

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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(s) 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. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CRYSVITA est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée au FGF23 chez les patients pédiatriques âgés d'un an et plus et chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique associée aux tumeurs mésenchymateuses phosphaturiques qui ne relèvent pas d'une exérèse à visée curative ou ne peuvent pas être localisées.

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 actifs (par exemple calcitriol) doivent être arrêtés une semaine avant le début du traitement. Le traitement de substitution ou de supplémentation avec des formes inactives de vitamine D doit être instauré ou poursuivi conformément aux recommandations en vigueur avec

une surveillance de la calcémie et de la phosphatémie. La phosphatémie à jeun doit être inférieure aux valeurs de référence pour l'âge lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.3).

Ostéomalacie oncogénique (TIO)

Posologie chez les enfants et adolescents atteints d'ostéomalacie oncogénique âgés d'1 an à 17 ans

La posologie chez les patients âgés de 1 an à 17 ans a été déterminée à partir de modélisations et de simulations pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

Enfants âgés de 1 à 12 ans :

La dose initiale recommandée chez les enfants âgés de 1 à 12 ans est de 0,4 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines. Les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches. La dose maximale est de 90 mg.

Adolescents âgés de 13 à 17 ans :

La dose initiale recommandée chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans est de 0,3 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines. Les doses doivent être arrondies aux 10 mg les plus proches. La dose maximale est de 180 mg.

Pour tous les enfants et adolescents, après le début du traitement par burosumab, la phosphatémie à jeun doit être mesurée toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement, une fois par mois pendant les 3 premiers mois de traitement et comme approprié ensuite. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après l'administration de burosumab. Si la phosphatémie à jeun est dans les valeurs de référence pour l'âge, la même dose doit être maintenue.

Augmentation de la dose chez les enfants âgés de 1 à 12 ans

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence, la dose peut être augmentée de manière progressive. Les doses doivent être augmentées avec une augmentation initiale de 0,6 mg/kg suivie d'augmentations, en fonction de la réponse du patient au traitement, de 0,5 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg), en arrondissant la dose comme décrit ci-dessus, jusqu'à une dose maximale de 90 mg, administrée toutes les 2 semaines. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après l'ajustement de la dose. La dose de burosumab ne doit pas être ajustée plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

Augmentation de la dose chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence, la dose peut être augmentée de manière progressive. Les doses doivent être augmentées avec une augmentation initiale de 0,3 mg/kg suivie d'augmentations, de 0,2 mg/kg à 0,5 mg/kg (l'augmentation de la dose dépendant de la réponse du phosphate sérique du patient), en arrondissant la dose comme décrit ci-dessus, jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg (dose maximale de 180 mg), administrée toutes les 2 semaines. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après l'ajustement de la dose. La dose de burosumab ne doit pas être ajustée plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

Diminution de la dose chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans

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 sérique à jeun doit à nouveau être contrôlée dans un délai de 4 semaines. Une fois la phosphatémie inférieure aux valeurs de référence, le traitement peut être repris à une dose correspondant à environ la moitié de la dose précédente, en arrondissant la quantité comme décrit ci-dessus. La phosphatémie doit être à nouveau contrôlée 2 semaines après toute modification de la dose. Si le taux reste inférieur aux valeurs de référence après la reprise du traitement, la dose peut être à nouveau ajustée.

Conversion de la dose à l'âge de 18 ans

À l'âge de 18 ans, le patient doit passer à la dose adulte et au schéma posologique indiqué ci-dessous.

Posologie chez les adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique

La dose initiale recommandée chez les adultes est de 0,3 mg/kg de poids corporel, arrondies aux 10 mg les plus proches, administrée toutes les quatre semaines.

Après le début du traitement par burosumab, la phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après chaque administration pendant les 3 premiers mois de traitement, et comme approprié ensuite. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après la précédente administration de burosumab. Si la phosphatémie à jeun est dans les valeurs de référence, la même dose doit être maintenue.

Augmentation de la dose

Si la phosphatémie à jeun est inférieure aux valeurs de référence, la dose peut être augmentée de manière progressive. La dose doit être augmentée avec une augmentation initiale de 0,3 mg/kg suivie d'augmentations de 0,2 mg/kg à 0,5 mg/kg (en fonction de la réponse du patient au traitement) jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg (dose maximale de 180 mg) administrée toutes les 4 semaines. La phosphatémie à jeun doit être mesurée 2 semaines après l'ajustement de la dose.

Chez les patients dont la phosphatémie reste inférieure aux valeurs de référence malgré l'administration de la dose maximale toutes les 4 semaines, la dose antérieure peut être fractionnée et administrée toutes les 2 semaines, avec des augmentations par paliers si nécessaire comme il est indiqué ci-dessus, jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg administrée toutes les 2 semaines (dose maximale de 180 mg).

Diminution de la dose

Si la phosphatémie est supérieure aux valeurs de référence, la dose suivante ne doit pas être administrée et la phosphatémie à jeun doit à nouveau être contrôlée dans un délai de 2 semaines. Avant la reprise du traitement par burosumab, le patient doit avoir une phosphatémie inférieure aux valeurs de référence. Une fois la phosphatémie inférieure aux valeurs de référence, le traitement peut être repris à une dose correspondant à environ la moitié de la dose précédente, administrée toutes les 4 semaines. La phosphatémie doit être à nouveau contrôlée 2 semaines après toute modification de la dose.

Si le taux reste inférieur aux valeurs de référence après la reprise du traitement, la dose peut être à nouveau ajustée.

Interruption de la dose chez les patients pédiatriques et adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique

Si un patient subit un traitement de la tumeur sous-jacente (c'est-à-dire une excision chirurgicale ou une radiothérapie), le traitement par burosumab doit être interrompu.

Après la fin du traitement de la tumeur sous-jacente, le phosphate sérique doit être réévalué avant de reprendre le traitement par burosumab. Le traitement par burosumab doit être repris à la dose initiale du patient si le taux de phosphate sérique reste inférieur aux valeurs de référence. Suivre l'ajustement de dose recommandé décrit ci-dessus pour maintenir le taux de phosphate sérique aux valeurs de référence normale pour l'âge.

Pour la population pédiatrique et la population adulte tous les patients atteints d'ITO, le traitement doit être interrompu si le médecin traitant considère qu'aucune amélioration significative des réponses des marqueurs biochimiques ou cliniques n'est observée, malgré l'administration de la dose maximale.

Tous les patients

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).

Dose oubliée

Le traitement peut être administré dans un créneau de plus ou moins trois jours par rapport à la date de traitement planifiée si nécessaire pour des raisons pratiques. Si un patient n'a pas reçu une dose, le traitement par burosumab doit être repris dès que possible à la dose prescrite.

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 patients pédiatriques atteints d'ostéomalacie oncogénique n'ont pas été établies dans les études cliniques.

Sujets âgés

Les données disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

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 ou plus.

