

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CRYSVITA 10 mg solution injectable

CRYSVITA 20 mg solution injectable

CRYSVITA 30 mg solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### CRYSVITA 10 mg solution injectable

Chaque flacon contient 10 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

### CRYSVITA 20 mg solution injectable

Chaque flacon contient 20 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

### CRYSVITA 30 mg solution injectable

Chaque flacon contient 30 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

Le burosumab est un anticorps IgG1 monoclonal humain recombinant anti-FGF23 et il est produit par la technologie de l'ADN recombinant en culture de cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois, CHO).

### Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 45,91 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à marron clair-jaunâtre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

CRYSVITA est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies osseuses métaboliques.

### Posologie

Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D doivent être arrêtés une semaine avant le début du traitement. La phosphatémie à jeun doit être inférieure aux valeurs de référence pour l'âge lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.3).

La dose initiale recommandée est de 0,4 mg/kg de poids corporel et la dose d'entretien habituelle est de 0,8 mg/kg de burosumab administrée toutes les deux semaines. La dose maximale est de 90 mg. Toutes les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches.

Après le début du traitement par burosumab, la phosphatémie à jeun doit être mesurée toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement, toutes les 4 semaines pendant les deux mois suivants et comme approprié ensuite. La phosphatémie à jeun doit également être mesurée 4 semaines après un ajustement posologique. Si la phosphatémie à jeun est dans les valeurs de référence pour l'âge, la même dose doit être maintenue.

Pour diminuer le risque de minéralisation ectopique, il est recommandé de cibler une phosphatémie à jeun à la limite inférieure de l'intervalle de référence pour l'âge (voir rubrique 4.4).

### *Augmentation de la dose*

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence pour l'âge, la dose peut être augmentée par paliers de 0,4 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 2 mg/kg (dose maximale de 90 mg). La phosphatémie à jeun doit être mesurée 4 semaines après l'ajustement posologique. La dose de burosumab ne doit pas être ajustée à une fréquence inférieure à toutes les 4 semaines.

### *Diminution de la dose*

Si la phosphatémie à jeun est supérieure aux valeurs de référence pour l'âge, la dose suivante ne doit pas être administrée et la phosphatémie à jeun doit à nouveau être mesurée dans un délai de 4 semaines. Pour la reprise du traitement par burosumab, la dose doit être d'environ la moitié de la dose antérieure, le patient doit avoir une phosphatémie à jeun inférieure aux valeurs de référence pour l'âge.

### *Dose oubliée*

Si un patient n'a pas reçu une dose, le traitement par burosumab doit être repris dès que possible à la dose prescrite antérieurement.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Le burosumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le burosumab ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.3).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du burosumab chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Le burosumab doit être injecté dans le bras, l'abdomen, la fesse ou la cuisse. Le volume maximal de médicament par site d'injection est de 1,5 mL. Si un jour donné, le volume à administrer est supérieur à 1,5 mL le volume doit être fractionné et administré à deux sites d'injection différents. Les sites d'injection doivent être alternés et faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler des signes de réactions éventuelles (voir rubrique 4.4).

Pour la manipulation du burosumab avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante de phosphate oral, d'analogues de la vitamine D (voir rubrique 4.5).

Phosphatémie à jeun supérieure aux valeurs normales pour l'âge en raison du risque d'hyperphosphatémie (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale terminale.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Minéralisation ectopique

Des cas de minéralisation ectopique, se manifestant par une néphrocalcinose, ont été observés chez des patients atteints d'HLX traités par phosphate oral et analogues de la vitamine D ; ces médicaments doivent être arrêtés au moins une semaine avant le début du traitement par le burosumab (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé de surveiller l'apparition de signes et symptômes de néphrocalcinose, par exemple par échographie rénale, au début du traitement puis tous les 6 mois pendant les 12 premiers mois de traitement, et une fois par an ensuite. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de phosphatases alcalines, de calcium, d'hormone parathyroïdienne (PTH) et de créatinine tous les 6 mois (tous les 3 mois chez les enfants âgés de 1 à 2 ans) ou en fonction du tableau clinique. Une surveillance de la calciurie et de la phosphaturie tous les 3 mois est conseillée.

#### Hyperphosphatémie

La phosphatémie à jeun du patient doit être surveillée en raison du risque d'hyperphosphatémie. Pour diminuer le risque de minéralisation ectopique, il est recommandé de cibler une phosphatémie à jeun à la limite inférieure de l'intervalle de référence pour l'âge. Une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de mesurer régulièrement la phosphatémie postprandiale.

