

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voxzogo 0,4 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Voxzogo 0,56 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Voxzogo 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Voxzogo 0,4 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene 0,4 mg di vosoritide*.

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 0,4 mg di vosoritide in 0,5 mL di soluzione, corrispondenti a una concentrazione di 0,8 mg/mL.

Voxzogo 0,56 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene 0,56 mg di vosoritide*.

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 0,56 mg di vosoritide in 0,7 mL di soluzione, corrispondenti a una concentrazione di 0,8 mg/mL.

Voxzogo 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene 1,2 mg di vosoritide*.

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 1,2 mg di vosoritide in 0,6 mL di soluzione, corrispondenti a una concentrazione di 2 mg/mL.

*prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è da bianca a gialla e il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Voxzogo è indicato per il trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età pari a 4 mesi e superiore, le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con vosoritide deve essere iniziato e supervisionato da un medico opportunamente qualificato nella gestione dei disturbi della crescita o delle displasie scheletriche.

Posologia

Voxzogo viene somministrato come iniezione sottocutanea giornaliera. La dose raccomandata è basata sul peso del paziente ed è approssimativamente compresa tra 15 e 30 µg/kg, dove la dose più alta viene somministrata ai bambini più piccoli, vedere Tabella 1.

La dose può essere somministrata utilizzando siringhe graduate in mL o siringhe graduate in Unità (U) (vedere Tabella 1). Le misurazioni con le siringhe graduate in Unità sono equivalenti a quelle delle siringhe graduate in mL come segue: 0,1 mL = 10 Unità. Per motivi di praticità e per tenere conto delle variazioni farmacocinetiche correlate al peso (vedere paragrafo 5.2), è raccomandato il dosaggio indicato di seguito.

Tabella 1. Volume delle singole dosi in base al peso corporeo in mL e Unità (U)

Peso corporeo (kg)	Dose (mg)	Vosoritide 0,4 mg Solvente (acqua per preparazioni iniettabili): 0,5 mL concentrazione: 0,8 mg/mL	Vosoritide 0,56 mg Solvente (acqua per preparazioni iniettabili): 0,7 mL concentrazione: 0,8 mg/mL	Vosoritide 1,2 mg Solvente (acqua per preparazioni iniettabili): 0,6 mL concentrazione: 2 mg/mL
Volume giornaliero di preparazione iniettabile				
		mL	Unità	mL
4	0,12 mg	0,15 mL	15 UI	
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
44-59	0,60 mg			0,30 mL
60-89	0,70 mg			0,35 mL
≥90	0,80 mg			0,40 mL
				40 U

Durata del trattamento

Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto dopo la conferma dell'assenza di ulteriore potenziale di crescita, indicata da una velocità di crescita <1,5 cm/anno e dalla chiusura delle epifisi.

Dose saltata

Se una dose di vosoritide viene saltata, può essere somministrata entro 12 ore. Se sono trascorse più di 12 ore dalla programmazione originale della somministrazione, la dose saltata NON deve essere somministrata. I pazienti/caregiver devono essere istruiti a continuare con la prossima dose programmata nel giorno successivo.

Monitoraggio della crescita

I pazienti devono essere monitorati e valutati regolarmente ogni 3-6 mesi per verificare il peso corporeo, la crescita e lo sviluppo fisico. La dose deve essere aggiustata in base al peso corporeo del paziente (vedere Tabella 1).

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale o epatica

La sicurezza e l'efficacia di vosoritide nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state valutate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Voxzogo nei bambini di età inferiore ai 4 mesi è limitata. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Voxzogo è esclusivamente per uso sottocutaneo. Questo medicinale deve essere somministrato entro 3 ore dalla ricostituzione.

Prima dell'iniezione, un operatore sanitario deve:

- istruire i caregiver alla preparazione e all'iniezione sottocutanea del medicinale
- istruire i caregiver e i pazienti a riconoscere i segni e i sintomi di pressione arteriosa ridotta
- spiegare ai caregiver e ai pazienti cosa fare in caso di riduzione sintomatica della pressione arteriosa.