Les sites d'injection doivent être alternés et faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter des signes de réactions éventuelles (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Pour certains patients, l'auto-administration ou l'administration par un aidant peut être adaptée. Lorsqu'il n'est pas prévu de modifications immédiates de la dose, l'administration peut être effectuée par une personne ayant été formée aux techniques d'injection. Les premières auto-administrations après l'instauration du traitement ou

une modification de la dose doivent se faire sous la supervision d'un professionnel de santé. Le suivi clinique du patient, incluant la surveillance de la phosphatémie, doit être poursuivi comme nécessaire et comme il est indiqué ci-dessous. Une section « Mode d'emploi » détaillée destinée aux patients figure à la fin de la notice.

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 actifs (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

Tracabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

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 actifs ; 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 phosphatase alcaline, 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

Les valeurs de la phosphatémie à jeun doivent être surveillées 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.

Pour prévenir l'hyperphosphatémie, le traitement par burosumab doit être interrompu chez les patients atteints d'ostéomalacie oncogénique qui subissent un traitement de la tumeur sous-jacente. Le traitement par burosumab ne doit être repris que si la phosphatémie à jeun du patient reste en dessous des valeurs de référence (voir section 4.2).

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 actifs 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).

Le burosumab 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 le burosumab 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

Crysvita a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration de Crysvita.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) rapportés chez les enfants et adolescents atteints d'HLX traités pendant une durée allant jusqu'à 64 semaines au cours des études cliniques étaient : réactions au site d'injection (56 %), toux (56 %), céphalées (50 %), pyrexie (43 %), extrémités douloureuses (40 %), vomissements (39 %), abcès dentaire (35 %), vitamine D diminuée (32 %), diarrhée (25 %), rash (24 %), nausées (15 %), constipation (11 %), caries dentaires (11 %) et myalgies (11 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) rapportés, au cours des essais cliniques, chez les adultes atteints d'HLX ou TIO, basée sur des études à long terme terminée avec une exposition maximale au burosumab de 300 semaines (avec une période d'exposition variable pour la population tolérance), étaient : dorsalgies (30 %), réaction au site d'injection (29%), céphalées (28 %), infection dentaire (28 %), diminution du taux de vitamine D (28%), spasmes musculaires (8 %), syndrome des jambes sans repos (16%), sensations vertigineuses (16 %) et constipation (13%) (voir rubrique 4.4 et « Description des effets indésirables » ci-dessous).

Les fréquences des effets indésirables sont listées dans le Tableau 1 (HLX, patients pédiatriques), et dans le Tableau 2 (HLX et TIO, patients adultes).

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.

Liste tabulée des effets indésirables

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez des patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans atteints d'HLX, observés au cours des essais cliniques et après la commercialisation

Classe de système d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Abcès dentaire ¹
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux ²
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses ³
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements Nausées Diarrhée Constipation Caries dentaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash ⁴
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 ⁵ Fièvre
Investigations	Très fréquent	Vitamine D diminuée ⁶
	Fréquence indéterminée	Phosphore sanguin augmenté ⁷

¹ Le terme « abcès dentaire » inclut : *abcès dentaire, infection dentaire et douleur dentaire*.

² Le terme « toux » inclut : *toux et toux productive*.

³ Le terme « sensations vertigineuses » inclut : *sensations vertigineuses et sensation vertigineuse à l'effort*.

⁴ Le terme « rash » inclut : *rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash prurigineux, rash maculopapuleux et rash pustuleux*.

⁵ Le terme « réaction au site d'injection » inclut : *réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, rash au site d'injection, contusion au site d'injection, altération de la couleur au site d'injection, gêne au site d'injection, hématome au site d'injection, hémorragie au site d'injection, induration au site d'injection, macule au site d'injection et urticaire au site d'injection*.

⁶ Le terme « vitamine D diminuée » inclut : *carence en vitamine D, 25-hydroxycholecalciférol sanguin diminué et vitamine D diminuée*.

⁷ Le terme « phosphore sanguin augmenté » inclut : *phosphore sanguin augmenté et hyperphosphatémie*.

Tableau 2 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez des adultes atteints d'HLX (N = 176) et TIO (N=27)

Classe de système d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection dentaire ¹
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ²
	Très fréquent	Sensations vertigineuses
	Très fréquent	Syndrome des jambes sans repos
	Fréquent	Constipation
Affections gastro-intestinales	Fréquent	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash ³
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Dorsalgies
	Très fréquent	spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réaction au site d'injection ⁴
Investigations	Très fréquent	Vitamine D diminuée ⁵
	Fréquent	Phosphore sanguin augmenté ⁶

¹ Le terme « infection dentaire » inclut : *abcès dentaire, infection dentaire et douleur dentaire.*

² Le terme « céphalées » inclut : *céphalées et gêne due à un mal de tête.*

³ Le terme « rash » inclut : *rash, rash napulaire et rash érythémateux,*

⁴ Le terme « réaction au site d'injection » inclut : *réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, rash au site d'injection, contusion au site d'injection, altération de la couleur au site d'injection, gêne au site d'injection, hématome au site d'injection, hémorragie au site d'injection, induration au site d'injection, macule au site d'injection, urticaire au site d'injection, hypersensibilité au site d'injection et inflammation au site d'injection..*

⁵ Le terme « vitamine D diminuée » inclut : *carence en vitamine D, 25-hydroxycholecalciférol sanguin diminué et vitamine D diminuée.*

⁶ Le terme « phosphore sanguin augmenté » inclut : *phosphore sanguin augmenté et hyperphosphatémie*

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection

Enfants et adolescents atteints d'HLX :

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 56 % 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.

Adultes atteints d'HLX ou TIO:

En général, les réactions au site d'injection étaient d'intensité légère, n'ont pas nécessité de traitement, et se sont résolues dans pratiquement tous les cas.

Chez les patients atteints d'HLX, dans la phase de traitement contrôlée par placebo de l'étude UX023-CL303, la fréquence des réactions au site d'injection (réaction au site d'injection, érythème, rash, ecchymose, douleur, prurit et hématome) était de 12 % dans les deux groupes burosumab et placebo.

Hypersensibilité

Enfants et adolescents atteints d'HLX :

Des réactions d'hypersensibilité (incluant : rash au site d'injection, rash, urticaire, gonflement du visage, dermatite) ont été rapportées chez 18 % des patients pédiatriques. Toutes les réactions rapportées étaient d'intensité légère ou modérée.

Adultes atteints d'HLX et TIO :

Les réactions d'hypersensibilité étaient d'intensité légère à modérée.

Chez les patients atteints d'HLX, dans la phase de traitement contrôlée par placebo de l'étude UX023-CL303, l'incidence de réactions d'hypersensibilité possible était comparable chez les patients adultes traités par le burosumab et chez ceux recevant le placebo (6 %).