#### Taux sérique d'hormone parathyroïdienne

Des augmentations du taux sérique d'hormone parathyroïdienne ont été observées chez certains patients atteints d'HLX pendant le traitement par le burosumab. Il est recommandé de mesurer régulièrement le taux sérique d'hormone parathyroïdienne.

### Réactions au site d'injection

L'administration de burosumab peut provoquer des réactions locales au site d'injection. L'administration doit être arrêtée chez tout patient présentant des réactions au site injection sévères (voir rubrique 4.8) et un traitement médical approprié doit être administré.

### Hypersensibilité

Le traitement par le burosumab doit être arrêté en cas de survenue de réactions d'hypersensibilité graves et un traitement médical approprié doit être mis en place.

### Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 45,91 mg de sorbitol par flacon, équivalent à 45,91 mg/mL.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'administration concomitante de burosumab avec le phosphate oral et les analogues de la vitamine D est contre-indiquée car ceci peut augmenter le risque d'hyperphosphatémie et d'hypercalcémie (voir rubrique 4.3).

La prudence s'impose en cas d'association du burosumab avec des médicaments calcimimétiques (c'est-à-dire des médicaments qui simulent l'effet du calcium sur les tissus en activant le récepteur du calcium). L'administration concomitante de ces médicaments n'a pas été évaluée dans les études cliniques et pourrait éventuellement exacerber une hypocalcémie.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du burosumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

CRYSVITA n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception.

### Allaitement

On ne sait pas si le burosumab/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec CRYSVITA en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur les organes reproducteurs mâles (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet du burosumab sur la fertilité humaine. Il n'a pas été effectué d'études spécifiques de la fertilité chez l'animal avec le burosumab.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le burosumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration de burosumab.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents rapportés chez les enfants et adolescents traités pendant une durée allant jusqu'à 64 semaines étaient : réactions au site d'injection (57 %), céphalées (54 %), extrémités douloureuses (42 %), vitamine D diminuée (28 %), rash (23 %), douleur dentaire (19 %), abcès dentaire (14 %), myalgies (14 %) et sensations vertigineuses (11 %) (voir rubrique 4.4 et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés dans les études cliniques. Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez des patients pédiatriques atteints d'HLX (N = 65).**

Classe de système d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Abcès dentaire
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Très fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur dentaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgies
	Très fréquent	Extrémités douloureuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réaction au site d'injection
Investigations	Très fréquent	Vitamine D diminuée

##### Description de certains effets indésirables

###### *Réactions au site d'injection*

Des réactions locales (ex. urticaire, érythème, rash, gonflement, contusion, douleur, prurit et hématome au site d'injection) ont été observées au site d'injection. Dans les études pédiatriques, environ 57 % des patients ont présenté une réaction au site d'injection. En général, les réactions au site d'injection étaient d'intensité légère, elles apparaissaient dans les 24 heures suivant l'administration du médicament, duraient environ 1 à 3 jour(s), ne nécessitaient pas de traitement et se sont résolues dans pratiquement tous les cas.

###### *Réactions cutanées*

Chez les patients pédiatriques, les manifestations d'hypersensibilité potentielle les plus fréquentes étaient : rash (22 %), rash au site d'injection (6 %) et urticaire (4 %). Ces événements étaient d'intensité légère ou modérée.

### *Immunogénicité*

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés chez un faible pourcentage de patients recevant le burosumab, chez lesquels les AAM étaient également positifs avant le traitement ; aucun événement indésirable ou perte d'efficacité n'a été associé(e) à ces résultats.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de données concernant un surdosage en burosumab. Dans les études cliniques pédiatriques, le burosumab a été administré à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg de poids corporel avec une dose maximale de 90 mg toutes les deux semaines sans toxicité dose-limitante. Dans les études cliniques menées chez des adultes, il n'a pas été observé de toxicité dose-limitante à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg ou à une dose totale maximale de 128 mg toutes les quatre semaines.

### Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est recommandé d'arrêter le traitement par le burosumab et de surveiller la réponse biochimique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des désordres osseux, autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation, Code ATC : M05BX05.

### Mécanisme d'action

Le burosumab est un anticorps monoclonal (IgG1) humain recombinant qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et inhibe son activité. En inhibant le FGF23, le burosumab augmente la réabsorption tubulaire du phosphate dans le rein et augmente le taux sérique de 1,25-dihydroxy-vitamine D.

