

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține vosoritidă* 0,4 mg.
După reconstituire, fiecare flacon conține vosoritidă 0,4 mg în 0,5 ml de soluție, care corespunde unei concentrații de 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține vosoritidă* 0,56 mg.
După reconstituire, fiecare flacon conține vosoritidă 0,56 mg în 0,7 ml de soluție, care corespunde unei concentrații de 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține vosoritidă* 1,2 mg.
După reconstituire, fiecare flacon conține vosoritidă 1,2 mg în 0,6 ml de soluție, care corespunde unei concentrații de 2 mg/ml.

*produs în celule *Escherichia coli* prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este albă până la galben, iar solventul este transparent și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Voxzogo este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de 4 luni și peste, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu vosoritidă trebuie inițiat și coordonat de un medic cu o calificare adecvată în abordarea terapeutică a tulburărilor de creștere sau displaziilor scheletale.

Doze

Voxzogo se administrează zilnic sub formă de injecție subcutanată. Doza recomandată este determinată de greutatea pacientului și este cuprinsă , aproximativ, între 15-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ corp, cu mențiunea că doza mai mare este administrată la copiii cu cea mai mică vârstă, a se vedea Tabelul 1

Doza poate fi administrată folosind fie seringi gradate în ml, fie seringi gradate în unități (U) (a se vedea Tabelul 1). Măsurătorile pentru seringile gradate în unități se echivalează cu ml, astfel : 0,1 mL = 10 unități. Din motive practice și pentru a ține seama de modificări de farmacocinetică legate de greutate (vezi pct. 5.2), este recomandată următoarea schemă terapeutică.

Tabelul 1: Doză unică în volume stabilite după greutatea corporală, exprimate în ml și unități (U)

Greutate corporală (kg)	Doză (mg)	Vosoritidă 0,4 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,5 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidă 0,56 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,7 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidă 1,2 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,6 ml concentrație: 2 mg/ml	
		ml	Unități	ml	Unități	ml	Unități
		Volum injecție zilnică (ml)					
		ml	Unități	ml	Unități	ml	Unități
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 U				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 U				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 U				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 U		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 U		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 U		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 U
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 U
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 U
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 U

Durata tratamentului

Tratamentul cu acest medicament trebuie oprit dacă se confirmă lipsa potențialului de creștere, indicată de o viteză de creștere < 1,5 cm/an și închiderea epifizelor.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze de vosoritidă, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora planificată pentru administrarea dozei, doza omisă NU mai trebuie administrată. Pacienții/persoanele care au grijă de pacienți trebuie sfătuiți să continue cu doza planificată pentru ziua următoare.

Monitorizarea creșterii

Pacienții trebuie monitorizați și evaluați cu regularitate la intervale de 3-6 luni, pentru a verifica greutatea corporală, creșterea și dezvoltarea fizică. Doza trebuie ajustată în funcție de greutatea corporală a pacientului (vezi Tabelul 1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Siguranța și eficacitatea vosoritidei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate.

Copii și adolescenți

Informațiile referitoare la siguranța și eficacitatea Voxzogo la copii cu vârsta mai mică de 4 luni sunt limitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Voxzogo este conceput exclusiv pentru administrare unică subcutanată. Acest medicament trebuie administrat în interval de 3 ore de la reconstituire.

Înainte de injectare, un profesionist în domeniul sănătății trebuie:

- să instruiască persoanele care au grijă de pacienți cu privire la pregătirea și injectarea subcutanată a acestui medicament.
- să instruiască persoanele care au grijă de pacienți și pacienții cu privire la recunoașterea semnelor și simptomelor tensiunii arteriale scăzute.
- să informeze persoanele care au grijă de pacienți și pacienții cum să procedeze în cazul scăderii simptomatice a tensiunii arteriale.

Pacienții și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie instruiți să schimbe prin rotație locurile în care administrează injecțiile subcutanate. Locurile recomandate de administrare a injecțiilor includ partea frontală mediană a copaselor, partea inferioară a abdomenului, cu excepția regiunii aflate la 5 cm în jurul ombilicului, partea superioară a feselor sau partea din spate a brațelor. Injecția nu trebuie administrată în același loc în două zile consecutive. Voxzogo nu trebuie injectat în locuri unde pielea este eritematoasă, tumefiată sau sensibilă.

Pacienții trebuie să fie bine hidratați în momentul administrării injecției. Este recomandat ca pacienții să consume o gustare ușoară și să bea o cantitate adecvată de lichide (de exemplu, apă, lapte, suc etc.) cu aproximativ 30 de minute înainte de injecție. Acest lucru va reduce semnele și simptomele scăderii posibile a tensiunii arteriale (amețeală, oboseală și/sau greață) (vezi pct. 4.4, Efecte asupra tensiunii arteriale).

Dacă este posibil, acest medicament trebuie injectat la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Efecte asupra tensiunii arteriale

Pacienții cu boli cardiace sau vasculare semnificative și pacienții care urmează tratament cu medicamente antihipertensive au fost excluși de la participarea la studiile clinice anterioare punerii pe piață.

Pentru a reduce riscul de scădere posibilă a tensiunii arteriale și de apariție a simptomelor asociate (amețeală, oboseală și/sau greață), pacienții trebuie să se hidrateze bine înainte de administrarea injecției (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Sodiul

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate de volum, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost realizate studii *in vitro* de inhibare și inducție a citocromului P450 (CYP) și studii *in vitro* de inhibare a transportorului. Rezultatele au indicat că vosoritida prezintă o probabilitate mică de a cauza interacțiuni între medicamente mediate de CYP sau de transportor la oameni, atunci când medicamentul este administrat concomitent cu alte medicamente.

Nu s-au efectuat studii privind alte interacțiuni. Deoarece este o proteină umană recombinantă, vosoritida este un candidat puțin probabil pentru interacțiuni între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea vosoritidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea vosoritidei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția vosoritidei în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Vosoritida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile non clinice nu au evidențiat niciun efect nociv asupra fertilității la bărbați și femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Voxzogo are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă sau de a folosi utilaje. Vosoritida poate provoca scăderi temporare ale tensiunii arteriale, de regulă ușoare, însă au fost raportate și sincopa, presincopa, amețeala, precum și alte semne și simptome ale tensiunii arteriale scăzute ca reacții adverse asociate cu Voxzogo. Răspunsul pacientului la tratament trebuie luat în considerare și, dacă este cazul, acesta trebuie sfătuit să nu conducă autovehicule, să nu meargă pe bicicletă și să nu utilizeze utilaje cel puțin 60 de minute după administrarea injecției.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la vosoritidă au fost reacțiile la locul injectării (85 %), vărsăturile (27 %) și tensiunea arterială scăzută (13 %).

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la pacienții tratați cu vosoritidă sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt listate mai jos, în funcție de categoria de aparate, sisteme și organe MedDRA și de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse semnalate la pacienții tratați cu Voxzogo

Categoria de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă	
		Presincopă	
		Amețeală	
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ^a		
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hipertricoză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare ^b	Fatigabilitate	
Investigații diagnostice	Fosfatază alcalină crescută		

^{a.} Hipotensiunea arterială include reacții adverse atât asimptomatice, cât și simptomatice.

^{b.} Reacțiile la locul de injectare includ termenii preferați; eritem la locul de injectare, reacție la nivelul locului de injectare, tumefiere la nivelul locului de injectare, urticarie la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, învinețire la nivelul locului de injectare, prurit la nivelul locului de injectare, hemoragie la nivelul locului de injectare, modificare a culorii pielii la nivelul locului de injectare și indurație la nivelul locului de injectare.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipotensiune arterială

În cadrul studiului ACH 111-301, în cazul pacienților cu vârstă ≥ 5 ani, 13 % dintre pacienți tratați cu vosoritidă comparativ cu 5 % dintre pacienții tratați cu placebo, au prezentat reacții adverse de scădere tranzitorie a tensiunii arteriale, care s-au remis fără nicio intervenție. Intervalul mediu de timp până la declanșare în urma injectării a fost de 31 (18 până la 120) de minute, reacțiile dispărând în 31 (5 până la 90) de minute. Evenimentele raportate au fost identificate predominant în perioadele de monitorizare frecventă a semnelor vitale în cadrul vizitelor la clinică după administrarea dozei, într-o perioadă de tratament de 52 de săptămâni. 2 % dintre pacienți au avut un episod simptomatic cu amețeală și vărsături.

În cadrul studiului 111-206, reacțiile adverse de scădere a tensiunii arteriale au apărut la 2 pacienți (5 %) cu vârsta < 5 ani tratați cu vosoritidă comparativ cu 2 pacienți (6 %) care au primit placebo. La pacienții cu vârsta cuprinsă între > 2 ani și < 5 ani, reacțiile adverse de scădere a tensiunii arteriale au fost raportate la 1 pacient (5 %) tratat cu vosoritidă comparativ cu 1 pacient (6 %) care a primit placebo. La pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani, reacțiile adverse de scădere a tensiunii arteriale au fost raportate la 0 pacienți tratați cu vosoritidă comparativ cu 1 pacient (13 %) care a primit placebo. La pacienții cu vârsta < 6 luni, reacții adverse de scădere a tensiunii arteriale au fost raportate la 1 pacient (8 %) tratat cu vosoritidă comparativ cu 0 pacienți care au primit placebo. Toate reacțiile adverse au fost tranzitorii, s-au remis fără nicio intervenție și nu au limitat tratamentul.

Reacții la locul de injectare

În cadrul studiului ACH 111-301, în cazul pacienților cu vârsta ≥ 5 ani, reacțiile adverse la locul de injectare au fost raportate la 85 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă, comparativ cu 82 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Pacienții tratați cu acest medicament și care au prezentat reacții la nivelul locului de injectare, au raportat în medie 76 de evenimente, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo și care au raportat în medie 7,5 evenimente, într-un interval de 52 de săptămâni. Cele mai frecvente reacții la nivelul locului de injectare (care au apărut la cel puțin 10 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă) au fost reacțiile la nivelul locului de injectare (73 %), eritemul la nivelul locului de injectare (68 %), tumefierea la nivelul locului de injectare (38 %) și urticaria la nivelul locului de injectare (13 %). Toate reacțiile la nivelul locului de injectare au avut o gravitate de Gradul 1 (ușoare), cu excepția a 5 evenimente la doi pacienți, care au fost de Gradul 2 (moderate). Evenimentele de Gradul 2 raportate au inclus - doi pacienți care au raportat două evenimente de urticarie la nivelul locului de injectare și un eveniment de vezicule la nivelul locului de injectare.

În cadrul studiului 111-206, în cazul pacienților cu vârsta < 5 ani, reacțiile adverse la locul de injectare au fost raportate la 86 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă comparativ cu 53 % din pacienții care au primit placebo. Pacienții tratați cu vosoritidă și reacții adverse la nivelul locului de injectare au raportat în medie 224 de reacții adverse comparativ cu pacienții care au primit placebo și au raportat în medie 114 reacții adverse în interval de 52 de săptămâni, pentru care severitatea a fost de Gradul 1 (ușoară). La pacienți cu vârste cuprinse între > 2 ani și < 5 ani, reacțiile adverse la locul de injectare au fost raportate la 84 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă comparativ cu 44 % dintre pacienții care au primit placebo. La pacienții cu vârste între 6 luni și < 2 ani, reacțiile adverse la locul de injectare au fost raportate la 83 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă comparativ cu 50 % dintre pacienții care au primit placebo. La pacienții cu vârste < 6 luni, reacțiile adverse la locul de injectare au fost raportate la 92 % dintre pacienții tratați cu vosoritidă comparativ cu 75 % dintre pacienți care au primit placebo.

