos preferidos: hematoma en el sitio de administración de la inyección, eritema en el sitio de administración de la inyección, erupción cutánea en el sitio de administración de la inyección y reacción en el sitio de administración de la inyección.

^bLos signos y síntomas de vasodilatación incluyen los términos preferidos: disminución de la presión ortostática, mareo, mareo postural, hipotensión ortostática, palpitaciones, síndrome de taquicardia ortostática postural, presíncope, síncope y vértigo.

^cEl dolor de espalda incluye los términos preferidos de dolor de espalda, dolor lumbar y dolor en la columna vertebral.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipercalcemia

La [tabla 4](#) resume la cantidad de sujetos en el estudio 1 que tenían al menos una medición de la concentración sérica de calcio mayor al límite superior del intervalo de referencia en la visita posbasal. La incidencia de hipercalcemia fue superior en los sujetos tratados con YORVIPATH.

Se notificaron casos de hipercalcemia sintomática en el 8 % de los sujetos tratados con YORVIPATH y todos ellos ocurrieron en los primeros 3 meses después del inicio de YORVIPATH.

Tabla 4: Incidencia de concentraciones altas de calcio corregidas en función de la albúmina (> 10.6 mg/dl o > 12 mg/dl) posbasales en sujetos con hipoparatiroidismo tratado con YORVIPATH o placebo en el estudio 1

	YORVIPATH N = 61	Placebo N = 21
Concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina > 10.6 mg/dl, n (%) ^a	33 (54.1)	2 (9.5)
Concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina > 12 mg/dl, n (%)	8 (13.1)	0 (0)

Abreviaturas: N, cantidad total de sujetos en el grupo de tratamiento; n, cantidad de sujetos que satisfacen los criterios.

^aLos sujetos que satisfacen el criterio de concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina > 10.6 mg/dl incluyen aquellos sujetos que cumplían el criterio de concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina > 12 mg/dl.

6.2 Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de YORVIPATH posterior a su aprobación. Puesto que estas reacciones se comunican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento.

- Reacciones alérgicas: anafilaxia, angioedema, hipersensibilidad al medicamento, urticaria.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Medicamentos afectados por la concentración sérica de calcio

Digoxina

YORVIPATH aumenta la concentración sérica de calcio; por lo tanto, su uso concomitante con la digoxina (que tiene un índice terapéutico estrecho) puede predisponer a los pacientes a toxicidad digitálica si se desarrolla hipercalcemia. La eficacia de la digoxina puede disminuir en caso de hipocalcemia. Cuando se usa YORVIPATH de manera concomitante con digoxina, mida las concentraciones de calcio y digoxina, y monitoree para detectar los signos y síntomas de la toxicidad por digoxina. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de digoxina y YORVIPATH.