### Efficacité et sécurité cliniques

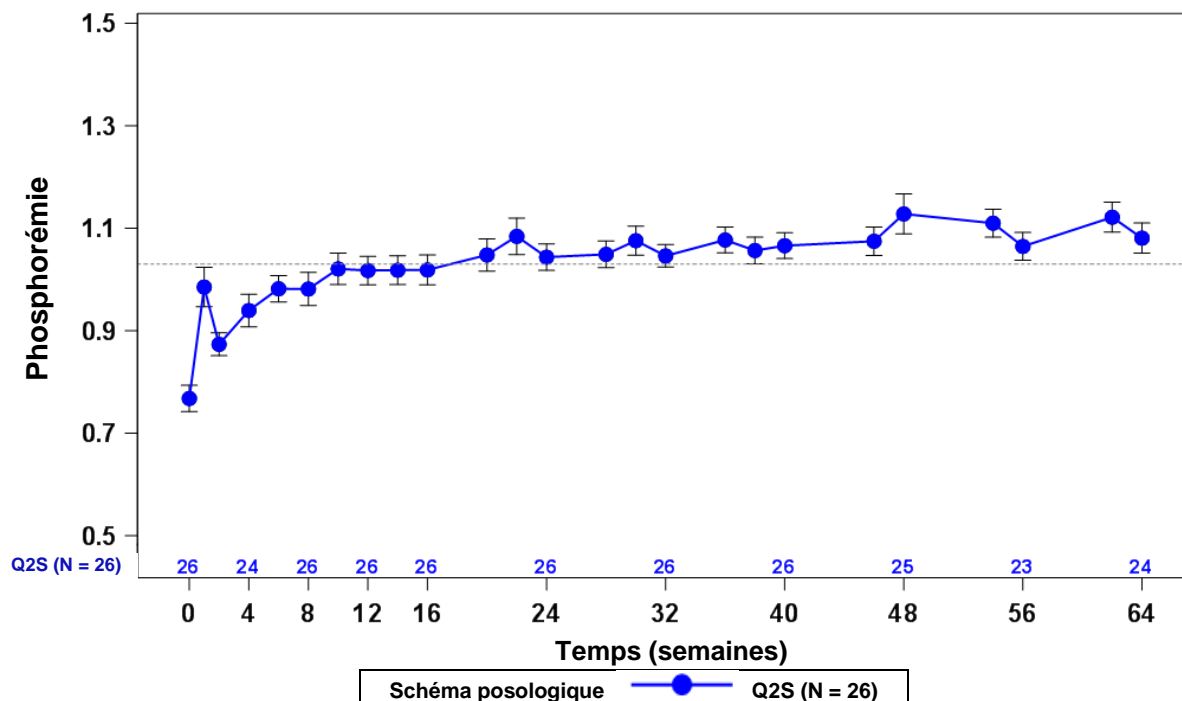
#### Étude UX023-CL201

Dans l'étude pédiatrique UX023-CL201, 52 enfants et adolescents âgés de 5 à 12 ans (moyenne, 8,5 ans ; écart-type [ET] 1,87) atteints d'HLX ont été traités pendant 64 semaines. Presque tous les patients présentaient des signes radiographiques de rachitisme lors de l'inclusion et avaient reçu un traitement par phosphate oral et analogues de la vitamine D pendant une durée moyenne (ET) de 7 (2,4) ans. Ce traitement conventionnel était arrêté 2 à 4 semaines avant le début du traitement par le burosumab. La dose de burosumab était ajustée pour atteindre une valeur cible de la phosphatémie à jeun de 1,13 à 1,62 mmol/L. Vingt-six des 52 patients recevaient le burosumab toutes les quatre semaines (Q4S). Vingt-six des 52 patients recevaient le burosumab toutes les deux semaines (Q2S) à une dose moyenne (min, max) de 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) et 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg aux semaines 16, 40 et 60 respectivement et jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg.

Le burosumab a augmenté la phosphatémie et le seuil rénal du phosphate (rapport entre la réabsorption tubulaire maximale du phosphate et le débit de filtration glomérulaire, TmP/DFG). Les variations de la phosphatémie au cours du temps sont présentées dans la figure 1. Dans le groupe qui recevait le burosumab toutes les deux semaines, la phosphatémie moyenne (ET) a augmenté de

0,77 (0,13) mmol/L au début de l'étude à 1,07 (0,13) mmol/L à la semaine 40 et était maintenue à 1,08 (0,14) mmol/L à la semaine 64.

**Figure 1 : Phosphatémie (mmol/L) au cours du temps dans l'étude pédiatrique de phase II menée chez des enfants âgés de 5 à 12 ans recevant le burosumab toutes les 2 semaines (Q2S)**



#### *Activité phosphatase alcaline sérique*

L'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne (ET) était de 459 (105) U/L au début de l'étude et avait diminué à 369 (76) U/L à la semaine 64 (-19,6 %,  $p < 0,0001$ ).