Pentru toate grupele de vârstă, reacțiile adverse la locul de injectare au fost tranzitorii și nu au limitat tratamentul.

Imunogenitate

Dintre cei 131 de pacienți cu vârsta de 5 ani și peste cu acondroplazie care au fost tratați cu vosoritidă 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ și care au putut fi evaluați în privința prezenței anticorpilor anti-medicament (AAM) timp de până la 240 de săptămâni, AAM au fost detectați la 35 % dintre pacienți. Dezvoltarea AAM a apărut cel mai devreme în ziua 85. Toți pacienții cu test AAM pozitiv au avut rezultat negativ la testul pentru anticorpi neutralizanți anti-vosoritidă. Nu a existat nicio corelație între numărul, durata sau gravitatea reacțiilor adverse de hipersensibilitate sau a reacțiilor la nivelul locului de injectare și pozitivitatea AAM sau titrul mediu al AAM. Nu a existat nicio asociere între pozitivitatea AAM sau titrul mediu al AAM și modificarea față de nivelul de referință a vitezei de creștere anuale (VCA) sau scorul Z pentru înălțime în luna 12. Nu a existat niciun impact al AAM serici detectați în măsurătorile FC plasmatice pentru vosoritidă.

În cazul pacienților cu vârsta sub 5 ani, dintre pacienții tratați cu vosoritidă 19 % (8/43) au avut rezultat pozitiv la testul AAM, și toți pacienții tratați cu placebo au avut rezultat negativ la testul AAM. Prezența AAM a fost decelată cel mai devreme în săptămâna 26. Toți pacienții testați AAM pozitiv au avut rezultat negativ la testul pentru anticorpi neutralizanți anti-medicament (AcN) la toate momentele în timp. Nu a fost evidențiat sub nicio formă impactul prezenței AAM asupra siguranței, eficacității sau farmacocineticii vasoritidei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice, dozele de vosoritidă explorate au fost de până la 30 µg/kg/zi. La doi pacienți s-a utilizat o doză de până la 3 ori doza zilnică recomandată de 15 µg/kg/zi, timp de până la 5 săptămâni. Nu au fost observate semne, simptome sau reacții adverse asociate cu doza mai mare decât doza vizată.

În eventualitatea în care un pacient utilizează o doză mai mare, acesta trebuie să se adreseze profesionistului său în domeniul sănătății.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor osoase, alte medicamente care afectează structura oaselor și mineralizarea, codul ATC: M05BX07

Mecanism de acțiune

Vosoritida este un peptid natriuretic de tip C (PNC) modificat. La pacienții cu acondroplazie, creșterea osului endocondral este reglată negativ din cauza unei creșteri a mutației funcției la nivelul receptorului factorului de creștere fibroblastic 3 (*FGFR3*). Legarea vosoritidei la receptorul B al peptidului natriuretic (RPN-B) antagonizează semnalizarea *FGFR3* în aval prin inhibarea kinazelor 1 și 2 reglate de semnalul extracelular (ERK1/2) în calea proteinei kinază activată cu mitogen (MAPK), la nivelul proteinei kinază specifice serinei/treoninei de fibrosarcom cu accelerare rapidă (RAF-1). În concluzie, vosoritida, ca și PNC, acționează ca regulator pozitiv al creșterii osului endocondral, deoarece induce proliferarea și diferențierea condrocitelor.

Efecte farmacodinamice

În funcție de expunerea (ASC și C_{max}) ca urmare a tratamentului cu vosoritidă, au fost observate creșteri față de nivelul de referință ale concentrațiilor plasmatice de guanozin monofosfat ciclic urinar (GMPc, un biomarker pentru activitatea RPN-B) și ale markerului de tip X pentru colagenul seric (CXM, un biomarker pentru osificarea endocondrală). Creșterea concentrațiilor urinare ale GMPc, față de nivelul de referință pre-doză, a intervenit în primele patru ore după administrarea dozei. Concentrația serică medie a CXM a crescut față de nivelul de referință în ziua 29 de administrare zilnică a acestui medicament. Acest efect a persistat după 24 de luni de tratament. Activitatea vosoritidei, măsurată prin concentrația GMPc din urină, a fost aproape de saturație, în timp ce creșterea maximă a activității în placa de creștere indicată de CXM a fost atinsă la doza de 15 µg/kg, administrată subcutanat, o dată pe zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța vosoritidei la pacienții cu acondroplazie cu mutație confirmată a genei *FGFR3* au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu o durată de 52 de săptămâni (studiul ACH 111-301). În Studiul ACH 111-301, pacienții au fost randomizați fie la vosoritidă (n = 60), fie la placebo (n = 61) iar doza de vosoritidă a fost de 15 µg/kg, administrată subcutanat, o dată pe zi. Înainte de randomizare, toți pacienții au fost înscriși într-un studiu de observație (studiul ACH 111-901) pentru pacienți copii și adolescenți cu acondroplazie, timp de cel puțin 6 luni, în care au fost colectate date privind înălțimea de referință în poziția picioare și alte evaluări de creștere pre-tratament. Pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de prelungire a membrelor în perioada de 18 luni anterioară sau care aveau planificată o intervenție chirurgicală de prelungire a membrelor în perioada de desfășurare a studiului au fost excluși. Studiul a inclus o fază de tratament controlat cu placebo, de 52 de săptămâni, urmată de un studiu de prelungire cu tratament în regim deschis, în cadrul căruia tuturor pacienților li s-a administrat vosoritidă. Criteriul final principal

de evaluare a eficacității a fost modificarea valorilor VCA față de nivelul de referință în Săptămâna 52, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

De asemenea, pacienții cu acondroplazie au fost tratați cu vosoritidă 15 μg/kg/zi în cadrul unui studiu deschis, cu escaladare a dozei și în cadrul unui studiu de prelungire pe termen lung asociat (studiul ACH 111-205). Datele pacienților au fost colectate din studiile de observație, pentru a caracteriza istoricul natural al acondroplaziei. Datele privind înălțimea de la pacienții cu acondroplazie netratați, din același interval de vârstă cu cel vizat de studiile clinice, au fost utilizate pe post de date de control istorice, pentru a evalua efectul asupra înălțimii după o perioadă de până la 5 ani de tratament cu vosoritidă.

Datele demografice ale pacienților și caracteristicile de referință sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Datele demografice și caracteristicile pacienților din studiul ACH 111-301 și studiul ACH 111-205

Parametru	Studiul ACH 111-301		Studiul ACH 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	Voxzogo 15 μg/kg/zi (N = 60)	Voxzogo 15 μg/kg/zi (N = 10)
Vârsta în ziua 1 (ani)			
Medie (SD)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min, max	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Vârsta în ziua 1, n (%) ^a			
≥ 5 până la < 8 ani	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 până la < 11 ani	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 până la < 15 ani	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Etapa Tanner b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Sex, n (%) ^a			
Masculin	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Feminin	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Greutate (kg)			
Medie (SD)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Min, max	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

max: maxim; min: minim; SD: deviație standard.

^a Procentele au fost calculate în baza numărului total de pacienți din setul de analiză complet (N pentru fiecare grup de tratament) ca numitor comun

^b Analiza datelor de la 10 din 35 de pacienți tratați doar cu doza de 15 μg/kg/zi într-un studiu deschis, cu escaladare a dozei și, în continuare, în studiul de prelungire pe termen lung asociat ACH 111-205

În cadrul studiului ACH 111-301, s-au observat îmbunătățiri ale VCA și scorului Z de înălțime, față de nivelul de referință, la pacienții tratați cu Voxzogo 15 μg/kg/zi, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultatele studiului clinic controlat cu placebo

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg zilnic (N = 60 ^c)			Voxzogo versus placebo
	Nivel de referință	Săptămâna 52	Modificare	Nivel de referință	Săptămâna 52	Modificare	Diferență de modificare medie LS (Î 95 %)
Viteză de creștere anuală (cm/an)							
Medie ± SD	4,06 ± 1,20	3,94 ± 1,07	-0,12 ± 1,74	4,26 ± 1,53	5,61 ± 1,05	1,35 ± 1,71	1,57^a (1,22; 1,93) (p = <0,0001)^b
Scor Z de înălțime							
Medie ± SD	-5,14 ± 1,07	-5,14 ± 1,09	0,00 ± 0,28	-5,13 ± 1,11	-4,89 ± 1,09	0,24 ± 0,32	0,28^a (0,17; 0,39) (p = <0,0001)^b

VCA: viteză de creștere anuală; Î 95 %: Interval de încredere 95 %; LS: cel mai mic pătrat; SD: deviație standard.

^a Diferența este 15 µg/kg Voxzogo minus placebo.

^b Valoarea P bilaterală.

^c Doi pacienți din grupul Voxzogo s-au retras din studiu înainte de săptămâna 52. Valorile acestor 2 pacienți au fost imputate pentru această analiză.

Media LS estimată pe baza modelului ANCOVA (analiza de covarianță) ajustat pentru diferențele față de nivelul de referință dintre cele două brațe, analiză de covarianță.

Beneficiul îmbunătățirii VCA în favoarea Voxzogo a fost constant în toate subgrupurile predefinite analizate, incluzând sexul, grupa de vârstă, etapa Tanner, scorul Z de înălțime de referință și VCA de referință. În subgrupul Etapei Tanner la pacienții de sex masculin > I, estimarea punctuală a efectului tratamentului a fost în favoarea vosoritidei, însă, acest grup a inclus doar 8 subiecți (3 subiecți în brațul de tratament cu vosoritidă și 5 subiecți, în brațul cu administrare de placebo).

Creșterea observată a intervenit proporțional atât pentru coloana vertebrală, cât și pentru membrele inferioare. Nu a existat nicio diferență în densitatea minerală osoasă după tratamentul cu Voxzogo, comparativ cu placebo. Pe durata tratamentului cu acest medicament, creșterea medie a vârstei osoase a fost comparabilă cu creșterea medie a vârstei cronologice, ceea ce a indicat lipsa accelerării maturizării osoase.

Figura 1 prezintă efectul Voxzogo pe perioada de doi ani în grupul de tratament cu Voxzogo, precum și în grupul controlat cu placebo, după ce pacienților li s-au administrat zilnic injecții subcutanate cu Voxzogo în cadrul studiului de prelungire în regim deschis desfășurat pe o perioadă de 52 de săptămâni. S-a observat menținerea îmbunătățirilor VCA la continuarea tratamentului cu Voxzogo, fără apariția fenomenului de tahifilaxie.