7.2 Medicamentos conocidos por afectar a la concentración sérica de calcio

Los medicamentos que afectan a la concentración sérica de calcio pueden alterar la respuesta terapéutica a YORVIPATH. Determine la concentración sérica de calcio con más frecuencia cuando se use YORVIPATH de manera concomitante con estos medicamentos, especialmente después de iniciar, interrumpir o ajustar la dosis de estos medicamentos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de informes de embarazos durante los ensayos clínicos desde el desarrollo del medicamento son insuficientes para identificar un riesgo de defectos congénitos graves, abortos espontáneos u otros resultados adversos fetales o maternos asociado con el medicamento. Hay riesgos asociados con la enfermedad para la madre y el feto relacionados con la hipocalcemia durante el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*). En estudios de reproducción realizados en animales, la administración de palopegteriparatida a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogenia no provocó efectos adversos importantes en dosis de hasta 16 y 13 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH), sobre la base de la exposición a PTH(1-34) y su metabolito activo PTH(1-33) según el área debajo de la curva (ABC) (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos y abortos naturales para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, aborto natural u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo calculado de fondo de defectos congénitos graves y de aborto natural 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 durante el tratamiento con YORVIPATH, los proveedores de atención médica deben notificar la exposición a YORVIPATH llamando al 1-877-229-2184.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La hipocalcemia materna puede provocar un porcentaje más alto de abortos naturales, partos prematuros y disfuncionales y posiblemente, preeclampsia. Los bebés nacidos de madres con hipocalcemia pueden presentar hiperparatiroidismo fetal y neonatal asociado, lo que puede causar desmineralización ósea fetal y neonatal, resorción ósea subperióstica, osteítis fibrosa quística y convulsiones neonatales. Se debe monitorear a los bebés nacidos de madres con hipocalcemia para detectar signos de hipocalcemia o hipercalcemia, incluida irritabilidad neuromuscular (p. ej., sacudidas miotónicas, convulsiones), apnea, cianosis y arritmias cardíacas.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario-fetal realizado en ratas, se administró palopegteriparatida por vía subcutánea durante el periodo de organogenia (días de gestación [DG] 6 a 17) en dosis de 2, 8 y 30 mcg/kg/día. En las ratas preñadas no hubo evidencia de letalidad embrionaria, toxicidad fetal ni malformaciones fetales hasta la dosis máxima probada, lo que corresponde a 16 veces la DMRH, basada en la exposición a PTH(1-34) y su metabolito activo PTH(1-33) según el ABC.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario-fetal realizado en conejos, se administró palopegteriparatida por vía subcutánea a conejas preñadas durante el periodo de organogenia (días de gestación [DG] 7 a 19) en dosis de 1, 3 y 6 mcg/kg/día. No hubo evidencia de letalidad embrionaria, toxicidad fetal ni malformaciones fetales relacionadas con la palopegteriparatida en ninguna de las dosis hasta 13 veces la DMRH, basada en la exposición a PTH(1-34) según el ABC.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de palopegteriparatida ni de sus metabolitos en leche humana o animal, los efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche. Se debe monitorear a los bebés amamantados por

mujeres tratadas con YORVIPATH para detectar signos y síntomas de hipercalcemia o hipocalcemia. Se debe considerar el monitoreo de la concentración sérica de calcio en el lactante.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud conjuntamente con la necesidad clínica de YORVIPATH que tiene la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante causado por YORVIPATH o por el estado subyacente de la madre no tratado de forma óptima.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de YORVIPATH en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

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

8.6 Insuficiencia renal

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

En un estudio dedicado sobre la insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular estimada de 15 a 30 ml/min/1.73 m²) no presentaron ninguna diferencia significativa en la PTH total en comparación con los sujetos que tenían una función renal normal tras el tratamiento con YORVIPATH [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

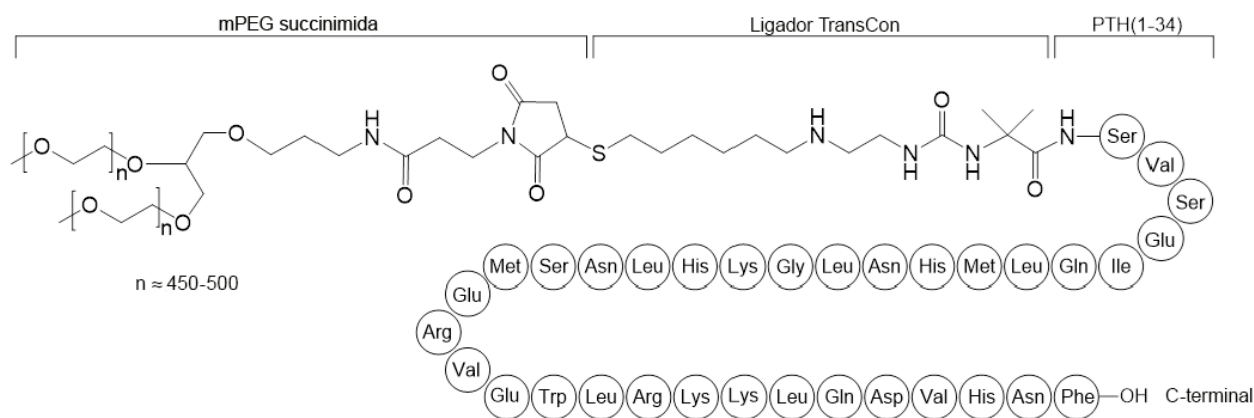
La sobredosis accidental de YORVIPATH puede causar hipercalcemia y puede ser grave y requerir intervención médica. Un sujeto del estudio 1 recibió por accidente aproximadamente el triple de la dosis recetada de YORVIPATH durante más de 7 días seguidos y desarrolló una concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina muy alta de 16.1 mg/dl, que requirió su hospitalización.