Chez les patients atteints de TIO, la fréquence des réactions d'hypersensibilité (rash, éruption médicamenteuse et hypersensibilité) basée sur les données de fin d'études (avec une période d'exposition variable dans la population de tolérance) était de 30 %.

Vitamine D diminuée

Enfants et adolescents atteints d'HLX :

Une diminution du taux sérique de 25 hydroxy-vitamine D, potentiellement due à une transformation accrue en la forme active 1,25-dihydroxy-vitamine D, a été observée après l'instauration du traitement par le burosumab chez environ 8 % des patients pédiatriques. Une supplémentation avec une forme inactive de vitamine D a été efficace pour normaliser les taux plasmatiques.

Hyperphosphatémie

Adultes atteints d'HLX ou TIO :

Chez les patients HLX, dans la phase de traitement contrôlé avec placebo de l'étude UX023-CL303, 9 patients (13,2 %) du groupe burosumab ont présenté une phosphatémie élevée à au moins une reprise pendant la période de traitement contrôlée contre placebo ; des réductions de dose spécifiées par le protocole ont été nécessaires chez 5 de ces 9 patients. Après l'instauration du burosumab dans la période de poursuite du traitement en ouvert, 8 patients (12,1 %) du groupe placebo→burosumab avaient des valeurs élevées de la phosphatémie. Des réductions de dose spécifiées par le protocole ont été nécessaires chez 4 de ces 8 patients. La dose a été réduite de 50 % chez tous les patients répondant aux critères définis par le protocole. Une seconde réduction de dose n'a été nécessaire que chez un seul patient (1 %) en raison d'une hyperphosphatémie persistante.

Chez les patients atteints de TIO, sur la base des données de fin d'études (avec une période d'exposition variable dans la population de tolérance), 11 % des patients ont présenté des événements d'hyperphosphatémie, qui ont été traités par une diminution de la dose.

Syndrome des jambes sans repos

Adultes atteints d'HLX ou TIO :

Chez les patients XLH, dans la phase de traitement contrôlé avec placebo de l'étude UX023-CL303, environ 12 % des patients du groupe de traitement par le burosumab et 8 % des patients du groupe placebo ont présenté une aggravation du syndrome des jambes sans repos présent à l'inclusion ou un syndrome des jambes sans repos *de novo* d'intensité légère à modérée.

Chez les patients atteints de TIO, sur la base des données de fin d'études (avec une période d'exposition variable dans la population de tolérance), 11 % des patients ont présenté des événements de syndrome des jambes sans repos de sévérité légère à modérée.

Immunogénicité

Patients pédiatriques atteints de XLH :

Globalement, l'incidence d'anticorps anti-médicament (AAM) contre le burosumab était < 10 % chez les patients pédiatriques âgés d'1 an et plus atteints d'HLX recevant le burosumab. L'incidence d'AAM neutralisants chez les patients pédiatriques était de 3,2 %. Ces observations n'ont pas été associées à des événements indésirables, à une perte d'efficacité ou à des modifications du profil pharmacocinétique du burosumab.

Patients adultes atteints de XLH et de TIO :

L'incidence des patients qui ont été testés positifs pour les AAM au burosumab dans les études cliniques chez l'adulte avec HLX ou TIO sur la base des données de fin d'études (avec une période d'exposition variable dans la population de tolérance) était de 15%. Aucun de ces patients n'a développé d'AAM neutralisant. Aucun événement indésirable, aucune perte d'efficacité ni aucune modification du profil pharmacocinétique du burosumab n'ont été associés à ces résultats.

Effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints d'ostéomalacie oncogénique

Il n'existe pas de données chez les patients pédiatriques atteints d'ostéomalacie oncogénique (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de données concernant un surdosage de 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 atteints d'XLH, 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. Chez des adultes atteints de TIO, il n'a pas été observé de toxicité dose limitante à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg ou à une dose totale maximale de 184 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {classe}, code ATC : 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 clinique

Efficacité clinique chez les patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique

Le burosumab a été évalué dans deux études ouvertes en un seul bras menées chez un total de 27 patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique. Le phosphate oral et les analogues de la vitamine D actifs ont été interrompus entre 2 à 10 semaines avant le début du traitement par burosumab. Les patients recevaient le burosumab toutes les 4 semaines à une dose initiale de 0,3 mg/kg basée sur le poids pour atteindre un taux de phosphate sérique à jeun de 2,5 à 4,0 mg/dL [0,81 à 1,29 mmol/l].

L'étude UX023T-CL201 a été menée chez 14 patients adultes ayant un diagnostic confirmé d'hypophosphatémie liée au FGF23 due à une tumeur sous-jacente qui ne relevait pas d'une exérèse chirurgicale ou ne pouvait pas être localisée. Huit patients étaient de sexe masculin et l'âge des patients allait de 33 à 68 ans (médiane : 59,5 ans). La dose moyenne (ET) de burosumab était de 0,83 (0,41) mg/kg à la semaine 20, 0,87 (0,49) mg/kg à la semaine 48, 0,77 (0,52) mg/kg à la semaine 96 et 0,67 (0,54) mg/kg à la semaine 144.

L'étude KRN23-002 a été menée chez 13 patients adultes du Japon et du sud de la Corée ayant un diagnostic confirmé d'ostéomalacie oncogénique. Six patients étaient de sexe masculin et l'âge des patients allait de 41 à 73 ans (médiane : 58,0 ans). La dose moyenne (ET) de burosumab était de 0,91 (0,59) mg/kg à la semaine 48 et de 0,96 (0,70) mg/kg à la semaine 88.

Phosphatémie

Dans les deux études, le burosumab a augmenté la phosphatémie, qui est restée stable pendant toute la durée de l'étude, comme le montrent les figures 1 et 2, respectivement.

Figure 1 : Valeurs de la phosphatémie dans l'étude UX023T-CL201 (mg/dL) (moyenne ± ET)

Remarque : la ligne pointillée sur la figure indique la limite inférieure des valeurs normales de la phosphatémie, 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L).