Figura 1: VCA medie (\pm SD) în timp, la 12 luni

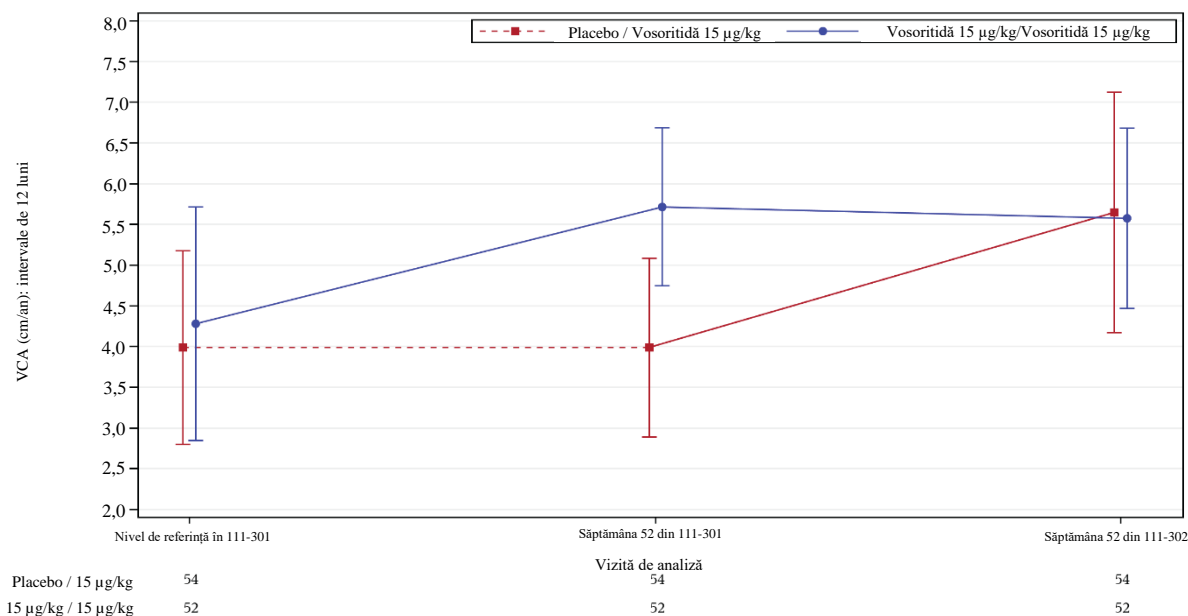


Figura include toți subiecții incluși în studiul principal, care au efectuat o evaluare a înălțimii în săptămâna 52 din studiul de prelungire. Liniile continue reprezintă tratamentul cu vosoritidă 15 µg/kg; liniile întrerupte reprezintă administrarea de placebo. Nivelul de referință este definit ca ultima evaluare efectuată înainte de administrarea primei doze de medicament de studiu activ (și anume vosoritidă) sau placebo în studiul 111-301.

Valoarea VCA la 12 luni măsurată în cadrul vizitelor post-nivel de referință este derivată pentru perioada anterioară de 12 luni. De exemplu, VCA la 12 luni în săptămâna 52 în studiul 111-302 = [(înălțimea la vizita din săptămâna 52 în studiul 111-302 - înălțimea la vizita din săptămâna 52 în studiul 111-301)/(data vizitei din săptămâna 52 în studiul 111-302 - data vizitei din săptămâna 52 în studiul 111-301)] x 365,25.

Studiu de prelungire deschis

În cadrul studiului de prelungire pe termen lung (studiul ACH 111-205), 10 pacienți au fost tratați continuu cu o doză Voxzogo 15 µg/kg/zi, timp de cel mult 5 ani. Îmbunătățirea medie (SD) a VCA, comparativ cu nivelul de referință la 60 de luni a fost 1,34 (1,31) cm/an.

Creșterea în înălțime după 5 ani de tratament cu Voxzogo 15 µg/kg/zi a fost comparată cu un grup de control istoric, cu vârstă și sex echivalente. Analiza comparativă transversală de 5 ani, ajustată pentru diferențele față de înălțimea de referință, a demonstrat o diferență medie semnificativă statistic (Î 95 %) a înălțimii în favoarea Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; p = 0,0002), comparativ cu pacienți cu acondroplazie netratați.

Copii < 5 ani

În total 75 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 4,4 luni și 59,8 luni în ziua 1 de administrare au fost incluși într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu durată de 52 de săptămâni. Timp de cel puțin 6 luni au fost colectate date privind creșterea nivelului de referință în studiul observațional la pacienți în vârstă de 6 luni sau peste la randomizare, și date pentru nivelul de referință pentru cel puțin 3 luni de la subiecții cu vârstă sub 6 luni la randomizare. În total 64 de pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament cu vosoritidă sau placebo, și 11 pacienți au primit tratament în regim deschis. La 52 de săptămâni pacienții tratați cu vosoritidă au înregistrat ameliorarea scorului Z pentru înălțime cu + 0,30 SDS (scor deviație standard) (Î 95 % 0,07; 0,54) comparativ cu placebo.

Nouă copii cu vârstă cuprinsă între > 24 de luni și < 60 de luni au fost tratați cu vosoritidă timp de 3 ani și au înregistrat ameliorarea scorului Z pentru înălțime cu + 1,22 SDS (ÎI 95 % 0,78; 1,66) și o diferență medie în înălțime de 5,73 cm (ÎI 95 % 3,54; 7,93) comparativ cu un grup prospectiv de control format din pacienți cu acondroplazie netratați, cu vârstă și sex echivalente.

Unsprezece copii cu vârstă cuprinsă între > 6 de luni și < 24 de luni au fost tratați cu vosoritidă timp de 2 ani și au înregistrat ameliorarea scorului Z pentru înălțime cu + 0,79 SDS (ÎI 95 % 0,29; 1,28) și o diferență medie în înălțime de 2,69 cm (ÎI 95 % 1,00; 4,38) comparativ cu un grup prospectiv de control format din pacienți cu acondroplazie netratați, cu vârstă și sex echivalente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Vosoritida este un PNC uman recombinant modificat. Analogul peptid aminoacid 39 include aminoacizii 37 C-terminali ai secvenței PNC53 uman, având în plus 2 aminoacizi (Pro Gly) cu rol de transmitere a rezistenței la degradarea indusă de endopeptidaza neutralizantă (EPN), ceea ce are drept rezultat un timp de înjumătățire plasmatică prelungit, comparativ cu PNC endogen.

Farmacocinetica vosoritidei a fost evaluată în total la 58 de pacienți cu acondroplazie cu vârsta între 5 și 18 ani, tratați cu injecții subcutanate cu vosoritidă 15 μg/kg, o dată pe zi, timp de 52 de săptămâni. Expunerea farmacocinetică la vosoritidă a 15 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 5 ani a fost comparabilă cu cea a copiilor mai mari.

La 8 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani tratați cu 30 μg/kg, o dată pe zi, expunerea farmacocinetică la vosoritidă a fost cu 65 % până la 70 % mai mare decât expunerea la copiii mai mari (cu vârsta > 2 ani) tratați cu 15 μg/kg, o dată pe zi. La 9 pacienți cu vârsta < 6 luni tratați cu 30 μg/kg, o dată pe zi, expunerea farmacocinetică la vosoritidei a fost de 57 % până la 105 % mai mare decât expunerea copiilor mai mari (cu vârsta > 2 ani) tratați cu 15 μg/kg, o dată pe zi.

Absorbție

Vosoritida a fost absorbită cu un T_{max} mediu de 15 minute. Concentrația plasmatică maximă (\pm SD) medie (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero până la ultima concentrație măsurabilă (ASC_{0-t}) observată după 52 de săptămâni de tratament a fost 5800 (\pm 3680), respectiv 290000 (\pm 235 000) pgx min/ml. Biodisponibilitatea vosoritidei nu a fost evaluată în studiile clinice.

Distribuție

Volumul de distribuție aparent mediu (\pm SD) după 52 de săptămâni de tratament a fost 2910 (\pm 1660) ml/kg.

Metabolizare

Metabolizarea vosoritidei este anticipată a se desfășura prin intermediul căilor catabolice, substanța degradându-se în fragmente mici de peptid și aminoacizi.

Eliminare

Clearance-ul aparent mediu (\pm SD) după 52 de săptămâni de tratament a fost 79,4 (53,0) ml/min/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu (\pm SD) a fost 27,9 (9,9) minute.

Variabilitatea inter-subiecți (coeficientul de variație) a clearance-ului aparent a fost 33,6 %.

Liniaritate/Non-liniaritate

Creșterea expunerii plasmatice (ASC și C_{max}) în funcție de doză a fost mai mare decât valoarea proporțională dozei într-un interval de doze între 2,5 (de 0,17 ori doza recomandată) și 30,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ (de două ori doza aprobată).

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica vosoritidei în funcție de vârstă (între 0,9 și 16 ani), sex, rasă sau etnie.

Greutate corporală

Greutatea corporală este singura covariabilă semnificativă pentru clearance-ul sau volumul de distribuție al vosoritidei. Clearance-ul și volumul de distribuție aparent al vosoritidei au crescut o dată cu greutatea corporală la pacienții cu acondroplazie (între 9 și 74,5 kg). Schema terapeutică propusă (vezi pct. 4.2) ia în considerare această modificare și recomandă utilizarea unor doze mai mari decât „doza standard” de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (la pacienți cu o greutate corporală între 10 și 16 kg) sau mai mici decât aceasta (la cei cu o greutate corporală de peste 44 kg), pentru a face posibil un nivel similar al expunerii la toate treptele de greutate.

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea vosoritidei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate. Pe baza mecanismului de eliminare, nu se preconizează ca insuficiența renală sau hepatică să modifice farmacocinetica vosoritidei.

Studii privind interacțiunile medicamentului

Studiile de inhibare și inducție *in vitro* a citocromului P450 (CYP) au indicat că vosoritida nu a inhibat CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4/5 și nu a indus CYP 1A2, 2B6 sau 3A4/5 la concentrații relevante clinic. Studiile de interacțiune *in vitro* au indicat și că potențialul de interacțiune cu transportorii de medicament OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp și BSEP este scăzut la concentrații relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacții adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale, la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică.

Au fost observate scăderi ale tensiunii arteriale și creșteri ale frecvenței cardiace tranzitorii la maimuțe sănătoase, în cadrul mai multor studii, la doze între 28 și 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, în manieră proporțională cu doza. Efectele maxime au fost observate, de regulă, în prima oră după administrarea dozei și au fost în general asimptomatice. La unele maimuțe la care s-au administrat doze mai mari de vosoritidă, s-au observat episoade scurte de incapacitate de ridicare din poziția de decubit sternal/laterală sau hipoactivitate. Aceste efecte pot fi asociate cu tensiunea arterială scăzută.

Reacțiile adverse asupra posturii, formei osoase, mobilității și rezistenței osoase au fost observate la animale sănătoase, în cadrul studiilor de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolani și maimuțe. La maimuțe, NOAEL pentru vosoritidă este 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (valoare C_{max} medie de 1 170 pg/ml; aproximativ echivalentă cu doza recomandată la oameni, pentru o greutate de 20 kg) în cazul administrării zilnice prin injecție subcutanată, timp de 44 de săptămâni.

Carcinogenitate/mutagenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și genotoxicitate cu vosoritidă. Pe baza mecanismului său de acțiune, nu este de așteptat ca vosoritida să fie tumorigenă.

Efecte nocive asupra fertilității

Un studiu privind fertilitatea și reproducerea la șobolani de sex masculin și feminin, cărora li s-au administrat doze de până la 540 μg/kg/zi, vosoritida nu a avut niciun efect asupra performanței de împerechere, fertilității sau caracteristicilor fetale.