11 DESCRIPCIÓN

YORVIPATH (palopegteriparatida inyectable) es un análogo de la hormona paratiroidea (PTH(1-34)). La palopegteriparatida es un profármaco de la teriparatida (PTH(1-34)) formado por PTH(1-34) conjugada de manera transitoria a un portador inerte a través de un ligador patentado TransCon. PTH(1-34) es idéntico a los 34 aminoácidos del extremo N-terminal (la región biológicamente activa) de la hormona paratiroidea humana de 84 aminoácidos. El portador es una mitad ramificada de metoxipolietilenglicol (mPEG) de 40 kDa (2×20 kDa). El peso molecular promedio de la palopegteriparatida es aproximadamente de 47.4 kDa.

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

Figura 2: Estructura de la palopegteriparatida



YORVIPATH es una solución estéril, transparente, clara e incolora en un cartucho de vidrio que está preinstalado en una pluma precargada para usar en un solo paciente para administración subcutánea. La pluma precargada viene envasada junto con agujas desechables 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 puede administrar una de las distintas tres dosis durante 14 días de tratamiento.

Cada ml de solución de YORVIPATH contiene 3456 mcg de palopegteriparatida, equivalente a 300 mcg de teriparatida (PTH(1-34)) y los siguientes componentes inactivos: 41.7 mg de 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

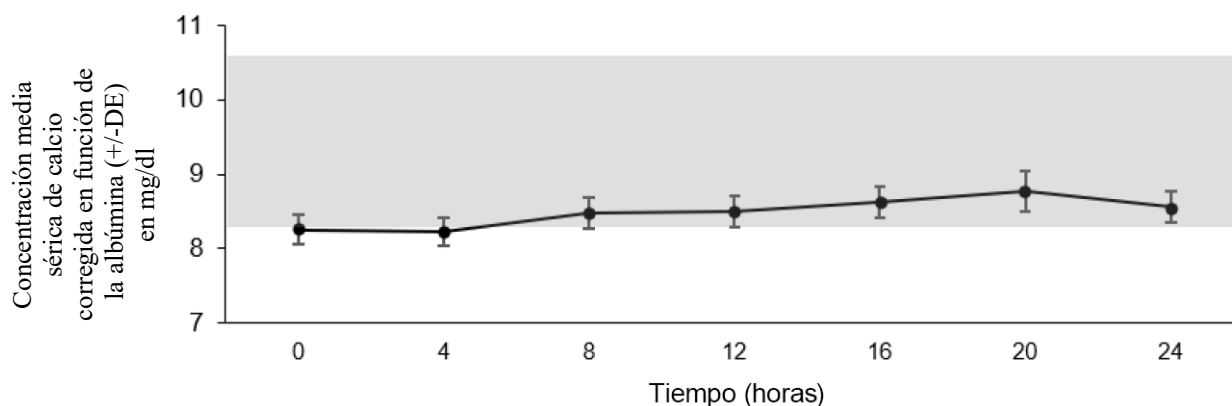
En condiciones fisiológicas, la palopegteriparatida libera PTH(1-34) para mantener una exposición sistémica continua. La PTH endógena mantiene la homeostasis de calcio y de fosfato extracelulares al aumentar la concentración sérica de calcio y disminuir la concentración sérica de fosfato. Estos efectos están mediados por la estimulación del recambio óseo para movilizar del hueso el calcio y el fosfato, promoviendo la reabsorción renal del calcio y la excreción de fosfato y facilitando la síntesis de vitamina D activa, aumentando así la absorción intestinal de calcio y fosfato. De forma similar a la PTH endógena, la PTH(1-34) liberada de la palopegteriparatida ejerce estos efectos a través de su receptor principal, el receptor 1 de la hormona paratiroidea (PTH1R) que se expresa en abundancia en osteoblastos, osteocitos, células tubulares renales y en diversos otros tejidos.

12.2 Farmacodinámica

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

En la [figura 3](#) se presenta el perfil concentración-tiempo de las concentraciones séricas medias de calcio corregidas en función de la albúmina en estado estacionario a lo largo de 24 horas después de la administración de YORVIPATH.