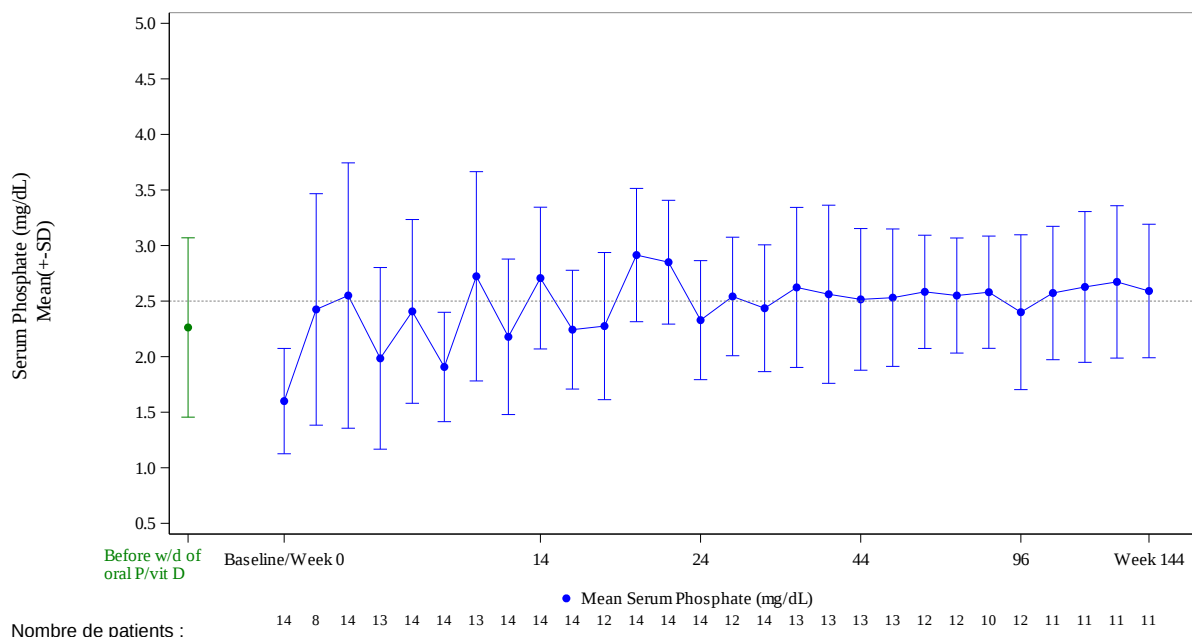
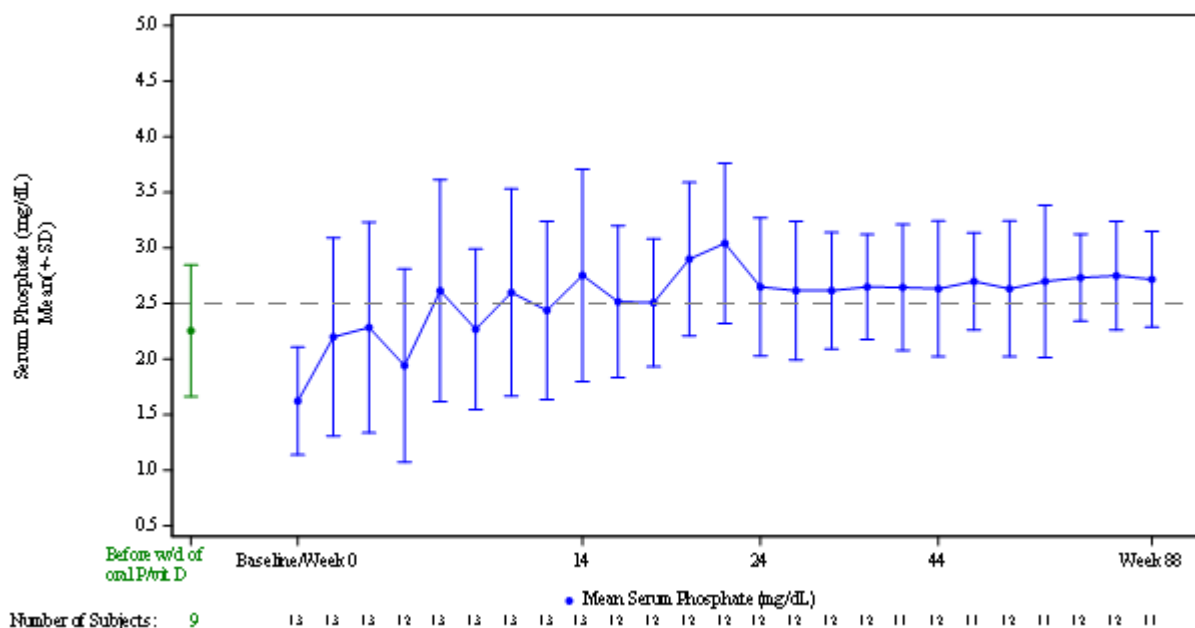


Figure 2 : Valeurs de la phosphatémie dans l'étude KRN23-002 (mg/dL) (moyenne $\pm$ ET)

Remarque : la ligne sur la figure indique la limite inférieure des valeurs normales de la phosphatémie, 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L).



Dans l'étude UX023T-CL201, le rapport TmP/DFG a augmenté chez ces patients, passant d'une moyenne (écart-type) de 1,12 (0,54) mg/dL [0,36 (0,17) mmol/l] au début de l'étude à 2,12 (0,64) mg/dL [0,68 (0,21) mmol/l] à la semaine 48 et est resté stable jusqu'à la semaine 144. Dans l'étude KRN23-002, le rapport TmP/DFG est passé d'une moyenne (écart-type) de 1,15 (0,43) mg/dL [0,46 (0,17) mmol/l] à l'inclusion à 2,30 mg/dL (0,48) mg/dL [0,92 (0,19) mmol/l] à la semaine 48.

Fonction motrice

Dans les deux études, la fonction motrice des patients a été évaluée par des répétitions de l'épreuve " assis-debout " (se lever d'une chaise de façon répétée dans un délai de 30 s, (SST)) et par le test de marche de 6 minutes (6 MWT). On a observé tendance à une amélioration des résultats du SST et du 6MWT.

Fatigue et douleur signalées par les patients

Dans l'étude UX023T-CL201, des améliorations par rapport à l'inclusion ont été observées dès la 12e semaine et se sont maintenues jusqu'à la 144e semaine en ce qui concerne la gravité de la fatigue et l'interférence de la fatigue (mesurées à l'aide du Brief Fatigue Inventory [BFI]) et la gravité de la douleur et l'interférence de la douleur (mesurées à l'aide du Brief Pain Inventory short for [BPI-SF]).

Histomorphométrie osseuse

Dans l'étude UX023T-CL201, des échantillons de biopsies osseuses appariées étaient disponibles chez 11 patients ; l'amélioration était évaluée après 48 semaines de traitement. Le rapport volume de tissu ostéoïde/volume osseux a diminué d'un score moyen (ET) de 17,6 % (19,5) à l'inclusion à 12,1 % (15,4), soit une variation de -31 %. L'épaisseur du tissu ostéoïde a diminué d'une valeur moyenne (ET) de 16,5 (12,0) micromètres à 11,3 (9,2) micromètres, soit une variation de -31 %.

Évaluation radiographique

Des scintigraphies osseuses du corps entier marquées au technetium 99m et des radiographies du squelette ont été réalisées au début et après le traitement jusqu'à la semaine 144(SD) de 16,5 (12,0) micromètres pour évaluer le nombre de fractures et de pseudofractures. Une réduction des fractures et pseudofractures a été observée à la fois sur les scanners osseux et les radiographies, indiquant un bénéfice du traitement par burosumab.