Le taux sérique de phosphatase alcaline osseuse était de 165 (52)  $\mu\text{g/L}$  [moyenne (ET)] au début de l'étude et de 115 (31)  $\mu\text{g/L}$  à la semaine 64 (variation moyenne : -28,5 %).

#### *Rickets Severity Score - Score de sévérité du rachitisme (RSS)*

La sévérité du rachitisme infantile dans l'étude UX023-CL201 a été évaluée à l'aide de l'échelle RSS, une méthode de cotation radiographique développée initialement pour évaluer la sévérité du rachitisme carenciel dans les poignets et les genoux sur la base du degré d'effilochage et d'évasement métaphysaires et de la proportion de cartilage de conjugaison touché. Dans l'étude UX023-CL201, le score RSS était mesuré à l'aide d'une échelle prédéfinie ciblée sur des anomalies spécifiques dans les poignets et les genoux. Une synthèse des résultats est présentée dans le tableau 2. La variation négative du score RSS traduit la résolution des signes radiographiques du rachitisme.

#### *Radiographic Global Impression of Change - Impression globale du changement radiographique (RGI-C)*

L'outil RGI-C, utilisé en complément de l'échelle RSS visant à évaluer la sévérité du rachitisme infantile dans l'étude UX023-CL201, est une échelle de cotation relative destinée à comparer les signes de rachitisme d'un patient avant et après le traitement à l'aide d'une échelle ordinaire en 7 points afin d'évaluer le changement au niveau des mêmes anomalies que celles cotées avec l'échelle RSS. Les scores vont de -3 (indiquant une aggravation sévère du rachitisme) à +3 (indiquant la guérison complète du rachitisme). Une synthèse des résultats est présentée dans le tableau 2. La variation positive du score RGI-C traduit la résolution des signes radiographiques du rachitisme.



**Tableau 2 : Réponse du rachitisme chez des enfants âgés de 5 à 12 ans recevant le burosumab dans l'étude UX023-CL201**

Critère d'évaluation	Durée du traitement par le burosumab (semaines)	Taille d'effet	
		Q2S (N = 26)	Q4S (N = 26)
<b>Score RSS total</b>			
Score initial moyen (ET)		1,92 (1,2)	1,67 (1,0)
Variation de la moyenne des MC (erreur standard [ES]) du score total par rapport au score initial <sup>a</sup> (une diminution du score RSS indique une amélioration du rachitisme)	40	-1,06 (0,1) (p < 0,0001)	-0,73 (0,1) (p < 0,0001)
	64	-1,00 (0,1) (p < 0,0001)	-0,84 (0,1) (p < 0,0001)
<b>Score RGI-C total</b>			
Moyenne des MC (ES) <sup>a</sup> (un score positif indique une amélioration)	40	+1,66 (0,1) (p < 0,0001)	+1,47 (0,1) (p < 0,0001)
	64	+1,56 (0,1) (p < 0,0001)	+1,58 (0,1) (p < 0,0001)

a) Les estimations des moyennes des MC et des valeurs p sont issues du modèle d'équations d'estimation généralisées prenant en compte le score RSS initial, les visites et le schéma posologique et leur interaction.

Il n'a pas été observé de changement de la distance intercondylienne dans le *genu varum* et de la distance intermalléolaire dans le *genu valgum* jusqu'à la semaine 64 par rapport aux valeurs initiales.

#### Étude UX023-CL205

Dans l'étude pédiatrique UX023-CL205, le burosumab a été évalué chez 13 patients atteints d'HLX âgés de 1 à 4 ans (âge moyen, 2,9 ans, ET 1,1) pendant 40 semaines. Tous les patients présentaient des signes radiographiques de rachitisme lors de l'inclusion et 12 patients avaient reçu un traitement par phosphate oral et analogues de la vitamine D pendant une durée moyenne (ET) de 16,7 (14,4) mois. Ce traitement conventionnel était arrêté 2 à 6 semaines avant le début du traitement par le burosumab. Les patients recevaient le burosumab à la dose de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines.

Dans l'étude UX023-CL205, la phosphatémie à jeun moyenne (ET) a augmenté de 0,81 (0,092) mmol/L au début de l'étude à 1,12 (0,158) mmol/L à la semaine 40.

#### *Activité phosphatase alcaline sérique*

L'activité phosphatase alcaline sérique totale moyenne (ET) était de 549 (193,8) U/L au début de l'étude et avait diminué à 335 (87,6) U/L à la semaine 40 (variation moyenne : -36,3 %).