Figura 3: Concentración sérica media de calcio corregida en función de la albúmina en estado estacionario después de la administración subcutánea de YORVIPATH* en sujetos con hipoparatiroidismo



El intervalo normal de la concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina es de 8.3 a 10.6 mg/dl.

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

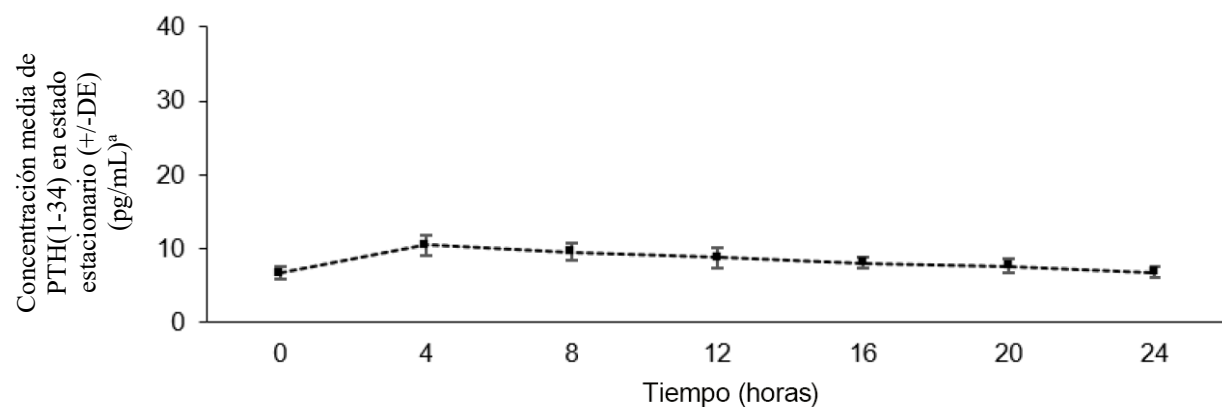
12.3 Farmacocinética

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

Los valores de $C_{\text{máx}}$ y ABC de la PTH aumentaron proporcionalmente en un intervalo de dosis de YORVIPATH de 12 a 24 mcg/día. El estado estacionario de la PTH se alcanzó después de la administración de YORVIPATH durante 7 días.

El perfil de concentración-tiempo de la concentración media de la PTH(1-34) en estado estacionario a lo largo de 24 horas después de la administración de YORVIPATH se presenta en la [figura 4](#). En estado estacionario, la administración de YORVIPATH resultó en la exposición continua a la PTH liberada durante el periodo de administración de la dosis de 24 horas.

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



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

^aLas concentraciones de PTH(1-34) incluyen la PTH(1-34) y su metabolito activo PTH(1-33).

Absorción

La mediana del tiempo (intervalo) hasta alcanzar las concentraciones máximas ($T_{\text{máx}}$) de la PTH es de 4 (de 4 a 8) horas.

Distribución

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

Eliminación

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

Metabolismo

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

Poblaciones específicas

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

Pacientes con insuficiencia renal

Un estudio dedicado sobre la insuficiencia renal mostró que la insuficiencia renal leve moderada y grave no tuvo un impacto clínicamente importante sobre 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 con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio dedicado sobre la insuficiencia hepática. No se prevé que la insuficiencia hepática leve y moderada tenga un impacto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la palopegteriparatida.

12.6 Inmunogenia

La incidencia observada de anticuerpos anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos anti-fármaco en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos anti-fármaco en otros estudios, incluidos los ensayos sobre YORVIPATH u otros productos de teriparatida.

La duración media de la exposición a YORVIPATH en los estudios clínicos fue de 850 días. De los pacientes con evaluaciones posbasales, el 0.7 % (1 de los 139 pacientes tratados con YORVIPATH) presentó una concentración baja de anticuerpos no neutralizantes anti-PTH y el 5 % (7 de los 139 pacientes que recibieron YORVIPATH) tenían concentraciones bajas de anticuerpos anti-PEG durante el tratamiento. Tres de los 139 pacientes tratados con YORVIPATH (2.2 %) tenían anticuerpos anti-PEG preexistentes que tuvieron un impacto transitorio sobre la farmacocinética de la palopegteriparatida y el calcio sérico; sin embargo, se mantuvo la eficacia terapéutica mediante ajuste de la dosis de YORVIPATH utilizando el algoritmo de ajuste de la dosis del ensayo.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad

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

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

En los estudios de fertilidad, se administró la palopegteriparatida mediante inyección subcutánea en dosis de 2, 6 y 20 mcg/kg/día. La palopegteriparatida no afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra hasta la dosis más alta estudiada, que es 7 y 11 veces la DMRH, respectivamente, basada en la exposición a PTH(1-34) y su metabolito activo PTH(1-33) según el ABC.