Population pédiatrique atteints d'ostéomalacie oncogénique

Il n'existe pas d'essais cliniques du burosumab chez les patients pédiatriques atteints d'ostéomalacie oncogénique. La posologie du burosumab chez les enfants et adolescents a été déterminée à partir d'une modélisation et de simulations pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

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}) médian du burosumab est d'environ 7 à 13 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 de 16 à 19 jours environ. Etant donné l'estimations de

la demie-vie $t_{1/2}$, le temps nécessaire à l'obtention d'un état d'équilibre est d'approximativement 67 jours. Après administration de doses répétées chez les patients pédiatriques, les concentrations sériques résiduelles atteignent un plateau 8 semaines après le début du traitement.

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, chez les patients atteints d'HLX ou d'ostéomalacie oncogénique, 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.

Patients pédiatriques atteints d'ostéomalacie oncogénique

La dose initiale de burosumab chez les patients pédiatriques atteints d'ostéomalacie oncogénique est basée sur une modélisation et des simulations PK/PD qui indiquent qu'une dose initiale de 0,4 mg/kg toutes les 2 semaines pour des enfants âgés de 1 à 12 ans et de 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines pour les adolescents âgés de 13 à 17 ans devrait permettre à une partie de ces patients d'obtenir une phosphatémie normale. Cette dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 2,0 mg/kg administrée toutes les 2 semaines (la dose la plus élevée simulée).

Populations particulières

Les analyses PK de population effectuées en utilisant les données de patients pédiatriques et adultes atteints d'HLX et de patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique ont montré que l'âge, le sexe, le groupe ethnique, l'ethnicité, l'albuminémie à l'inclusion, les taux de phosphatase alcaline sérique et d'alanine aminotransférase à l'inclusion et une clairance de la créatinine $\geq 49,9$ mL/min à l'inclusion n'étaient pas des facteurs prédictifs significatifs de la pharmacocinétique du burosumab. Selon l'analyse PK de population, les caractéristiques pharmacocinétiques du burosumab sont comparables chez les patients atteints d'HLX ou d'ostéomalacie oncogénique.

Effet postprandial sur la phosphatémie et la calcémie

L'effet du burosumab sur la phosphatémie et la calcémie après un repas a été évalué dans deux sous-études (études UX023-CL301 et UX023-CL303) chez 13 patients pédiatriques (âgés de plus de 3 ans) et 26 patients adultes (âgés de 24 à 65 ans). La phosphatémie et la calcémie étaient mesurées à la fin de l'intervalle posologique chez les patients pédiatriques et au milieu de l'intervalle chez les adultes. Des échantillons de sang étaient prélevés après une période de jeûne, puis 1 à 2 heure(s) après un repas standard.

Dans les sous-études, l'administration de burosumab n'a pas entraîné d'excursions postprandiales de la phosphatémie ou de la calcémie au-dessus des limites supérieures de la normale pour l'âge que ce soit chez le patient pédiatrique ou adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques effectuées chez des animaux normaux, des effets indésirables ont été observés à des expositions entraînant une phosphatémie supérieure aux limites normales. Ces effets concordaient 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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 8 mg/dL (2,6 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 accélérerait 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 et est survenue chez les animaux ayant une phosphatémie maximale supérieure à environ 8 mg/dL (2,6 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 8 mg/dL (2,6 mmol/L). 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. DONNEES 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

3 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 de 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 D'ACCES PRECOCE

KYOWA KIRIN PHARMA

20 26 BOULEVARD DU PARC

92200 NEUILLY SUR SEINE

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

[code CIP dédié ou code CIP de l'AMM en vigueur]

- 34009 301 452 1 0 : 1 flacon en verre de 1 mL
- 34009 301 452 2 7 : 1 flacon en verre de 1 mL.
- 34009 301 452 3 4 : 1 flacon en verre de 1 mL.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en endocrinologie, diabète et nutrition, en néphrologie, en rhumatologie ou en oncologie ou médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

La boîte commerciale de Crysvita sera insérée dans un sachet transparent sur lequel sera apposée une étiquette comprenant les mentions ci-dessous. Les informations de sérialisation de la boîte commerciale seront désactivées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CRYSVITA 10 mg, 20 mg ou 30 mg solution injectable
burosumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Sans objet.

A noter : la composition en substance active est inscrite sur la boîte commerciale qui est insérée dans le sachet.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

A noter : la liste des excipients est inscrite sur la boîte commerciale qui est insérée dans le sachet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Sans objet.

A noter : la forme pharmaceutique et le contenu sont inscrits sur la boîte commerciale qui est insérée dans le sachet.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

A noter : le mode et la voie d'administration sont inscrits sur la boîte commerciale qui est insérée dans le sachet.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Sans objet.

A noter : cette mention est inscrite sur la boîte commerciale qui est insérée dans le sachet.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

A noter : la date de péremption est inscrite sur la boîte commerciale qui est insérée dans le sachet.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

KYOWA KIRIN PHARMA

20-26 BOULEVARD DU PARC

92200 NEUILLY SUR SEINE

Exploitant

KYOWA KIRIN PHARMA

20-26 BOULEVARD DU PARC

92200 NEUILLY SUR SEINE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Sans objet.

A noter : le numéro de lot est inscrit sur l'emballage de la boîte commerciale insérée dans le sachet.

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en endocrinologie, diabète et nutrition, en néphrologie, en rhumatologie ou en oncologie ou médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

A noter : l'information en braille est inscrite sur l'emballage de la boîte commerciale insérée dans le sachet.

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

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon 10 mg, 20 mg ou 30 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CRYSVITA 10 mg, 20 mg ou 30 mg

Injection
burosumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 ml

6. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

CRYSVITA 10 mg solution injectable

CRYSVITA 20 mg solution injectable

CRYSVITA 30 mg solution injectable

Burosumab

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

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 ?

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

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'ostéomalacie oncogénique (TIO) chez les enfants âgés d'1 an et plus et les adultes, lorsque la tumeur qui provoque cette maladie ne peut pas être retirée ou localisée.

Qu'est-ce que l'ostéomalacie oncogénique (TIO) ?

- Les personnes atteintes d'ostéomalacie oncogénique ont des taux plus élevés d'une hormone appelée FGF23 produite par certains types de tumeurs.
- Le FGF23 diminue la quantité de phosphate dans le sang.
- Le taux faible de phosphate peut entraîner une fragilisation des os, une faiblesse musculaire, une fatigue, des douleurs osseuses et des fractures.

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 ce que des taux de phosphate normaux puissent être obtenus.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CRYSVITA ?

N'utilisez jamais CRYVITA :

- 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 compléments contenant du phosphate ou des compléments à base de vitamine D (qui contiennent une forme dite « active » de vitamine D, par exemple le calcitriol) ;
- 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 contactez 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 (angioœdème) ;
- 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.

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 de calcium 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 de phosphate ;
- certains compléments contenant de la vitamine D (qui contiennent une forme dite « active » de vitamine D, par exemple le calcitriol). Il existe certains suppléments de vitamine D que vous pouvez continuer ou commencer à utiliser et votre médecin vous précisera lesquels.