#### *Rickets Severity Score - Score de sévérité du rachitisme (RSS)*

Après 40 semaines de traitement par le burosumab, le score RSS total moyen était amélioré de 2,92 (1,367) au début de l'étude à 1,19 (0,522), ce qui correspond à une variation de la moyenne des MC (ES) de -1,73 (0,132) par rapport au score initial (p < 0,0001).

#### *Radiographic Global Impression of Change - Impression globale du changement radiographique (RGI-C)*

Après 40 semaines de traitement par le burosumab, la moyenne des MC (ES) du score RGI-C total était de +2,33 (0,08) chez les 13 patients (p < 0,0001), ce qui démontre l'amélioration du rachitisme. Les 13 patients ont été considérés comme répondeurs RGI-C selon la définition d'un score RGI-C total  $\geq +2,0$ .

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec CRYSVITA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le

traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'absorption du burosumab dans la circulation sanguine à partir des sites d'injection par voie sous-cutanée est quasi complète. Après administration sous-cutanée, le temps jusqu'à la concentration sérique maximale ( $T_{max}$ ) du burosumab est d'environ 5 à 10 jours. La concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe de la concentration sérique par rapport au temps (ASC) du burosumab sont proportionnelles à la dose dans l'éventail de doses de 0,1 à 2,0 mg/kg.

### Distribution

Chez les patients atteints d'HLX, le volume de distribution du burosumab observé est à peu près équivalent au volume plasmatique, ce qui semble indiquer une distribution limitée dans les compartiments extravasculaires.

### Biotransformation

Le burosumab, une immunoglobuline naturelle, est composé uniquement d'acides aminés et de glucides et il est peu susceptible d'être éliminé par métabolisme hépatique. Il est attendu que son métabolisme et son élimination suivent les voies d'élimination des immunoglobulines, entraînant la dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

### Élimination

Compte tenu de sa taille moléculaire, il n'est pas attendu que le burosumab soit éliminé directement. La clairance du burosumab dépend du poids corporel et elle est estimée à 0,290 L/jour et 0,136 L/jour respectivement chez un patient adulte (70 kg) et chez un patient pédiatrique (30 kg) types atteints d'HLX, la demi-vie sérique d'élimination ( $t_{1/2}$ ) correspondante étant d'environ 19 jours.

### Linéarité/non-linéarité

Le burosumab présente une pharmacocinétique indépendante du temps qui est linéaire sur l'éventail de doses sous-cutanées de 0,1 à 2,0 mg/kg.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Avec la voie d'administration sous-cutanée, une relation PK/PD directe entre les concentrations sériques de burosumab et les augmentations de la phosphatémie est observée et elle est bien décrite par un modèle  $CE_{50}/E_{max}$ . Les concentrations sériques de burosumab et la phosphatémie, ainsi que le rapport TmP/DFG, augmentaient et diminuaient parallèlement et atteignaient des valeurs maximales à peu près au même moment après chaque administration, ce qui corrobore une relation PK/PD directe. L'ASC pour la variation de la phosphatémie, du rapport TmP/DFG et du taux de  $1,25(OH)_2D$  par rapport aux valeurs initiales augmentait de façon linéaire avec l'augmentation de l'ASC du burosumab.

## PK/PD dans la population pédiatrique

Il n'a pas été observé de différences significatives de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique chez les patients pédiatriques par rapport à la PK/PD dans la population adulte. La clairance et le volume de distribution du burosumab dépendent du poids corporel.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études précliniques effectuées chez des animaux normaux, des effets indésirables ont été observés à des expositions entraînant une phosphatémie supérieure aux limites normales. Ces effets concordent avec une réponse exagérée à l'inhibition du taux normal de FGF23, entraînant ainsi une augmentation supraphysiologique de la phosphatémie au-delà de la limite supérieure de la normale.

Les études effectuées chez le lapin et chez le singe cynomolgus adulte et juvénile ont montré des élévations dose-dépendantes de la phosphatémie et du taux sérique de 1,25(OH)<sub>2</sub>D confirmant les actions pharmacologiques du burosumab chez ces espèces. Une minéralisation ectopique de plusieurs tissus et organes (par exemple rein, cœur, poumon et aorte), ayant des conséquences cliniques comme la néphrocalcinose, dans certains cas, due à une hyperphosphatémie, a été observée chez des animaux normaux à des doses de burosumab entraînant des valeurs de la phosphatémie supérieures à 2,58 mmol/L approximativement. Dans un modèle murin d'HLX, il a été constaté une réduction significative de l'incidence de minéralisation ectopique à des valeurs équivalentes de la phosphatémie, ce qui semble indiquer un risque moindre de minéralisation en présence de FGF23 en excès.