Toxicitate asupra funcțiilor de reproducere și dezvoltare

Vosoritida nu a fost asociată cu efecte asupra parametrilor de performanță de reproducere, *in utero* sau de dezvoltare măsurați la șobolani și iepuri, pentru a investiga fertilitatea sau dezvoltarea embrionară/fetală, conform studiilor de dezvoltare pre și postnatală.

Vosoritida a fost detectată în laptele femelelor de șobolan care alăptează.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Acid citric (E 330)
Citrat de sodiu (E 331)
Trehaloză dihidrat
Manitol (E 421)
Metionină
Polisorbat 80 (E 433)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

4 ani

Soluție reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică demonstrată a fost demonstrată pentru 3 ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană, soluția trebuie utilizată imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, Voxzogo trebuie administrat în interval de 3 ore de la reconstituire (vezi pct. 4.2).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Voxzogo poate fi păstrat la temperatura camerei, sub 30 °C, pentru o singură perioadă de cel mult 90 de zile, dar fără a depăși data expirării. A nu se reintroduce Voxzogo la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Vosoritidă 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere

Flacon de 2 ml (sticlă), cu dop de cauciuc (butil sau bromobutil) și capac detașabil alb.

Solvent

Seringă preumplută (sticlă) cu piston (bromobutil) și capac pentru vârful, cu luer lock și sigiliu anti-deschidere, care conține 0,5 ml de apă pentru preparate injectabile.

Vosoritidă 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere

Flacon de 2 ml (sticlă), cu dop de cauciuc (butil sau bromobutil) și capac detașabil magenta.

Solvent

Seringă preumplută (sticlă) cu piston (bromobutil) și capac pentru vârful, cu luer lock și sigiliu anti-deschidere, care conține 0,7 ml de apă pentru preparate injectabile.

Vosoritidă 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere

Flacon de 2 ml (sticlă), cu dop de cauciuc (butil sau bromobutil) și capac detașabil gri.

Solvent

Seringă preumplută (sticlă) cu piston (bromobutil) și capac pentru vârful, cu luer lock și sigiliu anti-deschidere, care conține 0,6 ml de apă pentru preparate injectabile

Fiecare cutie conține:

- 10 flacoane de Voxzogo
- 10 seringi preumplute cu apă pentru preparate injectabile
- 10 ace individuale de unică folosință (calibru 23, pentru reconstituire)
- 10 seringi individuale de unică folosință (calibru 30, pentru administrare)

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea Voxzogo pentru injectare subcutanată

- Concentrația corectă de Voxzogo și seringă preumplută cu solvent corectă (volum de reconstituire) trebuie confirmate pe baza greutatei corporale a pacientului (vezi Tabelul 1).
- Toate materialele auxiliare necesare trebuie să fie la dispoziție înainte de a începe.
 - Tampoane îmbibate în alcool
 - Compresse sau pansamente
 - Recipient pentru obiecte ascuțite
- Flaconul de Voxzogo și solventul în seringă preumplută (apă pentru preparate injectabile) trebuie scoase de la frigider și lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de a reconstitui Voxzogo.
- Acul pentru solvent trebuie atașat la seringă preumplută cu solvent (apă pentru preparate injectabile).

- Tot volumul de solvent trebuie injectat în flacon.
- Solventul din flacon trebuie învârtit ușor, până când pulberea albă se dizolvă complet. Flaconul nu trebuie agitat.
- Volumul de soluție reconstituită corespunzător schemei terapeutice trebuie extras lent din flaconul de unică folosință, cu o seringă.
- După reconstituire, acest medicament este un lichid transparent, incolor până la galben. Soluția nu trebuie utilizată dacă prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă în soluție sunt prezente particule.
- După reconstituire, Voxzogo poate fi păstrat în flacon, la temperatura camerei de până la 25 °C, maxim 3 ore. Medicamentul nu conține conservant.
- Pentru administrare, volumul corespunzător schemei terapeutice necesar trebuie extras din flacon cu seringă pentru administrare furnizată (vezi Tabelul 1).
- Fiecare flacon și seringă preumplută sunt pentru o singură utilizare.
- A se folosi doar seringă pentru administrare furnizată.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Toate acele și seringile trebuie eliminate într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 august 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

MM/YYYY

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato Campus
46 Galli Drive
Novato, CA 94949
USA

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE 0,4 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
vosoritidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de pulbere conține vosoritidă 0,4 mg. După reconstituire, fiecare flacon conține vosoritidă 0,4 mg în 0,5 ml de soluție, care corespunde unei concentrații de 0,8 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: acid citric (E 330), citrat de sodiu (E 331), trehaloză dihidrat, manitol (E 421), metionină, polisorbat 80 (E 433)
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Această cutie conține:
10 flacoane de pulbere (0,4 mg)
10 seringi cu solvent (0,5 ml)
10 ace de unică folosință
10 seringi de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat la temperatura camerei, sub 30 °C, pentru o singură perioadă de 90 de zile.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Data scoaterii din frigider: ____/____/____

Dacă nu este utilizată imediat, vorositida trebuie administrată în interval de 3 ore de la reconstituire.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1577/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Voxzogo 0,4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

0,4 MG ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Voxzogo 0,4 mg pulbere pentru injecție
vosoritidă
Administrare SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU SOLVENT 0,5 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Voxzogo
Administrare SC după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru reconstituirea pulberii în flacon

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER SERINGĂ PREUMPLUTĂ 0,5 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru Voxzogo
Apă pentru preparate injectabile
Administrație subcutanată după reconstituire
0,5 ml

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioMarin International Limited

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE 0,56 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
vosoritidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de pulbere conține 0,56 mg de vosoritidă. După reconstituire, fiecare flacon conține 0,56 mg de vosoritidă în 0,7 ml de soluție, care corespunde unei concentrații de 0,8 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: acid citric (E 330), citrat de sodiu (E 331), trehaloză dihidrat, manitol (E 421), metionină, polisorbat 80 (E 433)
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Această cutie conține:

10 flacoane de pulbere (0,56 mg)

10 seringi cu solvent (0,7 ml)

10 ace de unică folosință

10 seringi de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat la temperatura camerei, sub 30 °C, pentru o singură perioadă de 90 de zile.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Data îndepărtării din frigider: ____/____/____

Dacă nu este utilizată imediat, vorositida trebuie administrată în interval de 3 ore de la reconstituire.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland
P43 R298

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1577/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Voxzogo 0,56 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

0,56 MG ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Voxzogo 0,56 mg pulbere pentru injecție
vosoritidă
Utilizare SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,56 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ 0,7 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Voxzogo
Utilizare SC după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru reconstituirea pulberii în flacon

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER SERINGĂ PREUMPLUTĂ 0,7 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru Voxzogo
Apă pentru preparate injectabile
Administrație subcutanată după reconstituire
0,7 ml

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioMarin International Limited

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE 1,2 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
vosoritidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de pulbere conține 1,2 mg de vosoritidă. După reconstituire, fiecare flacon conține 1,2 mg de vosoritidă în 0,6 ml de soluție, care corespunde unei concentrații de 2 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: acid citric (E 330), citrat de sodiu (E 331), trehaloză dihidrat, manitol (E 421), metionină, polisorbat 80 (E 433)
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Această cutie conține:

10 flacoane de pulbere (1,2 mg)

10 seringi cu solvent (0,6 ml)

10 ace de unică folosință

10 seringi de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat la temperatura camerei, sub 30 °C, pentru o singură perioadă de 90 de zile.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Data îndepărtării din frigider: ____/____/____

Dacă nu este utilizată imediat, vorositida trebuie administrată în interval de 3 ore de la reconstituire.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland
P43 R298

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1577/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Voxzogo 1,2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

1,2 MG ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Voxzogo 1,2 mg pulbere pentru injecție
vosoritidă
Utilizare SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,2 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ 0,6 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Voxzogo
Utilizare SC după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru reconstituirea pulberii în flacon

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER SERINGĂ PREUMPLUTĂ 0,6 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru Voxzogo
Apă pentru preparate injectabile
Administrație subcutanată după reconstituire
0,6 ml

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioMarin International Limited

3. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
vosoritidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Voxzogo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Voxzogo
3. Cum să utilizați Voxzogo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Voxzogo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Voxzogo și pentru ce se utilizează

Ce este Voxzogo

Voxzogo conține substanța activă vosoritidă. Este similară unei proteine din corp denumită peptid natriuretic de tip C (PNC). Vosoritida este produsă prin tehnologie recombinantă, care folosește bacterii modificate, pentru a include gena care produce proteina.

Pentru ce se utilizează Voxzogo

Acest medicament este folosit în tratamentul acondroplaziei la pacienții cu vârsta de 4 luni și peste, ale căror oase sunt încă în proces de creștere. Acondroplazia este o boală genetică care afectează creșterea majorității oaselor din corp, inclusiv cele din craniu, coloana vertebrală, brațe și picioare, având ca rezultat talia mică și o înfățișare caracteristică.

Acest medicament este indicat numai în cazul acondroplaziei cauzate de mutația genei *FGFR3*, confirmată prin analize genetice.

Cum acționează Voxzogo

Substanța activă din Voxzogo acționează direct asupra punctelor de creștere din oase, pentru a induce creșterea osoasă nouă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Voxzogo

Nu utilizați Voxzogo

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergici la vosoritidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Voxzogo, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o boală de inimă semnificativă sau aveți probleme legate de tensiunea arterială.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați sau ați luat recent medicamente care scad tensiunea arterială.

Dacă vreuna dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur(ă), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Voxzogo.

Efecte asupra tensiunii arteriale

Voxzogo poate să scadă tensiunea arterială. În consecință, puteți prezenta amețală, greață sau oboseală. De obicei, tensiunea arterială revine la normal în 90 de minute după injecția cu Voxzogo. Dacă aceste efecte apar și sunt severe, informați-l pe medicul dumneavoastră.

Consumul de lichide la momentul injecției poate reduce probabilitatea apariției acestor efecte. Este recomandat ca pacienții să consume o gustare ușoară și să bea suficiente lichide (de exemplu, apă, lapte sau suc) cu aproximativ 30 de minute înainte de injecție.

Copii și adolescenți

Nu există suficiente informații cu privire la utilizarea acestui medicament la copiii cu vârsta mai mică de 4 luni și, în consecință, nu este recomandat.

Voxzogo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă dumneavoastră sau fata dumneavoastră urmați tratamentul cu acest medicament și sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Utilizarea acestui medicament nu este recomandată în timpul sarcinii și al alăptării.

Conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate face să fiți amețit, confuz, obosit sau este posibil să vă simțiți rău la scurt timp după injecție. În aceste situații, nu trebuie să conduceți autovehicule, să mergeți pe bicicletă, să faceți efort fizic sau să folosiți utilaje timp de aproximativ o oră după injecție sau până când vă simțiți mai bine.

Voxzogo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Voxzogo

Persoana care are grijă de dumneavoastră trebuie să vă administreze injecția cu Voxzogo. Nu injectați Voxzogo copilului dumneavoastră decât dacă ați fost instruit corespunzător de către un profesionist în domeniul sănătății.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doză

Medicul dumneavoastră va alege doza corectă în funcție de greutatea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră. Medicul vă va spune ce cantitate de soluție injectabilă trebuie administrată. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tabelul 1 prezintă doza pe care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră va trebui să o injectați zilnic în funcție de greutatea corporală. Cantitatea de injectat poate fi prezentată ca volume diferite, în funcție de tipul seringii incluse în ambalaj (mililitri (ml) sau unități (U)). Asigurați-vă că aveți doza corectă pentru seringă pe care o folosiți.