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.
- si vous êtes un patient atteint de TIO et que vous êtes sur le point de recevoir un traitement de la tumeur sous-jacente (c'est-à-dire une radiothérapie ou une ablation chirurgicale). Dans ce cas, le traitement par CRYSVITA ne sera commencé qu'après le traitement de la tumeur sous-jacente et si les taux de phosphate sérique sont bas.

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 (voie sous-cutanée) dans le haut du bras, l'abdomen, la fesse ou la cuisse. Ce médicament sera administré à vous-même ou à votre enfant par un professionnel de santé. Toutefois, votre médecin peut vous proposer d'effectuer vous-même les injections. Un professionnel de santé vous montrera comment procéder. La première auto-injection après le début du traitement ou suite à une modification de dose devra être effectuée en sa présence. Une section « Mode d'emploi » détaillée figure à la fin de cette notice. Vous devrez toujours suivre attentivement ces instructions pour vous auto-injecter CRYSVITA ou l'injecter à votre enfant.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Dose de CRYSVITA qui vous sera administrée

La dose est basée sur votre poids. Votre médecin calculera la dose appropriée pour vous.

Posologie pour TIO :

CRYSVITA sera injecté :

- toutes les deux semaines chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans ;
- toutes les quatre semaines chez les adultes.

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

La dose maximale que vous recevrez pour le traitement de l'ostéomalacie oncogénique est :

- pour les enfants âgés de 1 à 12 ans de 90 mg
- pour les adolescents âgés de 13 à 17 ans de 180 mg.

Patients atteints de TIO

Si vous êtes un patient atteint de TIO et que vous avez besoin d'un traitement de la tumeur sous-jacente (c'est-à-dire une radiothérapie ou une ablation chirurgicale), le traitement par CRYSVITA sera arrêté pendant une courte période par votre médecin. Une fois le traitement de la tumeur terminé, votre médecin effectuera des contrôles de vos taux de phosphate et reprendra le traitement par CRYSVITA si les taux de phosphate sérique sont bas.

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 INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Possibles effets indésirables

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents atteints d'HLX

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 enfant et adolescent sur 10)

- abcès dentaire (infection) ;
- toux ;
- maux de tête ;
- vomissements ;
- nausées ;
- diarrhée ;
- constipation ;
- caries dentaires ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans les muscles (myalgies), dans les mains et les pieds ;
- 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.

- fièvre ;
- taux faible de vitamine D dans votre sang.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 enfant et adolescent sur 10)

- sensations vertigineuses.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- augmentation du taux de phosphate dans votre sang.

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents atteints de TIO

Les effets secondaires chez les enfants et les adolescents ne sont pas connus, car aucune étude clinique n'a été réalisée.

Effets indésirables chez les adultes atteints d'HLX et TIO

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 adulte sur 10)

- abcès dentaire (infection) ;
- mal de tête ;
- sensations vertigineuses ;
- syndrome des jambes sans repos (besoin irrésistible de bouger les jambes pour faire cesser des sensations gênantes, douloureuses ou inhabituelles dans les jambes, en particulier au moment du coucher ou la nuit)
- constipation ;
- douleurs dorsales ;
- contractures musculaires ;
- réactions au site d'administration de l'injection, pouvant être notamment une douleur ou un gonflement.
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.
- taux faible de vitamine D dans le sang

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 adulte sur 10)

- éruptions cutanées ;
- augmentation du taux de phosphate dans le sang.

Déclaration des effets secondaires

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. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CRYSVITA ?

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

N'utilisez pas ce médicament 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.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.

Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

En cas d'auto-injection, suivez l'étape 5 du « Mode d'emploi » figurant à la fin de la notice pour savoir comment éliminer le médicament non utilisé et les éléments utilisés pour l'injection.

Pour toutes questions sur la façon d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus, adressez-vous à votre professionnel de santé ou pharmacien.

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).

Qu'est-ce que 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 d'accès précoce

KYOWA KIRIN PHARMA

20 26 BOULEVARD DU PARC

92200 NEUILLY SUR SEINE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

KYOWA KIRIN PHARMA

20 26 BOULEVARD DU PARC

Fabricant

ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH
HILDEBRANDSTR. 10-12
37081 GÖTTINGEN
ALLEMAGNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

MODE D'EMPLOI

Veuillez lire attentivement ce mode d'emploi avant d'utiliser CRYSVITA.

- Vous ne devez effectuer vous-même les injections que si votre médecin vous a dit de le faire.
- Vous ne devez effectuer les injections qu'après avoir reçu une formation à la technique d'injection. Les premières auto-injection saprès le début du traitement ou suite à une modification de dose devront être effectuée en présence d'un professionnel de santé.
- Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien ou infirmier/ère (votre professionnel de santé). Vérifiez auprès de votre professionnel de santé en cas de doute.
- Votre médecin vous prescrira la dose appropriée. Votre dose est mesurée en milligrammes (mg). CRYSVITA est disponible en flacons de trois dosages différents : 10 mg, 20 mg et 30 mg. Chaque flacon est à usage unique. Utilisez toujours un flacon neuf de CRYSVITA pour chaque injection ; voir l'étape 5 pour savoir comment éliminer les flacons usagés et les autres matériels.
- Votre médecin vous dira quelle dose de CRYSVITA vous devez vous administrer ou administrer à votre enfant. Plusieurs flacons pourront être nécessaires pour obtenir la dose correcte.
- Si votre médecin vous informe que plusieurs injections sont nécessaires pour administrer la dose requise, vous devez répéter les étapes 2 à 5 ci-dessous pour chaque injection. Pour chaque injection, utilisez du matériel neuf et un site d'injection différent.
- Utilisez uniquement la seringue et les aiguilles fournies par votre pharmacien ou prescrites par votre médecin pour l'injection.
 - Utilisez toujours la grosse aiguille pour prélever la solution et n'oubliez pas de la remplacer par la petite aiguille pour injecter la solution.
 - L'utilisation d'une seringue ou d'aiguille inadaptée peut entraîner une erreur de dose ou rendre l'injection douloureuse.
- En cas d'administration de CRYSVITA à un jeune enfant, il peut être utile qu'une autre personne soit présente pour apporter une assistance.
- N'utilisez pas CRYSVITA si vous êtes allergique à l'un des composants de ce médicament. Si vous présentez une réaction allergique pendant ou après l'injection, arrêtez d'utiliser CRYSVITA et contactez immédiatement votre professionnel de santé. Voir la rubrique 2 de la notice pour plus d'informations.

Étape 1. Préparation et vérification du matériel

Sortez du réfrigérateur le nombre de flacons de CRYSVITA nécessaire.

Vérifiez le dosage sur l'étiquette de chaque flacon.

Assurez-vous d'avoir le nombre correct de flacons pour obtenir la dose en mg prescrite par votre médecin.

En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de santé.