Les effets osseux observés chez les singes adultes et juvéniles consistaient en des modifications des marqueurs du métabolisme osseux, des augmentations de l'épaisseur et de la densité de l'os cortical, une augmentation de la densité de l'os total et un épaississement des os longs. Ces modifications étaient une conséquence des valeurs de la phosphatémie supérieures à la normale, ce qui accélérât le remodelage osseux et entraînait également une hyperostose périostique et une diminution de la solidité osseuse chez les animaux adultes, mais pas chez les animaux juvéniles aux doses testées. Le burosumab n'a pas favorisé un développement osseux anormal, car il n'a pas été constaté de modifications de la longueur du fémur ou de la solidité osseuse chez les animaux juvéniles. Les modifications osseuses étaient cohérentes avec la pharmacologie du burosumab et avec le rôle du phosphate dans la minéralisation, le métabolisme et le remodelage osseux.

Dans les études de toxicologie en administration répétée d'une durée allant jusqu'à 40 semaines effectuées chez le singe cynomolgus, une minéralisation du rete testis et des tubules séminifères a été observée chez les animaux mâles, mais il n'a pas été constaté de modifications du spermogramme. Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur les organes reproducteurs femelles dans ces études.

Dans l'étude de toxicité sur la reproduction et le développement effectuée chez des guenons cynomolgus gestantes, une minéralisation modérée du placenta a été observée chez les animaux recevant 30 mg/kg de ~~burosumab~~ burosumab et est survenue chez les animaux ayant une phosphatémie maximale supérieure à environ 2,58 mmol/L. Une diminution de la durée de gestation et l'incidence plus élevée de naissances prématurées ont été observées chez les femelles gestantes aux doses  $\geq 0,3$  mg/kg qui correspondaient à des expositions au burosumab représentant  $\geq 0,875$  à 1,39 fois les concentrations attendues chez l'homme. Le burosumab a été détecté dans le sérum des fœtus, ce qui indique qu'il était transporté jusqu'au fœtus en traversant la barrière placentaire. Il n'a pas été mis en évidence d'effets tératogènes. Il n'a pas été observé de minéralisation ectopique chez les fœtus ou les petits, et le burosumab n'a pas eu d'effets délétères sur le développement prénatal et postnatal, y compris sur la capacité de survie des petits.

Dans les études précliniques, la minéralisation ectopique a été observée plus fréquemment au niveau rénal chez des animaux normaux recevant le burosumab à des doses entraînant des valeurs de la phosphatémie supérieures à 2,58 mmol/L (voir rubrique 5.3). Il n'a pas été observé d'apparition ou d'aggravation cliniquement significative de néphrocalcinose ni de minéralisation ectopique dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'HLX traités par le burosumab pour atteindre des valeurs normales de la phosphatémie.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

L-histidine  
D-sorbitol E420  
Polysorbate 80  
L-méthionine  
Acide chlorhydrique 10 % (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre transparent avec bouchon en caoutchouc butyle et capsule en aluminium.

Boîte d'un flacon.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Chaque flacon est à usage unique.

Ne pas agiter le flacon avant utilisation.

Le burosumab doit être administré en utilisant une technique aseptique et des seringues et aiguilles à injection à usage unique stériles.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Kyowa Kirin Limited  
Galabank Business Park  
Galashiels  
TD1 1QH  
Royaume-Uni  
+44 (0)1896 664000  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1262/001

EU/1/17/1262/002

EU/1/17/1262/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Piramal Healthcare UK Limited  
Whalton Road  
Northumberland  
Morpeth  
NE61 3YA  
ROYAUME-UNI

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
<p><b>1. UX023-CL201</b></p> <p>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Crysvida dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X (HLX) chez les enfants âgés de 5 à 12 ans, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats actualisés de l'étude UX023-CL201, une étude de phase II de recherche de dose, randomisée, en ouvert, visant à évaluer la pharmacodynamie et la sécurité d'emploi de l'anticorps anti-FGF23 KRN23 chez des enfants atteints d'HLX.</p>	Juillet 2019
<p><b>2. UX023-CL301</b></p> <p>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Crysvida dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X (HLX) chez les enfants âgés de 1 à 12 ans, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener l'étude UX023-CL301, une étude de phase III, randomisée, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pharmacodynamie de l'anticorps anti-FGF23 KRN23 <i>versus</i> phosphate oral et analogues de la vitamine D chez des enfants atteints d'HLX et en soumettre les résultats.</p>	Juillet 2019
<p><b>3. UX023-CL205</b></p> <p>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Crysvida dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X (HLX) chez les enfants âgés de 1 à 4 ans, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats actualisés de l'étude UX023-CL205, une étude de phase II, en ouvert, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la pharmacodynamie et l'efficacité du KRN23 chez des enfants atteints d'HLX.</p>	Mai 2020



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 10 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CRYSVITA 10 mg solution injectable  
burosumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 10 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, D-sorbitol E420, polysorbate 80, L-méthionine, acide chlorhydrique 10 % et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

À usage unique.