I pazienti e i caregiver devono essere istruiti ad alternare le sedi delle iniezioni sottocutanee. Le sedi di iniezione raccomandate comprendono la parte centrale anteriore delle cosce, la parte inferiore dell'addome, fatta eccezione per l'area di 5 cm immediatamente intorno all'ombelico, la parte superiore dei glutei o la parte posteriore superiore delle braccia. Non usare la stessa area di iniezione in due giorni consecutivi. Voxzogo non deve essere iniettato in aree arrossate, gonfie o doloranti.

Al momento dell'iniezione, i pazienti devono essere ben idratati. Si raccomanda che i pazienti consumino uno spuntino leggero e bevano una quantità appropriata di liquidi (ad es. acqua, latte, succo, ecc.) circa 30 minuti prima dell'iniezione. Questo accorgimento serve a diminuire i segni e i sintomi di potenziale riduzione della pressione arteriosa (capogiro, stanchezza e/o nausea) (vedere paragrafo 4.4, Effetti sulla pressione arteriosa).

Se possibile, il medicinale deve essere iniettato approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli excipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Effetti sulla pressione arteriosa

I pazienti con una patologia cardiaca o vascolare significativa e i pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi sono stati esclusi dalla partecipazione alle sperimentazioni cliniche prima dell'immissione in commercio.

Per diminuire il rischio di una potenziale riduzione della pressione arteriosa e i sintomi associati (capogiro, stanchezza e/o nausea), i pazienti devono essere ben idratati al momento dell'iniezione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per volume unitario, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi *in vitro* di inibizione e induzione del citocromo P450 (CYP) e studi *in vitro* di inibizione dei trasportatori. I risultati hanno suggerito che è improbabile che vosoritide causi nella specie umana interazioni farmacologiche mediate dal CYP o dai trasportatori quando il medicinale è somministrato in concomitanza con altri medicinali.

Non sono stati effettuati altri studi d'interazione. Poiché si tratta di una proteina umana ricombinante, vosoritide è un candidato improbabile per le interazioni farmacologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di vosoritide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di vosoritide durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di vosoritide nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Vosoritide non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi preclinici non è stata osservata compromissione della fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Voxzogo altera moderatamente la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta e di usare macchinari. Vosoritide può causare diminuzioni transitorie della pressione arteriosa generalmente lievi, ma con Voxzogo sono state riportate reazioni avverse di sincope, pre-sincope e capogiro, nonché altri segni e sintomi di pressione arteriosa ridotta. Deve essere considerata la risposta del paziente al trattamento e, se appropriato, il paziente deve essere informato di non guidare veicoli, andare in bicicletta o usare macchinari per almeno 60 minuti dopo l'iniezione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni di vosoritide sono state reazioni in sede di iniezione (85%), vomito (27%) e pressione arteriosa ridotta (13%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse manifestatesi nei pazienti trattati con vosoritide sono riportate nella seguente tabella.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Tabella 2. Reazioni avverse manifestatesi nei pazienti trattati con Voxzogo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		Sincope	
		Pre-sincope	
		Capogiro	
Patologie vascolari	Ipotensione ^a		
Patologie gastrointestinali	Vomito	Nausea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Ipertricosi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione ^b	Stanchezza	
Esami diagnostici	Fosfatasi alcalina aumentata		

a. L'ipotensione include reazioni avverse asintomatiche e sintomatiche.

b. Le reazioni in sede di iniezione includono i termini preferiti di eritema in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, orticaria in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, lividura in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione e indurimento in sede di iniezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipotensione

Nello studio 111-301 sull'acondroplasia, pazienti di età ≥ 5 anni, il 13% dei pazienti trattati con vosoritide, rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo, ha manifestato eventi di riduzione della pressione arteriosa che sono stati transitori e si sono risolti senza alcun intervento. Il tempo mediano dall'iniezione all'insorgenza del sintomo è stato di 31 (da 18 a 120) minuti con la risoluzione entro 31 (da 5 a 90) minuti. Gli eventi riportati sono stati identificati prevalentemente nei periodi di monitoraggio frequente dei segni vitali durante le visite mediche dopo la somministrazione per un periodo di trattamento di 52 settimane. Il 2% dei pazienti ha manifestato un episodio sintomatico con capogiro e vomito.