13.2 Toxicología o farmacología en animales

En un estudio de 26 semanas realizado en ratas, la administración subcutánea de palopegteriparatida provocó desequilibrios en el recambio óseo en ratas eiparatiroides sanas. Los efectos óseos tendieron hacia un efecto catabólico neto (resorción ósea) tal como se evidencia por una disminución en el volumen óseo trabecular tibial proximal y en el contenido mineral óseo (BMC, por sus siglas en inglés) en ambos sexos tratados con la dosis baja de 5 mcg/kg/día (5 veces la DMRH sobre la base de la exposición a la PTH(1-34) y a su metabolito activo PTH(1-33) según el ABC) y en hembras tratadas con 10 mcg/kg/día (9 veces la DMRH sobre la base de la exposición a la PTH(1-34) y a su metabolito activo PTH(1-33) según el ABC). Se observó un efecto óseo anabólico neto (formación de hueso), incluidos aumentos histológicos en el hueso en diversas zonas óseas acompañado por un aumento de la celularidad osteoblástica y del volumen óseo trabecular tibial proximal y se observó BMC en machos que recibieron 10 mcg/kg/día (10 veces la DMRH sobre la base de la exposición a la PTH(1-34) y a su metabolito activo PTH(1-33) según el ABC) y en ambos sexos tratados con la dosis alta de 20 mcg/kg/día (19 veces la DMRH sobre la base de la exposición a la PTH(1-34) y a su metabolito activo PTH(1-33) según el ABC). En un estudio de 4 semanas realizado en ratas hembra hipoparatiroides, la administración diaria subcutánea de palopegteriparatida en 5 y 10 mcg/kg/día (de 5 a 9 veces la DMRH sobre la base de la exposición a la PTH(1-34) y a su metabolito activo PTH(1-33) según el ABC) causó un efecto óseo catabólico neto como resorción ósea (p. ej., concentración alta del telopéptido C-terminal urinario de colágeno tipo 1, disminución del volumen óseo trabecular tibial, aumento de la superficie osteoclástica y superficie endocortical erosionada) que parecía superar a la formación de hueso.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo

Se evaluó la eficacia y la seguridad de YORVIPATH en adultos con hipoparatiroidismo en un estudio en fase III, de 26 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (estudio 1 [NCT04701203]).

El estudio 1 se realizó en 82 sujetos que presentaban hipoparatiroidismo. Antes de la aleatorización, todos los sujetos pasaron por un periodo de selección de aproximadamente 4 semanas en los que se ajustaron los suplementos de calcio y vitamina D activa hasta alcanzar una concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina entre 7.8 y 10.6 mg/dl, una concentración de magnesio ≥ 1.3 mg/dl y por debajo del límite superior del intervalo de referencia, y una concentración de vitamina D 25(OH) de 20 a 80 ng/ml. Durante el periodo doble ciego, se aleatorizó a los sujetos para que recibieran YORVIPATH (N = 61) o placebo (N = 21), en una dosis inicial de 18 mcg/día, coadministrado con la terapia convencional (calcio y vitamina D activa). La aleatorización se estratificó según etiología del hipoparatiroidismo (posquirúrgica frente a todas las demás causas). El medicamento del estudio y la terapia convencional se ajustaron posteriormente según las concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina [consulte Dosis y administración (2.3, 2.4)].