Laissez les flacons en dehors du réfrigérateur pendant 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante. Ne les réchauffez pas d'une autre manière, par exemple dans l'eau chaude ou dans un four à micro-ondes. N'exposez pas les flacons directement aux rayons du soleil

Vérifiez la date de péremption (indiquée après EXP) sur l'étiquette du flacon.

Examinez la solution dans le flacon. N'agitez pas le flacon.

N'utilisez pas le flacon si :

- la date de péremption est dépassée ;
- la solution est trouble, présente une couleur anormale ou contient des particules.

La solution de CRYSVITA doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune/marron clair.



Placez tous les éléments dont vous aurez besoin sur un plan de travail propre. Pour chaque injection, vous aurez besoin de ce qui suit :

- A. Un ou plusieurs flacon(s) de CRYSVITA solution injectable.
- B. Une seringue avec piston.
- C. Une grosse aiguille pour seringue pour prélever CRYSVITA.
- D. Une petite aiguille pour seringue afin d'injecter CRYSVITA.
- E. Des tampons imprégnés d'alcool.
- F. Un collecteur d'aiguilles.
- G. Un pansement (en cas de besoin).
- H. Une compresse de gaze ou un morceau de coton.

Si vous n'avez pas ces éléments, contactez votre professionnel de santé.

Votre professionnel de santé vous expliquera l'utilisation des différentes aiguilles.

La **grosse aiguille** est utilisée pour prélever CRYSVITA à partir du flacon.

La **petite aiguille** est utilisée pour injecter CRYSVITA.

En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de santé avant utilisation.

N'utilisez pas les éléments dont certaines pièces manquent ou sont endommagés.

Ne retirez pas les capuchons des aiguilles avant d'être prêt(e) à utiliser les aiguilles.

Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon avant de passer à l'étape 2.

ÉTAPE 2. Prélèvement de CRYSVITA et préparation de l'injection

Retirez l'opercule du flacon pour laisser apparaître le bouchon en caoutchouc.

Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon imprégné d'alcool et laissez-le sécher. Ne touchez pas le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé.



Sortez la **grosse** aiguille de son emballage stérile, mais ne retirez pas le capuchon de protection.

Pour fixer l'aiguille à la seringue, tenez la **grosse** aiguille d'une main au niveau du capuchon et la seringue de l'autre main au niveau du corps de la seringue.

En fonction des éléments que vous avez reçus :

- vous devrez pousser l'aiguille vers le bas et la tourner sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fixée fermement ;
- **ou** pousser l'aiguille vers le bas jusqu'à ce qu'elle soit fixée fermement.

Ne touchez pas l'aiguille ou l'extrémité de la seringue à laquelle est fixée l'aiguille.

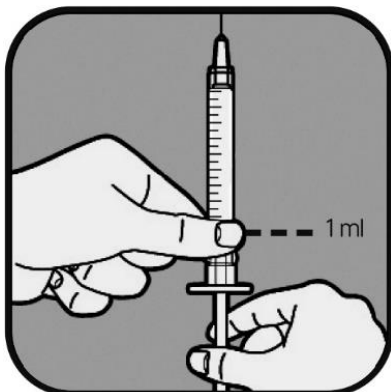
Une fois l'aiguille fixée fermement, tenez la seringue par le centre, l'aiguille dirigée vers le haut.

Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant vers le haut.

Ne jetez pas le capuchon de la seringue.

Après avoir retiré le capuchon, ne touchez pas l'aiguille et ne la laissez pas entrer en contact avec une surface.

N'utilisez pas la seringue si vous la faites tomber après avoir retiré le capuchon ou si l'aiguille semble endommagée.



Votre professionnel de santé vous dira quel est le volume de solution que vous devez injecter. Il sera généralement de 1 mL pour chaque injection. Votre professionnel de santé vous montrera quel est le repère à utiliser si vous devez injecter moins d'1 mL.

Utilisez toujours le repère correspondant à votre dose. En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de santé avant utilisation.

Tirez le piston de la seringue jusqu'à ce que l'extrémité du piston soit alignée sur le repère correspondant à votre dose. Cela fait entrer de l'air dans la seringue.



Tenez le flacon posé sur une surface plane.

Insérez lentement la grosse aiguille dans le flacon à travers le bouchon en caoutchouc.

Ne laissez pas la pointe de l'aiguille toucher la solution dans le flacon.

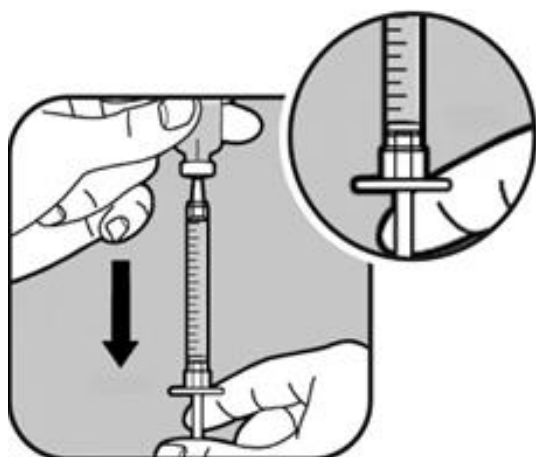
Si la pointe de l'aiguille touche la solution, tirez lentement l'aiguille jusqu'à ce qu'elle ne soit plus en contact avec la solution.

Appuyez lentement sur le piston pour expulser l'air de la seringue dans le flacon.



Maintenez l'aiguille dans le flacon et retournez le flacon.

Vérifiez que la pointe de l'aiguille est dans le fond de la solution.



Tirez lentement le piston pour remplir la seringue jusqu'à ce que l'extrémité du piston soit alignée sur le repère correspondant à votre dose.

Maintenez la pointe de l'aiguille dans la solution à tout moment.



Examinez la solution dans la seringue pour vérifier l'absence de bulles d'air.

Si vous voyez des bulles,

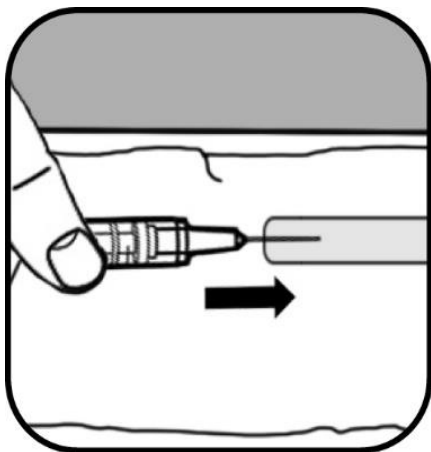
- tenez la seringue en position verticale avec l'aiguille toujours dans le flacon ;
- tapotez doucement le corps de la seringue avec le doigt pour éliminer les bulles d'air ;
- lorsque les bulles d'air sont en haut de la seringue, appuyez doucement sur le piston pour les faire sortir.

Vérifiez à nouveau votre dose par rapport aux repères sur la seringue.

Si nécessaire, prélevez un peu plus de solution pour aligner l'extrémité du piston sur le repère correspondant à votre dose.

Vérifier à nouveau l'absence de bulles et répétez le processus si nécessaire.