Tabelul 1: Doză unică (în volume în funcție de greutatea corporală), exprimată în ml și unități (U)

Greutate corporală (kg)	Doză (mg)	Vosoritidă 0,4 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,5 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidă 0,56 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,7 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidă 1,2 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,6 ml concentrație: 2 mg/ml	
		ml	Unități	ml	Unități	ml	Unități
		Volum injecție zilnică (ml)					
		ml	Unități	ml	Unități	ml	Unități
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 U				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 U				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 U				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 U		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 U		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 U		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 U
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 U
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 U
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 U

Este recomandat ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să consumați o gustare ușoară și să beți suficientă apă, lapte sau suc, cu aproximativ 30 de minute înainte de injecție. Acest lucru va reduce reacțiile adverse precum amețeala, oboseala sau greața (senzație de rău).

Cum să utilizați Voxzogo

Injecțați Voxzogo lent, sub piele (injecție subcutanată).

Injecția trebuie administrată aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

Este recomandat să administrați injecția într-un loc diferit în fiecare zi și să nu folosiți același loc în 2 zile consecutive. Nu injectați acest medicament în alunițe, cicatrice, semne din naștere sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită sau dură.

Dacă utilizați mai mult Voxzogo decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Voxzogo decât trebuie, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Voxzogo

În cazul în care copilul dumneavoastră omite o doză, injecția trebuie administrată, chiar și într-un interval de 12 ore de la ora planificată. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora planificată pentru

administrarea dozei, nu mai injectați doza omisă. Așteptați până a doua zi și continuați cu doza uzuală, la ora obișnuită.

Dacă încetați să utilizați Voxzogo

Discutați întotdeauna cu medicului copilului dumneavoastră înainte de a decide să încetați tratamentul copilului. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente

Pot afecta **mai mult de 1 din 10 persoane:**

- Tensiune arterială mică (efectele temporare includ amețeala, senzația de oboseală sau starea de rău la scurt timp după o injecție)
- Vărsături
- Reacții la nivelul locului de injectare: înroșire a pielii, mâncărime, inflamație, umflare, învinețire, erupție, urticarie, durere. Reacțiile la nivelul locului de injectare sunt de obicei minore și trec de la sine în câteva ore
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline în sânge (conform analizelor de sânge)

Reacții adverse frecvente

Pot afecta **până la 1 din 10 persoane:**

- Senzație de slăbiciune, confuzie și leșin
- Amețeală
- Greață
- Oboseală

Reacții adverse mai puțin frecvente

Pot afecta **până la 1 din 100 persoane:**

- Creștere anormală a părului pe orice parte a corpului, atât la bărbați, cât și la femei (hipertricoză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Voxzogo

Nu lăsați acest medicament **la vederea și îndemâna copiilor**.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). **A nu se congela**. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Voxzogo poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 30 °C), cel mult 90 de zile, dar fără a depăși data expirării. **Nu** reintroduceți Voxzogo la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei. **Notați** pe cutie **data** la care scoateți Voxzogo din frigider pentru a-l păstra la temperatura camerei.

Utilizați Voxzogo imediat după prepararea soluției. În orice caz, medicamentul trebuie administrat în decurs de 3 ore de la preparare. Nu utilizați acest medicament dacă soluția injectabilă este tulbure sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Voxzogo

- Substanța activă este vosoritidă.
 - Fiecare flacon de 0,4 mg de pulbere reconstituită în soluție cu 0,5 ml de solvent, corespunde unei concentrații de 0,8 mg/ml.
 - Fiecare flacon de 0,56 mg de pulbere reconstituită în soluție cu 0,7 ml de solvent, corespunde unei concentrații de 0,8 mg/ml.
 - Fiecare flacon de 1,2 mg de pulbere reconstituită în soluție cu 0,6 ml de solvent, corespunde unei concentrații de 2 mg/ml.
- Celelalte componente sunt acid citric (E 330), citrat de sodiu (E 331), trehaloză dihidrat, manitol (E 421), metionină, polisorbat 80 (E 433).
- Solventul este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Voxzogo și conținutul ambalajului

Voxzogo pulbere și solvent pentru soluție injectabilă este furnizat ca:

- o pulbere pentru soluție injectabilă de culoare albă până la galben, într-un flacon și
- un solvent transparent și incolor (apă pentru preparate injectabile) pentru dizolvarea pulberii.

După dizolvarea pulberii în solvent, soluția obținută este un lichid transparent, incolor până la galben.

Fiecare cutie conține:

- 10 flacoane de Voxzogo
- 10 seringi preumplute cu apă pentru preparate injectabile
- 10 ace individuale de unică folosință
- 10 seringi individuale de unică folosință

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Instrucțiuni de utilizare a seringii cu gradații în mililitri (ml)

Vă rugăm să citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte să utilizați Voxzogo și de fiecare dată când primiți o rețetă nouă. Este posibil să apară informații noi.

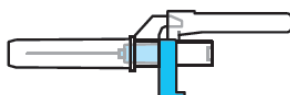
Articole furnizate pentru injectarea Voxzogo (vezi figura A)

Figura A

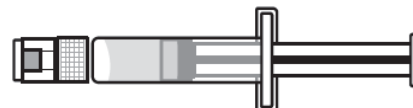
Flacon de Voxzogo



Ac pentru solvent
(clapeta albastră retrage acul)



Seringă pentru solvent
(Conține apă pentru preparate injectabile pentru reconstituirea Voxzogo)



Seringă pentru injecții



Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu un profesionist în domeniul sănătății dacă nu sunteți sigur(ă) care este doza recomandată pentru dumneavoastră sau dacă nu știți cum să folosiți acul pentru solvent sau seringă pentru injecție.

Articole necesare, dar care *nu* sunt furnizate în ambalaj (vezi figura B)

Dacă nu aveți aceste articole, adresați-vă farmacistului.

Figura B

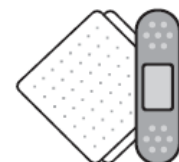
Tampoane umezite în alcool



Recipient pentru obiecte ascuțite

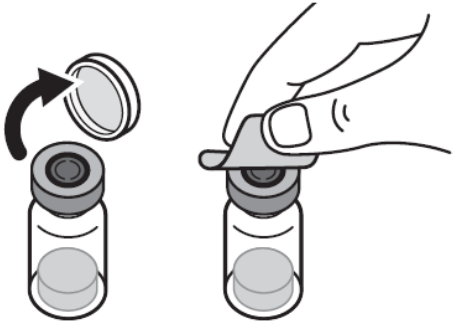
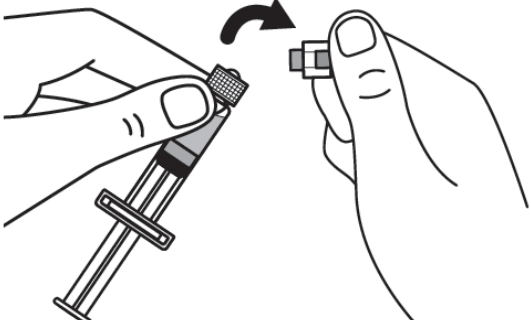
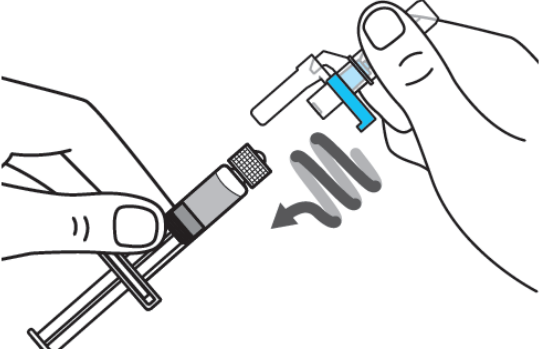
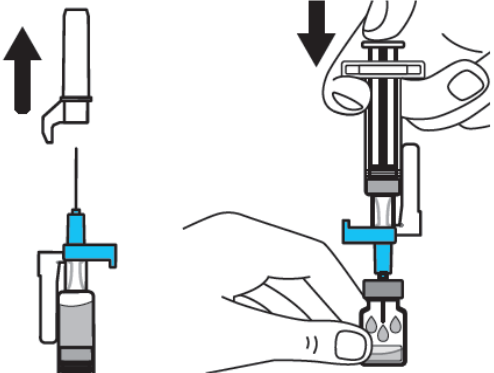


Comprese sau pansamente



PREGĂTIREA PENTRU INJECTARE

Înainte de a începe, asigurați-vă că aveți o suprafață de lucru curată și că v-ați spălat pe mâini.

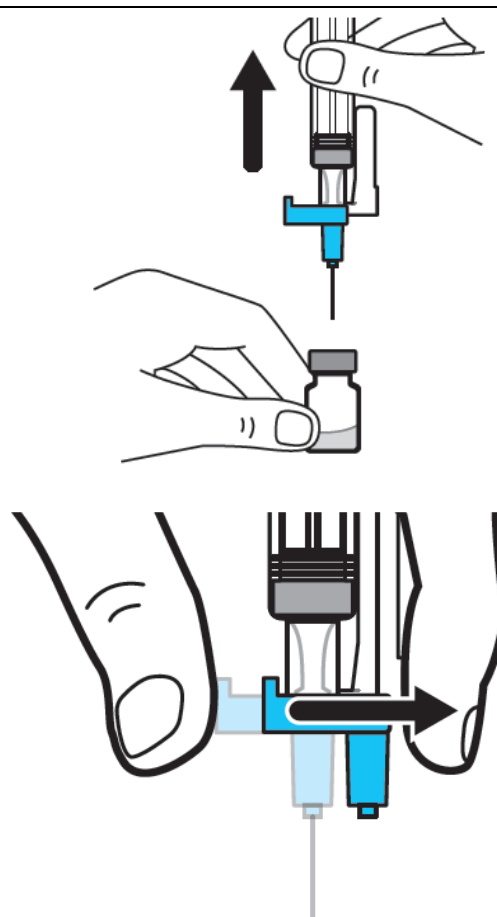
<p>Pasul 1: Pe o suprafață curată și plată, desfaceți capacul flaconului și ștergeți capătul acestuia cu un tampon îmbibat cu alcool.</p> <p>Nu atingeți dopul flaconului cu degetele după ce l-ați șters cu un tampon îmbibat cu alcool.</p>	
<p>Pasul 2: Îndoți ușor pentru a desface capacul seringii pentru solvent.</p>	
<p>Pasul 3: Răsuciți acul pentru solvent în seringă pentru solvent, până când nu se mai rotește.</p>	
<p>Pasul 4: Scoateți capacul acului și introduceți acul în flacon prin mijlocul dopului flaconului. Împingeți încet tija pistonului în jos, pentru a injecta tot lichidul.</p> <p>Fiți atenți să nu apăsați clapeta albastră până nu ajungeți la Pasul 5.</p>	

Pasul 5: Scoateți acul din flacon și apăsați clapeta albastră pentru a retrage acul. Aruncați acul și seringă într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

Vezi pasul 19 și „Cum să aruncați (eliminați) Voxzogo”.