La mediana de edad fue de 49 años (intervalo, de 19 a 78 años), el 78 % eran mujeres y el 93 % caucásicos. El ochenta y cinco (85 %) de los sujetos presentaban hipoparatiroidismo adquirido como consecuencia de una cirugía en el cuello. De los sujetos con otras etiologías de hipoparatiroidismo, 7 (8.5 %) sujetos presentaban enfermedad idiopática, 2 tenían síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 (APS-1), 1 presentó hipocalcemia dominante autosómica de tipo 1 (ADH1, mutación CaSR), 1 tenía el síndrome de DiGeorge y 1 tenía hipoparatiroidismo, sordera sensorineural y síndrome de displasia renal (mutación *GATA3*). Al inicio, la

mediana de la duración del hipoparatiroidismo fue de 8.5 años (intervalo, de 1 a 56 años). La concentración basal sérica media de calcio corregida en función de la albúmina fue de 8.8 mg/dl y 8.6 mg/dl y la concentración media en orina a las 24 horas fue de 392 mg/día y 329 mg/día para YORVIPATH y el placebo, respectivamente. La dosis inicial media 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).

Evaluaciones y resultados de la eficacia

Se evaluó la eficacia según la proporción de sujetos que alcanzó en la semana 26 todo lo que se indica a continuación:

- Concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina en el rango normal (de 8.3 a 10.6 mg/dl).
- Independencia del tratamiento convencional (definido como ausencia de la necesidad de vitamina D activa y suplementos de calcio ≤ 600 mg/día, incluida la ausencia de dosis según necesidad [PRN, por sus siglas en inglés]) desde la semana 22.
- Ningún aumento en la dosis del medicamento del estudio desde la semana 22.
- Ningún dato faltante del calcio y la vitamina D activa desde la semana 22.
- Estudio de dosis del medicamento del estudio de 30 mcg o menos administrada una vez al día durante el periodo de tratamiento de 26 semanas.

En el grupo de tratamiento con YORVIPATH, el 68.9 % (42 de 61) de los sujetos cumplió el criterio principal de valoración de la eficacia en la semana 26 en comparación con el 4.8 % (1 de 21) de los sujetos del grupo tratado con placebo. La diferencia en el tratamiento fue de 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 el porcentaje de respuesta (IC del 95 %)
Respuesta general en la semana 26	42 (68.9 %)	1 (4.8 %)	64.2 % (49.5 %, 78.8 %)
Respuesta para cada componente			
Concentración sérica normal de calcio corregida en función de la 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 %)
Ningún aumento en la dosis del medicamento del estudio desde la semana 22 ^d	57 (93.4 %)	12 (57.1 %)	36.4 % (14.2 %, 58.5 %)
Dosis del medicamento del estudio ≤ 30 mcg/día hasta la semana 26 ^e	56 (91.8 %)	NA	NA

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; NA, no aplica; PRN, pro re nata (según necesidad).
^aEl intervalo normal de la concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina fue de 8.3 a 10.6 mg/dl.
^bNinguna dosis diaria fija de vitamina D activa, ninguna dosis PRN y ningún dato faltante de la vitamina D activa en las 4 semanas previas a la visita de la semana 26.
^cDosis diaria fija promedio de calcio elemental ≤ 600 mg, ninguna dosis PRN y ningún dato faltante del calcio en las 4 semanas antes de la visita de la semana 26.
^dNingún aumento de la dosis del medicamento del estudio en las 4 semanas previas a la visita de la semana 26.
^eLos sujetos que recibieron más de 30 mcg/día en cualquier momento durante el periodo de tratamiento de 26 semanas se consideraron no respondedores para el criterio de valoración de la eficacia.

La proporción de sujetos aleatorizados a YORVIPATH que cumplieron el criterio principal de valoración de la eficacia disminuyó a lo largo del tiempo de la siguiente manera: 68.9 % (42 de 61) en la semana 26 y 39.3 %

(24 de 61) en las semanas 52 y 78 durante el periodo de ampliación abierto. Permitido el ajuste ascendente de la dosis, la proporción de sujetos que fueron capaces de mantener la normocalcemia y la independencia de la vitamina D activa y la dosis terapéutica de calcio fue del 64 % (39 de 61) en la semana 52 y de 66 % (40 de 61) en la semana 78.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

16.1 Presentación

YORVIPATH está disponible en una pluma inyectora precargada desechable que administra 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

Presentaciones de la pluma precargada	Dosis marcadas	Contenido del paquete	NDC
YORVIPATH (168 mcg/0.56 ml) identificado por un botón azul	6, 9 y 12 mcg	2 plumas precargadas 30 agujas	73362-100-01
YORVIPATH (294 mcg/0.98 ml) identificado por un botón naranja	15, 18 y 21 mcg	2 plumas precargadas 30 agujas	73362-101-01
YORVIPATH (420 mcg/1.4 ml) identificado por un botón borgoña	24, 27 y 30 mcg	2 plumas precargadas 30 agujas	73362-102-01

16.2 Conservación y manejo

No congelar. Almacene lejos del calor. Conserve YORVIPATH en el envase para protegerlo de la luz.