Lorsqu'il n'y a plus de bulles dans la seringue, retirez la seringue et l'aiguille du flacon en tirant droit.



Retirez la grosse aiguille de la seringue.

- Pour ce faire, placez le capuchon de la grosse aiguille sur une surface plate.
- À l'aide d'une main, faites glisser la grosse aiguille dans le capuchon et poussez pour couvrir l'aiguille sans utiliser votre autre main pour éviter de vous blesser. De l'autre main, faites ensuite avancer le capuchon jusqu'à ce que vous entendiez un clic.
- En fonctions de vos éléments :
 - vous devrez tourner la grosse aiguille recouverte de son capuchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour la retirer de la seringue ;
 - ou vous devrez retirer la grosse aiguille recouverte de son capuchon de la seringue en tirant droit et la placer ensuite dans le collecteur d'aiguilles.

Sortez la **petite** aiguille de son emballage stérile, mais ne retirez pas le capuchon de protection.

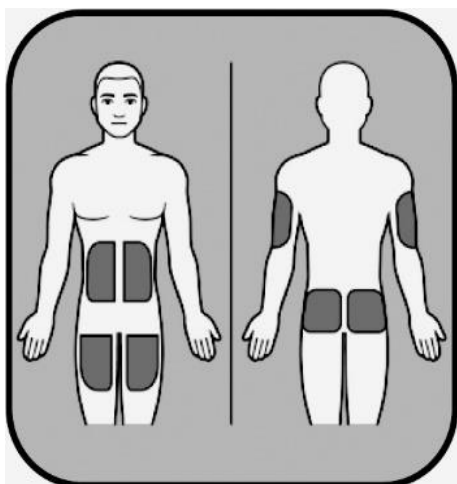
Pour fixer l'aiguille à la seringue, tenez la **petite** aiguille d'une main au niveau du capuchon et la seringue de l'autre main au niveau du corps de la seringue.

En fonction des éléments que vous avez reçus :

- vous devrez pousser l'aiguille vers le bas et la tourner sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fixée fermement ;
- **ou** pousser l'aiguille vers le bas jusqu'à ce qu'elle soit fixée fermement.

Ne touchez pas l'aiguille ou l'extrémité de la seringue à laquelle est fixée l'aiguille.

Étape 3. Préparation du site d'injection



L'injection doit être administrée dans la couche de tissu adipeux juste sous la peau. Vous devrez choisir un site d'injection. Si vous vous auto-injectez le médicament, les sites adaptés sont :

- la région de l'estomac, le haut des cuisses.

Si vous injectez le médicament à une autre personne, les sites d'injection adaptés sont :

- la région de l'estomac, le haut des cuisses, la face externe du haut des bras, les fesses.

N'injectez pas :

- dans une zone sensible, présentant une rougeur, une ecchymose ou une lésion cutanée ;
- dans une zone présentant des vergetures ou une cicatrice (y compris de brûlure) ;
- directement dans un grain de beauté ou dans la zone environnante.

Si vous devez administrer plusieurs injections, utilisez un site différent pour chaque injection. Nettoyez chaque site d'injection avec un tampon imprégné d'alcool neuf et laissez la peau sécher.

CRYSVITA doit être injecté dans une peau propre et sèche.

Étape 4. Injection de CRYSVITA



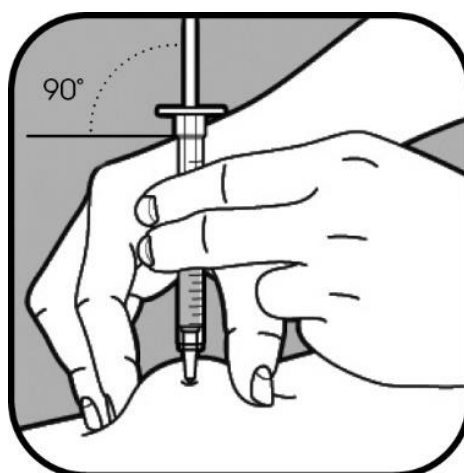
Retirez le capuchon de la petite aiguille en tirant droit.

Pincez fermement la peau entre le pouce et vos autres doigts pour créer une zone d'environ 5 cm de largeur.

Tenez la seringue entre le pouce et l'index de votre main dominante.

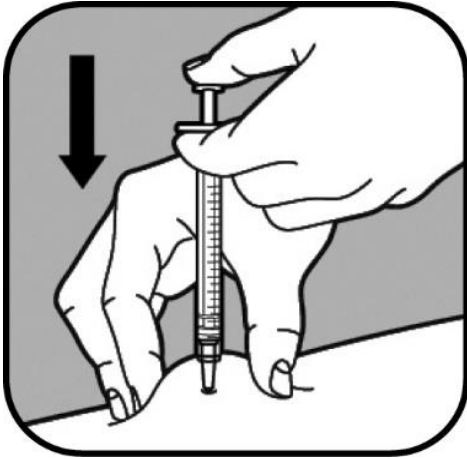
L'aiguille doit être insérée dans la peau à un angle de 45° ou de 90°.

Votre professionnel de santé vous indiquera quel est l'angle à utiliser.



D'un coup sec, insérez l'aiguille dans la peau pincée comme si c'était une fléchette.

N'appuyez pas sur le piston en insérant l'aiguille.



Une fois l'aiguille insérée, ne la déplacez pas.

Continuez à pincer la peau.

Appuyez lentement sur le piston pendant une durée allant jusqu'à 30 secondes, jusqu'à ce que la seringue soit vide.



Après avoir administré la dose complète, retirez l'aiguille en tirant doucement la seringue vers le haut.

Relâchez la peau pincée.

Appuyez sur le site d'injection avec un morceau de coton ou une compresse de gaze pendant quelques secondes pour arrêter le saignement. Appliquez un pansement si nécessaire.

Ne frottez pas le site d'injection.

Pour éviter une blessure, ne remettez pas le capuchon sur la petite aiguille. Placez l'aiguille sans son capuchon dans le collecteur d'aiguilles.

Étape 5. Après chaque injection

Placez les aiguilles et les capuchons, les seringues et les flacons usagés dans le collecteur d'aiguilles.

Ne jetez pas les aiguilles, les seringues ou les flacons avec les ordures ménagères.

Ne gardez pas les flacons contenant un reste de médicament pour les réutiliser ou les donner à d'autres personnes.

Lorsque votre collecteur d'aiguilles sera presque plein, vous devrez suivre les recommandations en vigueur pour demander un autre collecteur et éliminer le premier correctement.

Rappel : si vous devez administrer plusieurs injections, répétez les étapes 2 à 5 pour chaque injection.

Utilisez des éléments neufs pour chaque injection.

Notez la date de la ou des injection(s) et tous les sites d'injection de façon à pouvoir utiliser un site différent pour la prochaine injection.

Une vidéo montrant comment préparer et administrer l'injection est disponible à l'adresse suivante : www.myinject.eu