Nu utilizați seringă pentru solvent pentru a administra injecția.

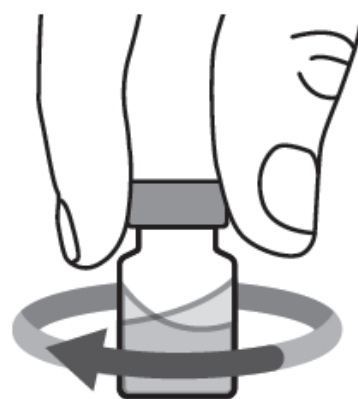
⚠ ATENȚIE: Aveți grijă să nu atingeți vârful acului.



Pasul 6: Învârtiți ușor flaconul până când pulberea se dizolvă complet și soluția este transparentă.

Nu agitați.

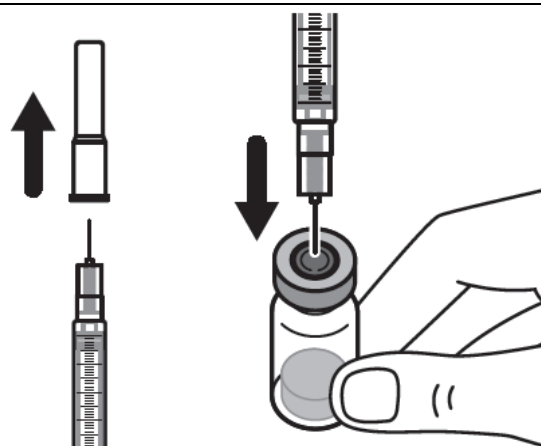
Asigurați-vă că medicamentul este transparent până la galben, că nu este tulbure și nu conține particule.



Pasul 7: Scoateți capacul acului seringii pentru injecție și introduceți acul în flacon direct prin mijlocul dopului flaconului.

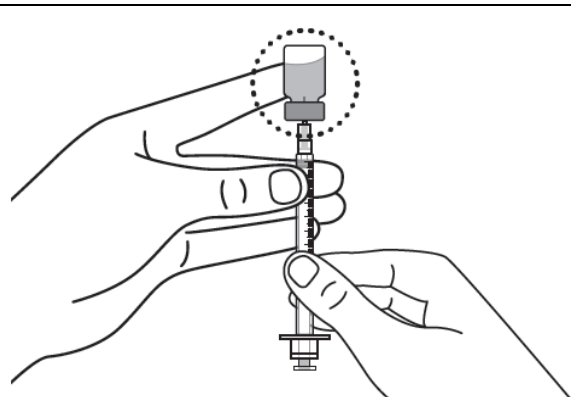
Aveți grijă să nu îndoiti acul.

⚠ ATENȚIE: Nu puneți la loc capacul acului.



Pasul 8: Țineți cu atenție flaconul și seringă și răsturnați flaconul, cu acul introdus. Flaconul trebuie să fie deasupra.

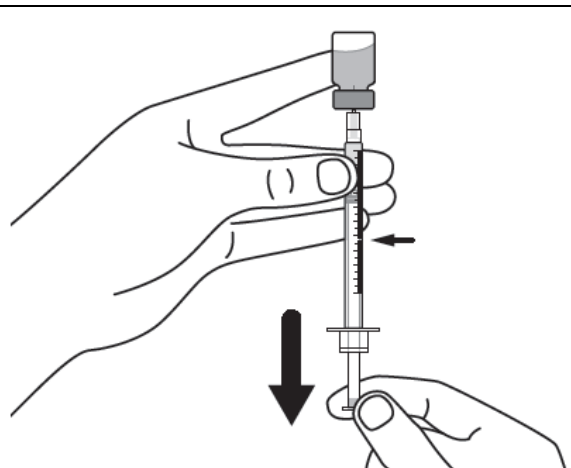
Aveți grijă să nu îndoți acul.



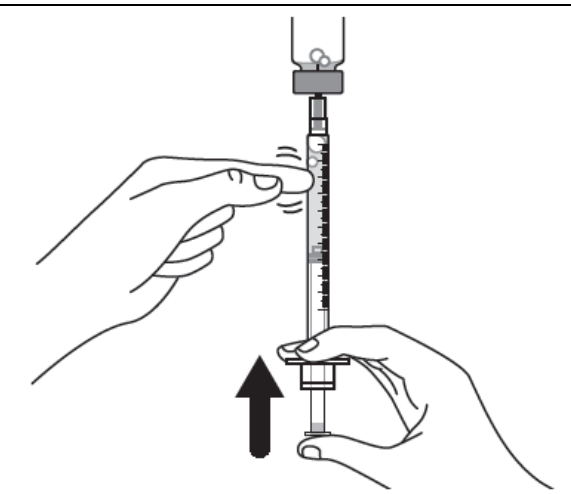
Pasul 9: Țineți vârful acului în medicament și trageți încet tija pistonului pentru a expira doza prescrisă în seringă.

Verificați rețeta cu schema de tratament pentru a ști când ați extras cantitatea necesară.

⚠ ATENȚIE: Extrageți doza prescrisă.



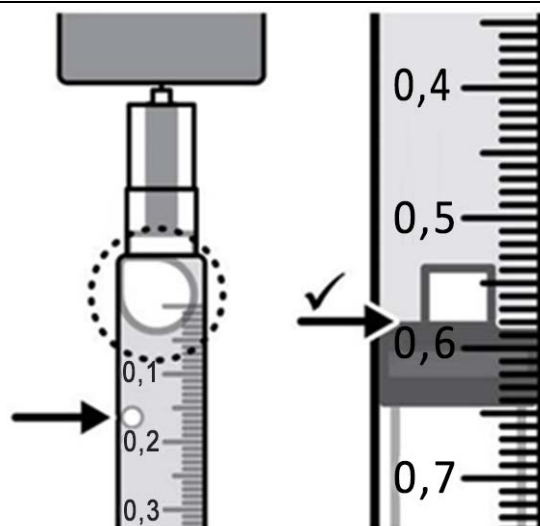
Pasul 10: Eliminați bulele mari de aer din seringă, prin lovirea ușoară a seringii. În continuare, împingeți lent bulele înapoi în flacon.



Pasul 11: Repetați pașii 9 și 10 până când aveți doza prescrisă corectă în seringă, fără bule mari de aer.

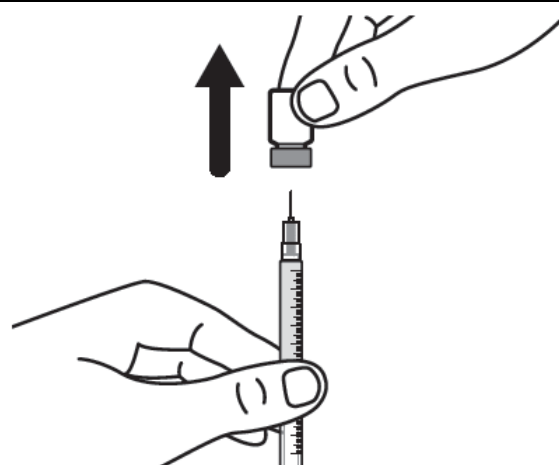
Asigurați-vă că doza din seringă corespunde dozei prescrise. Măsurați pornind de la baza pistonului, conform imaginii.

⚠ ATENȚIE: Eliminați toate bulele mari. 1 sau 2 bule mici sunt acceptabile.



Pasul 12: Asigurați-vă că aveți doza prescrisă în seringă, după care îndepărtați flaconul și pregătiți-vă pentru administrarea dozei.

⚠ ATENȚIE: Verificați încă o dată că volumul corespunde dozei prescrise, înainte de a îndepărta flaconul.



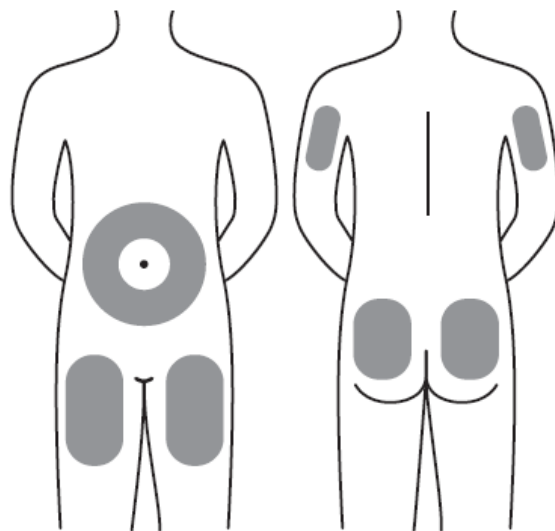
ALEGEREA ȘI PREGĂTIREA LOCULUI DE INJECTARE

Pasul 13: Voxzogo trebuie injectat doar în stratul de grăsime de sub piele (subcutanat).

- Nu injectați prin articolele de îmbrăcăminte.
- Nu injectați în același loc de două ori consecutiv.
- Nu injectați în porțiuni de piele iritate, învinețite, roșii, întărite sau cu cicatrici.

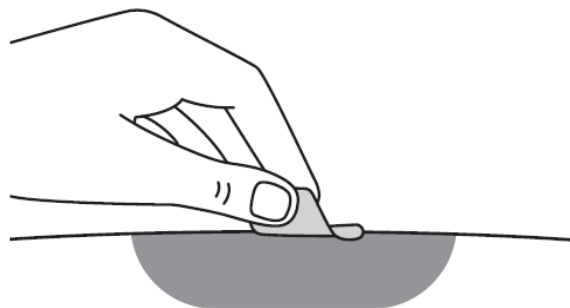
Următoarele locuri sunt recomandate pentru injectare:

- **Partea din spate a brațelor** sau
- **Coapse** sau
- **Abdomen** (la distanță de 5 centimetri de ombilic) sau
- **Fese**

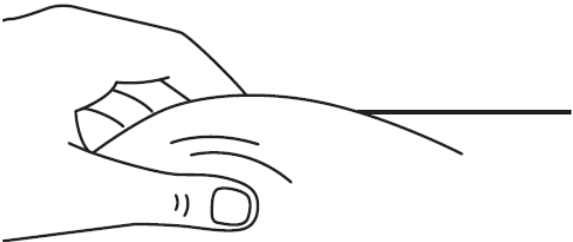
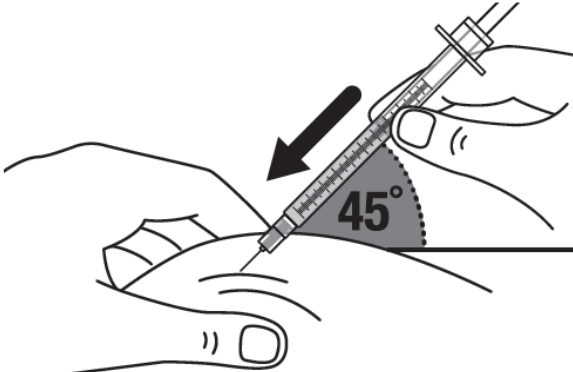
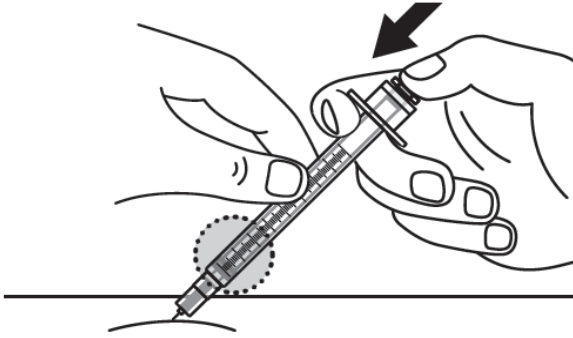
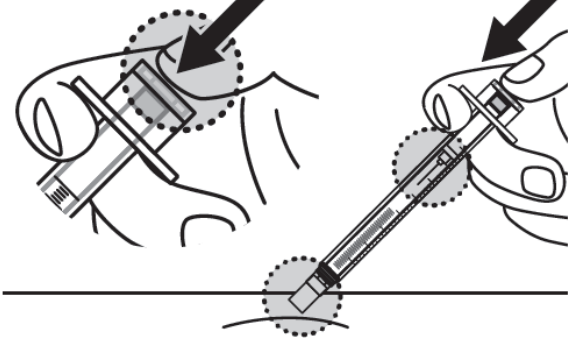


Pasul 14: Ștergeți locul de injectare cu un tampon îmbibat cu alcool și lăsați pielea să se usuce la aer.