Ne pas agiter avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Kyowa Kirin Limited  
Galabank Business Park  
Galashiels  
TD1 1QH  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1262/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON 10 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CRYSVITA 10 mg injectable  
burosumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE 20 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CRYSVITA 20 mg solution injectable  
burosumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 20 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, D-sorbitol E420, polysorbate 80, L-méthionine, acide chlorhydrique 10 % et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
À usage unique.  
Ne pas agiter avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Kyowa Kirin Limited  
Galabank Business Park  
Galashiels  
TD1 1QH  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1262/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON 20 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CRYSVITA 20 mg injectable  
burosumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mL

**6. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CRYSVITA 30 mg solution injectable  
burosumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 30 mg de burosumab dans 1 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : L-histidine, D-sorbitol E420, polysorbate 80, L-méthionine, acide chlorhydrique 10 % et eau pour préparations injectables.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
À usage unique.  
Ne pas agiter avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Kyowa Kirin Limited  
Galabank Business Park  
Galashiels  
TD1 1QH  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1262/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON 30 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CRYSVITA 30 mg injectable  
burosumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**CRYSVITA 10 mg solution injectable**  
**CRYSVITA 20 mg solution injectable**  
**CRYSVITA 30 mg solution injectable**

burosumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CRYSVITA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CRYSVITA
3. Comment utiliser CRYSVITA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CRYSVITA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

## 1. Qu'est-ce que CRYSVITA et dans quels cas est-il utilisé

### Qu'est-ce que CRYSVITA

CRYSVITA contient la substance active burosumab. C'est un type de médicament appelé « anticorps monoclonal humain ».

### Dans quels cas CRYSVITA est-il utilisé

CRYSVITA est utilisé pour traiter l'hypophosphatémie liée à l'X (HLX). Il est utilisé chez les enfants âgés d'1 an et plus et chez les adolescents dont la croissance n'est pas terminée.

### Qu'est-ce que l'hypophosphatémie liée à l'X (HLX)

L'hypophosphatémie liée à l'X (HLX) est une maladie génétique.

- Les personnes atteintes d'HLX ont des taux anormalement élevés d'une hormone appelée facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23).
- Le FGF23 diminue la quantité de phosphate dans le sang.
- Le taux faible de phosphate peut entraîner un développement et une solidification incorrects des os.

### Comment agit CRYSVITA

CRYSVITA se lie au FGF23 dans le sang, ce qui l'empêche d'agir et augmente les taux de phosphate dans le sang de façon à pouvoir obtenir des taux de phosphate normaux.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CRYSVITA

### N'utilisez jamais CRYSVITA :

- si vous êtes allergique au burosumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;

- si vous prenez des suppléments à base de phosphate ou de vitamine D ;
- si vous avez déjà eu un taux sanguin élevé de phosphate (« hyperphosphatémie ») ;
- si vous présentez une maladie des reins sévère ou une insuffisance rénale.

#### Réactions allergiques

Arrêtez d'utiliser CRYSVITA et informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, car ils pourraient être des signes de réaction allergique :

- éruption cutanée et démangeaisons sur tout le corps ;
- gonflement sévère des paupières, de la bouche ou des lèvres (angioedème) ;
- essoufflement ;
- battements cardiaques rapides ;
- sueurs.

N'utilisez pas CRYSVITA si l'un des cas ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser CRYSVITA.

#### **Avertissements et précautions**

##### Réactions cutanées

Vous pouvez développer des réactions cutanées au site d'injection ; voir la rubrique 4 pour plus d'informations. Si ces réactions sont sévères, informez votre médecin.

##### **Examens et contrôles**

Votre médecin surveillera vos taux sanguin et urinaire de phosphate et pourra également demander une échographie rénale au cours de votre traitement afin de réduire le risque d'hyperphosphatémie (quantité excessive de phosphate dans le sang) et de minéralisation ectopique (accumulation de calcium dans des tissus tels que les reins). Votre taux sérique d'hormone parathyroïdienne sera également contrôlé régulièrement.