Hasta su primer uso, conserve YORVIPATH en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F).

Después del primer uso, conserve YORVIPATH durante 14 días a temperatura ambiente por debajo de 30 °C (86 °F). Después de cada uso, retire la aguja y coloque el capuchón de la pluma para protegerlo 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 el prospecto del paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento y las instrucciones de uso).

Dosis y administración

Indique al paciente que use solo una inyección para conseguir la dosis recomendada administrada una vez al día [*consulte Dosis y administración (2.1) y Advertencias y precauciones (5.2)*].

Indique a los pacientes que el proveedor de atención médica puede cambiar la dosis de YORVIPATH, de calcio o de los suplementos de vitamina D activa según la concentración sérica de calcio.

Indique a los pacientes que YORVIPATH se debe administrar por vía subcutánea en el abdomen o en la parte anterior del muslo. Indique a los pacientes que alternen diariamente el sitio de administración de la inyección [*consulte Dosis y administración (2.6)*].

Reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad

Indique a los pacientes que existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad graves con YORVIPATH, incluidas anafilaxia, angioedema y urticaria. Indique a los pacientes que interrumpan YORVIPATH y que busquen de inmediato atención médica si aparecen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad [consulte las secciones *Contraindicaciones* (4) y *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Riesgo de las reacciones adversas de YORVIPATH con el uso de dos inyecciones para conseguir la dosis recomendada administrada una vez al día

Informe a los pacientes que el uso de dos YORVIPATH inyecciones para alcanzar la dosis recomendada administrada una vez al día aumenta la variabilidad de la dosis total administrada y puede causar cambios no deseados en la concentración sérica de calcio, incluidos hipercalcemia e hipocalcemia. Indique a los pacientes que deben usar solo una inyección de YORVIPATH para conseguir la dosis recomendada administrada una vez al día [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Hipercalcemia grave e hipocalcemia grave

Indique a los pacientes que reciban YORVIPATH que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica si desarrollan síntomas de hipercalcemia (p. ej., náuseas, vómitos, estreñimiento, letargia, debilidad muscular) o de hipocalcemia, que notifiquen la interrupción abrupta de la dosis de YORVIPATH y que sigan el control recomendado de la concentración sérica de calcio [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3, 5.4)].

Posible riesgo de osteosarcoma

Informe a los pacientes que la administración de otros productos de la PTH causa un aumento en la incidencia de osteosarcoma en ratas. No se ha observado un aumento del riesgo con la teriparatida en comparación con la población general. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato los síntomas clínicos (p. ej., dolor persistente localizado) y los signos (p. ej., masa dolorosa a la palpación en partes blandas) que puedan ser coherentes con un osteosarcoma [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Hipotensión ortostática

Cuando inicie el tratamiento con YORVIPATH, indique a los pacientes que estén preparados para sentarse o tumbarse de inmediato durante o después de la administración del medicamento si se sienten mareados o tienen palpitaciones después de la inyección hasta que desaparezcan los síntomas. Si estos síntomas persisten o empeoran, indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].

Toxicidad por digoxina

Indique a los pacientes que notifiquen el uso de un medicamento que contenga digoxina y que sigan el control recomendado de la concentración sérica de calcio y de digoxina [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)].

Embarazo

Informe a las mujeres que estén expuestas a YORVIPATH durante el embarazo de la existencia de un estudio de seguridad en el embarazo que monitorea el desenlace de los embarazos. Recomiende a estas pacientes que notifiquen su embarazo a Ascendis Pharma (1-877-229-2184) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

© 2026 Ascendis Pharma. Todos los derechos reservados. *YORVIPATH[®], Ascendis[®], TransCon[®] y 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.

Princeton, New Jersey 08540, EE. UU.

1-844-442-7236 (1-844-44ASCENDIS)

www.YORVIPATH.com