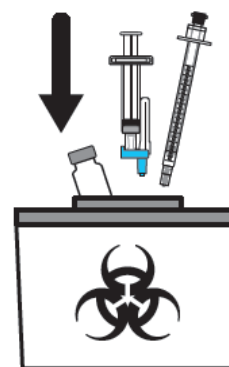
Nu mai atingeți locul înainte de injectare.



ADMINISTRAREA INECȚIEI CU VOXZOGO

<p>Pasul 15: După ce ați șters locul de injectare cu un tampon îmbibat cu alcool, formați cu degetele un pliul de piele în jurul locului de injectare selectat.</p>	
<p>Pasul 16: Introduceți rapid acul complet în piele, la un unghi de 45 de grade.</p>	
<p>Pasul 17: Eliberați pliul de piele și împingeți ușor tija pistonului până la capăt. Injectați întreaga doză.</p>	
<p>Pasul 18: Continuați să apăsați tija pistonului până când acul este retras în seringă.</p>	

Pasul 19: Aruncați flaconul utilizat, seringile și acele într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Vezi „Cum să aruncați (eliminați) Voxzogo” pentru mai multe informații.



După injectarea Voxzogo

- Verificați locul de injectare. Dacă există o cantitate mică de sânge la locul de injectare, presați ușor cu o compresă, timp de câteva secunde sau aplicați un pansament.
- **Nu** frecați locul de injectare.
- Urmăriți semnele de tensiune arterială mică, precum amețeala, oboseala sau starea de rău. Dacă aveți aceste simptome, apelați medicul sau furnizorul dumneavoastră de servicii medicale, întindeți-vă pe spate și așezați pernuțe sub picioare, pentru a le ridica.

Cum să aruncați (eliminați) Voxzogo

Imediat după utilizare, puneți flacoanele, acele și seringile utilizate sau expirate într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

În cazul în care nu dețineți un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi un recipient menajer care:

- este confecționat din plastic foarte rezistent
- se poate închide cu un capac etanș, rezistent la perforare, din care obiectele ascuțite să nu poată ieși
- este vertical și stabil în timpul utilizării
- este rezistent la scurgeri și
- este etichetat corect, pentru a avertiza cu privire la reziduurile periculoase din interiorul recipientului

Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să urmați regulile locale privind modalitatea corectă de eliminare a recipientelor cu obiecte ascuțite utilizate.

Nu aruncați medicamente, flacoane, ace folosite și seringi la deșeurile menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Instrucțiunile de utilizare a seringii cu gradații în unități (U)

Vă rugăm să citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte să utilizați Voxzogo și de fiecare dată când primiți o rețetă nouă. Este posibil să apară informații noi.

Acele pentru solvent și seringile pentru administrare furnizate în acest ambalaj sunt componente noi și au fost marcate cu „Units” (U) pentru a măsura doza recomandată pentru dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza recomandată de administrat, în funcție de intervalul dumneavoastră de greutate.

Articole furnizate pentru injectarea Voxzogo (vezi figura A)

Figura A

Flacon de Voxzogo

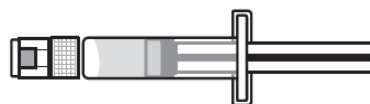


Ac pentru solvent

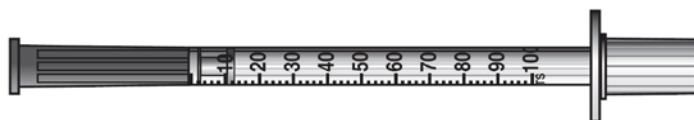


Seringă pentru solvent

(Conține apă pentru preparate injectabile pentru reconstituirea Voxzogo)



Seringă pentru injecție



Doza dumneavoastră poate fi administrată cu ajutorul seringii pentru injecție din Figura A. Măsurătorile pentru această seringă sunt echivalente în ml după cum urmează: 0,1 ml = 10 unități. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu un profesionist în domeniul sănătății dacă nu sunteți sigur(ă) care este doza recomandată pentru dumneavoastră sau dacă nu știți cum să folosiți acul pentru solvent sau seringă pentru injecție.

Articole necesare, dar care *nu* sunt furnizate în ambalaj (vezi figura B)

Dacă nu aveți aceste articole, adresați-vă farmacistului.

Figura B

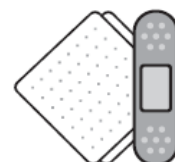
Tampoane îmbibate în alcool



Recipient pentru obiecte ascuțite

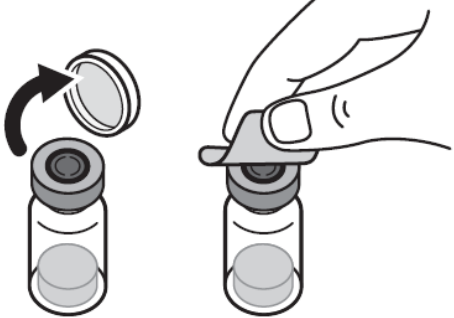
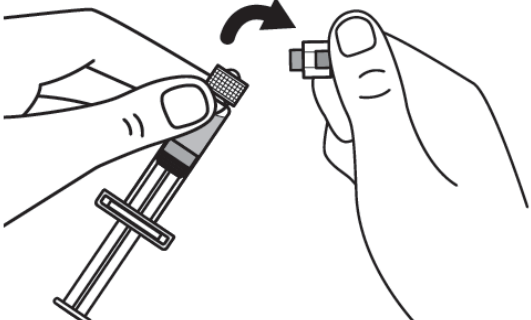
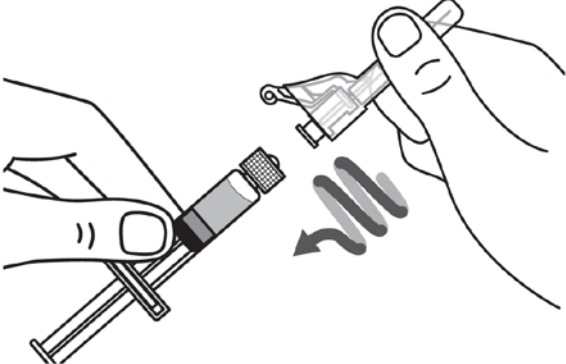
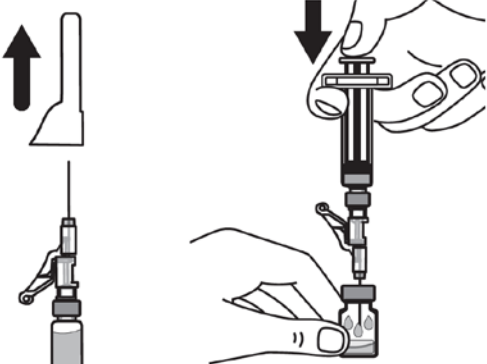


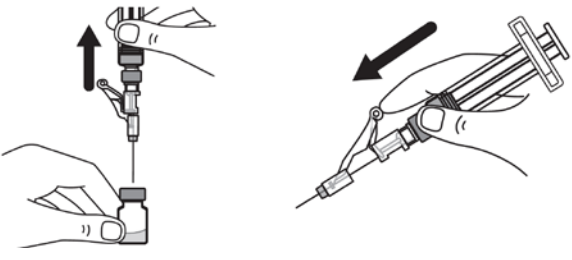
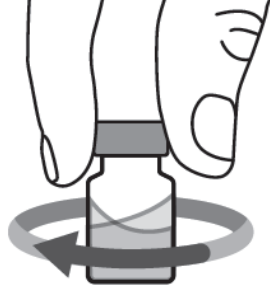
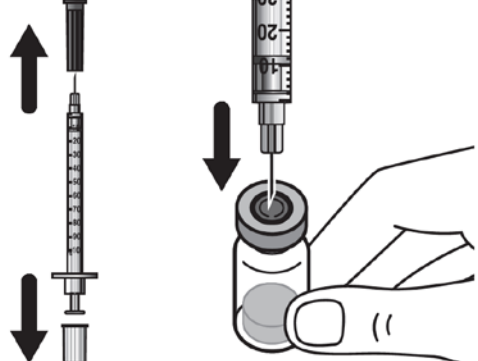
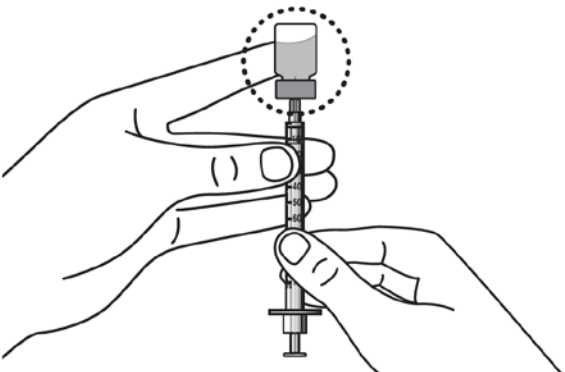
Comprese sau pansamente



PREGĂTIREA PENTRU INJECTARE

Înainte de a începe, asigurați-vă că aveți o suprafață de lucru curată și că v-ați spălat pe mâini.