##### **Enfants âgés de moins d'1 an**

CRYSVITA ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins d'1 an car la sécurité et les effets du médicament n'ont pas été étudiés dans cette tranche d'âge.

##### **Autres médicaments et CRYSVITA**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'utilisez pas CRYSVITA et informez votre médecin si vous prenez :

- des suppléments à base de phosphate ou de vitamine D.

Informez votre médecin avant d'utiliser CRYSVITA si vous prenez :

- des médicaments qui agissent de la même façon que le calcium dans l'organisme (« calcimimétiques »). S'ils sont utilisés ensemble, ils peuvent diminuer le taux de calcium dans le sang.

##### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament, car on ne sait pas si CRYSVITA aura des effets nocifs sur l'enfant.

L'utilisation de CRYSVITA n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Si vous êtes en capacité d'avoir des enfants (« en âge de procréer »), vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CRYSVITA. Vous devez en parler avec votre médecin.

On ne sait pas si CRYSVITA passe dans le lait maternel, et un risque pour les nouveau-nés ou nourrissons ne peut être exclu. Vous devez en parler avec votre médecin.

### **Conduite de véhicule, bicyclette et utilisation de machines**

Il est possible que CRYSVITA provoque des sensations vertigineuses et affecte votre aptitude à faire de la bicyclette, à utiliser des outils ou machines ou à conduire des véhicules. Si vous pensez ressentir ces effets, ne faites pas de bicyclette, n'utilisez pas d'outils ou machines ou ne conduisez pas et informez votre médecin.

### **CRYSVITA contient du sorbitol.**

Ce médicament contient 45,91 mg de sorbitol par flacon, équivalent à 45,91 mg/mL.

## **3. Comment utiliser CRYSVITA**

CRYSVITA doit être administré en injection sous la peau dans le bras, l'abdomen, la fesse ou la cuisse par votre médecin ou par un professionnel de santé expérimenté.

### **Dose de CRYSVITA qui vous sera administrée**

La dose est basée sur votre poids. Votre médecin calculera la dose appropriée pour vous. CRYSVITA sera injecté toutes les deux semaines.

Votre médecin demandera des examens de contrôle afin de s'assurer que vous recevez la dose appropriée et pourra modifier votre dose si nécessaire.

La dose maximale que vous recevrez est de 90 mg.

### **Si vous avez reçu plus de CRYSVITA que vous n'auriez dû**

Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de CRYSVITA, informez immédiatement votre médecin.

### **Si vous n'avez pas reçu une dose de CRYSVITA**

En cas d'omission d'une dose, parlez-en immédiatement à votre médecin. La dose omise doit être administrée dès que possible et votre médecin réorganisera l'administration des doses suivantes en conséquence.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables (très fréquents – peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)**

- abcès dentaire (infection) ;
- maux de tête ;
- sensations vertigineuses ;
- douleur dentaire ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans les muscles (myalgies) et dans les mains et les pieds ;
- taux sanguin faible de vitamine D ;
- réactions au site d'administration de l'injection, pouvant être notamment :
  - rougeur ou éruption cutanée,
  - douleur ou démangeaisons,
  - gonflement,

- saignement ou bleu.

Ces réactions au site d'injection sont généralement légères, elles surviennent dans les 24 heures suivant l'injection et diminuent habituellement en 1 à 3 jours environ.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver CRYSVITA**

Tenir CRYSVITA hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas CRYSVITA après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas CRYSVITA si la solution contient des particules visibles.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient CRYSVITA**

La substance active est le burosumab. Chaque flacon contient 10 mg, 20 mg ou 30 mg de burosumab.

Les autres composants sont : L-histidine, D-sorbitol (E420), polysorbate 80, L-méthionine, acide chlorhydrique 10 % et eau pour préparations injectables (voir « CRYSVITA contient du sorbitol » à la rubrique 2 pour plus d'informations).

### **Comment se présente CRYSVITA et contenu de l'emballage extérieur**

CRYSVITA est une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair/marron clair présentée dans un petit flacon en verre. Chaque boîte contient 1 flacon.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Kyowa Kirin Limited  
Galabank Business Park  
Galashiels  
TD1 1QH  
Royaume-Uni  
[medinfo@kyowakirin.com](mailto:medinfo@kyowakirin.com)

### **Fabricant**

Piramal Healthcare UK Limited  
Whalton Road  
Morpeth  
NE61 3YA  
Royaume-Uni

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.



**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION  
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE**

**Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :**

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.