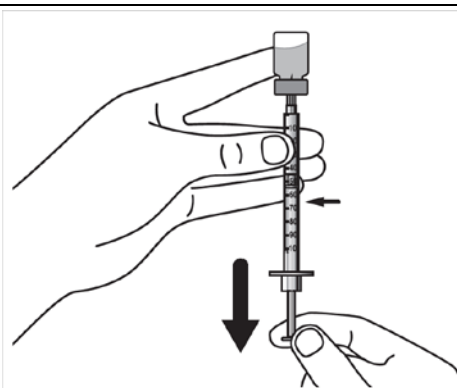
<p>Pasul 1: Pe o suprafață curată și plată, desfaceți capacul flaconului și ștergeți capătul acestuia cu un tampon îmbibat cu alcool</p> <p>Nu atingeți dopul flaconului cu degetele după ce l-ați șters cu un tampon îmbibat cu alcool.</p>	
<p>Pasul 2: Îndoți ușor pentru a desface capacul seringii pentru solvent.</p>	
<p>Pasul 3: Răsuciți acul pentru solvent în seringă pentru solvent, până când nu se mai rotește.</p>	
<p>Pasul 4: Scoateți capacul acului și introduceți acul în flacon prin mijlocul dopului flaconului. Împingeți încet tija pistonului în jos, pentru a injecta tot lichidul.</p>	

<p>Pasul 5: Scoateți acul din flacon și apăsați clapeta albastră pentru a retrage acul. Aruncați acul și seringă într-un recipient pentru obiecte ascuțite.</p> <p>Vezi pasul 18 și „Cum să aruncați (eliminați) Voxzogo”.</p> <p>Nu utilizați seringă pentru solvent pentru a administra injecția.</p> <p>⚠ ATENȚIE: Aveți grijă să nu atingeți vârful acului.</p>	
<p>Pasul 6: Învârtiți ușor flaconul până când pulberea se dizolvă complet și soluția este transparentă.</p> <p>Nu agitați.</p> <p>Asigurați-vă că medicamentul este transparent până la galben, că nu este tulbure și nu conține particule.</p>	
<p>Pasul 7: Scoateți capacul acului seringii pentru injecție și introduceți acul în flacon direct prin mijlocul dopului flaconului.</p> <p>Aveți grijă să nu îndoii acul.</p> <p>⚠ ATENȚIE: Nu puneți la loc capacul acului.</p>	
<p>Pasul 8: Țineți cu atenție flaconul și seringă și răsturnați flaconul, cu acul introdus. Flaconul trebuie să fie deasupra.</p> <p>Aveți grijă să nu îndoii acul.</p>	

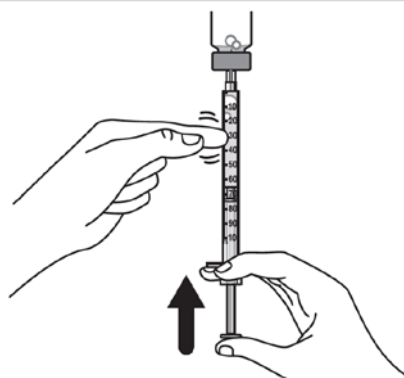
Pasul 9: Țineți vârful acului în medicament și trageți încet tija pistonului pentru a expira doza prescrisă în seringă.

Verificați rețeta cu schema de tratament pentru a ști când ați extras cantitatea necesară.

⚠ ATENȚIE: verificați seringă furnizată în ambalaj și extrageți doza prescrisă.



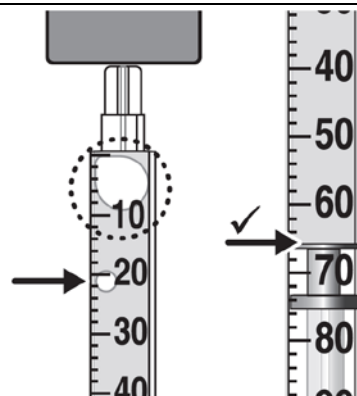
Pasul 10: Eliminați bulele mari de aer din seringă, prin lovirea ușoară a seringii. În continuare, împingeți **lent** bulele înapoi în flacon.



Pasul 11: Repetați pașii 9 și 10 până când aveți doza prescrisă corectă în seringă, fără bule mari de aer.

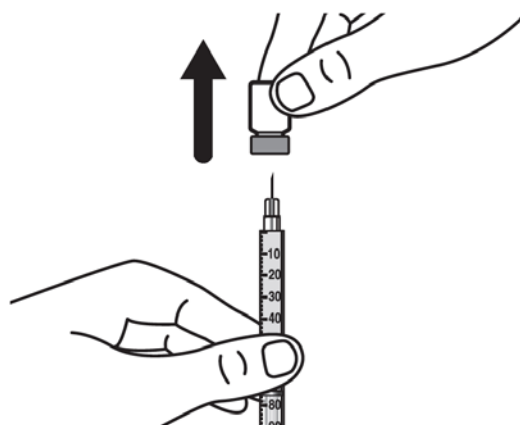
Asigurați-vă că doza din seringă corespunde dozei prescrise. Măsurați pornind de la baza pistonului, conform imaginii.

⚠ ATENȚIE: Eliminați toate bulele mari. 1 sau 2 bule mici sunt acceptabile.



Pasul 12: Asigurați-vă că aveți doza prescrisă în seringă, după care îndepărtați flaconul și pregătiți-vă pentru administrarea dozei.

⚠ ATENȚIE: Verificați încă o dată că volumul corespunde dozei prescrise, înainte de a îndepărta flaconul.



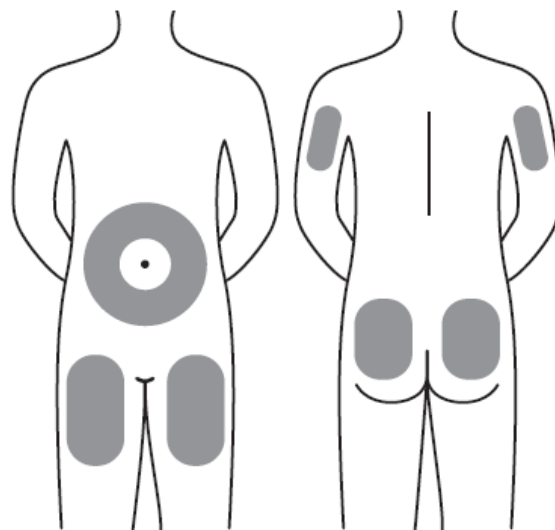
ALEGEREA ȘI PREGĂTIREA LOCULUI DE INJECTARE

Pasul 13: Voxzogo trebuie injectat doar în stratul de grăsime de sub piele (subcutanat).

- Nu injectați prin articolele de îmbrăcăminte.
- Nu injectați în același loc de două ori consecutiv.
- Nu injectați în porțiuni de piele iritate, învinețite, roșii, întărite sau cu cicatrici.

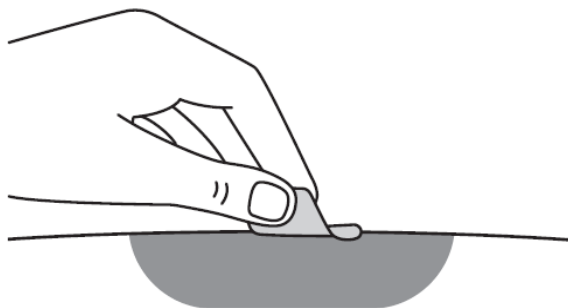
Următoarele locuri sunt recomandate pentru injectare:

- **Partea din spate a brațelor** sau
- **Coapse** sau
- **Abdomen** (la distanță de 5 centimetri de ombilic) sau
- **Fese**

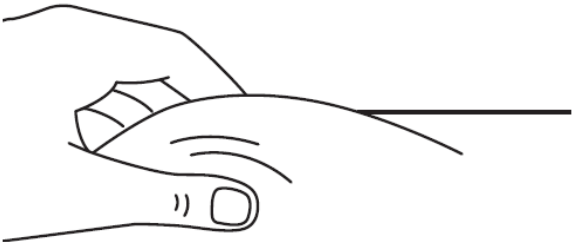
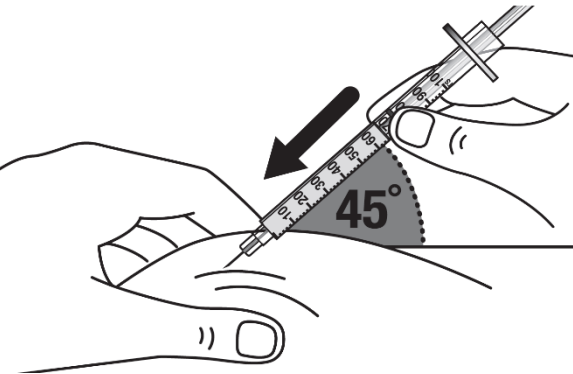
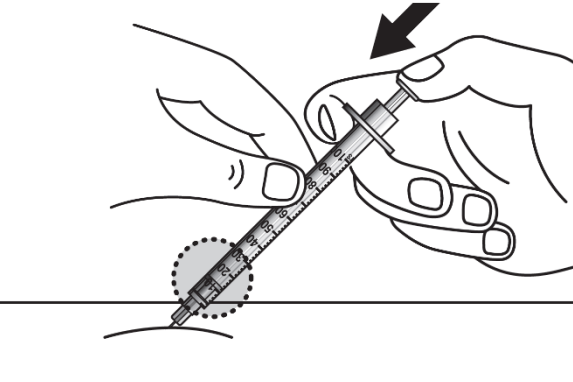
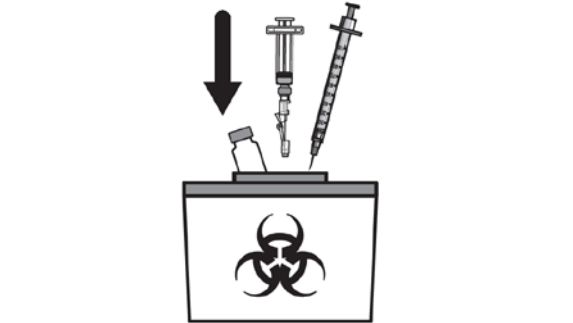


Pasul 14: Ștergeți locul de injectare cu un tampon îmbibat cu alcool și lăsați pielea să se usuce la aer.

Nu mai atingeți locul înainte de injectare.



ADMINISTRAREA INECȚIEI CU VOXZOGO

<p>Pasul 15: După ce ați șters locul de injectare cu un tampon umezit cu alcool, formați cu degetele un pli de piele în jurul locului de injectare selectat.</p>	
<p>Pasul 16: Introduceți rapid acul complet în piele, la un unghi de 45 de grade.</p>	
<p>Pasul 17: Eliberați pliul de piele și împingeți ușor tija pistonului până la capăt. Injectați întreaga doză.</p>	
<p>Pasul 18: Aruncați flaconul utilizat, seringile și acele într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Vezi „Cum să aruncați (eliminați) Voxzogo” pentru mai multe informații.</p>	

După injectarea Voxzogo

- Verificați locul de injectare. Dacă există o cantitate mică de sânge la locul de injectare, presăți ușor cu o compresă, timp de câteva secunde sau aplicați un pansament.
- **Nu** frecați locul de injectare.
- Urmăriți semnele de tensiune arterială mică, precum amețeala, oboseala sau starea de rău. Dacă aveți aceste simptome, apelați medicul sau furnizorul dumneavoastră de servicii medicale, întindeți-vă pe spate și așezați pernute sub picioare, pentru a le ridica.

Cum să aruncați (eliminați) Voxzogo

Imediat după utilizare, puneți flacoanele, acele și seringile utilizate sau expirate într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

În cazul în care nu dețineți un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi un recipient menajer care:

- este confecționat din plastic foarte rezistent
- se poate închide cu un capac etanș, rezistent la perforare, din care obiectele ascuțite să nu poată ieși
- este vertical și stabil în timpul utilizării
- este rezistent la scurgeri și
- este etichetat corect, pentru a avertiza cu privire la reziduurile periculoase din interiorul recipientului

Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să urmați regulile locale privind modalitatea corectă de eliminare a recipientelor cu obiecte ascuțite utilizate.

Nu aruncați niciun medicament, flacoane, ace folosite și seringi pe calea reziduurilor menajere.

Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.