Nello studio 111-206, si sono verificati eventi di riduzione della pressione arteriosa in 2 pazienti (5%) di età < 5 anni trattati con vosoritide rispetto a 2 pazienti (6%) trattati con placebo. Nei pazienti di età compresa tra > 2 anni e < 5 anni, sono stati segnalati eventi di riduzione della pressione arteriosa in 1 paziente (5%) trattato con vosoritide rispetto a 1 paziente (6%) con placebo. Nei pazienti di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni, sono stati segnalati eventi di riduzione della pressione arteriosa in 0 pazienti trattati con vosoritide rispetto a 1 paziente (13%) trattato con placebo. Nei pazienti di età inferiore a 6 mesi, sono stati segnalati eventi di riduzione della pressione arteriosa in 1 paziente (8%) trattato con vosoritide rispetto a 0 pazienti trattati con placebo. Tutti gli eventi sono stati transitori, si sono risolti senza intervento e non hanno limitato il trattamento.

Reazioni in sede di iniezione

Nello studio ACH 111-301, in pazienti di età ≥ 5 anni sono state riportate reazioni in sede di iniezione nell'85% dei pazienti trattati con vosoritide rispetto all'82% dei pazienti trattati con placebo. I pazienti trattati con questo medicinale, che hanno manifestato reazioni in sede di iniezione, hanno riportato un numero mediano di 76 eventi, rispetto ai pazienti trattati con placebo, che hanno riportato un numero mediano di 7,5 eventi in un periodo di 52 settimane. Le reazioni in sede di iniezione più comuni (verificatesi in almeno il 10% dei pazienti trattati con vosoritide) sono state reazione in sede di iniezione (73%), eritema in sede di iniezione (68%), tumefazione in sede di iniezione (38%) e orticaria in sede di iniezione (13%). Tutte le reazioni in sede di iniezione sono state caratterizzate da un grado di severità pari a 1 (lievi), fatta eccezione per 5 eventi in due pazienti, che sono stati di grado 2 (moderati). Gli eventi di grado 2 riportati hanno incluso due pazienti che hanno riportato due eventi di orticaria in sede di iniezione e un evento di vesciche in sede di iniezione.

Nello studio 111-206, in pazienti di età <5 anni sono state riportate reazioni in sede di iniezione nell'86% dei pazienti trattati con vosoritide rispetto al 53% dei pazienti trattati con placebo. I pazienti trattati con vosoritide che hanno manifestato reazioni in sede di iniezione hanno riportato una mediana di 224 eventi, rispetto ai pazienti trattati con placebo che hanno riportato una mediana di 114 eventi in un periodo di 52 settimane, tutti di grado 1 (lieve). Nei pazienti di età compresa tra >2 anni e <5 anni, sono state riportate reazioni in sede di iniezione nell'84% dei pazienti trattati con vosoritide rispetto al 44% dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti di età compresa tra 6 mesi e <2 anni, sono stati segnalati eventi di reazioni in sede di iniezione nell'83% dei pazienti trattati con vosoritide rispetto al 50% dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti di età <6 mesi, sono state riportate reazioni in sede di iniezione nel 92% dei pazienti trattati con vosoritide rispetto al 75% dei pazienti con placebo.

In tutti i gruppi di età, le reazioni in sede di iniezione sono state transitorie e non hanno limitato il trattamento.

Immunogenicità

Sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco (ADA) nel 35% dei 131 pazienti con età pari o superiore a 5 anni di età affetti da acondroplasia trattati con vosoritide 15 µg/kg/giorno e valutabili per la presenza di ADA fino a 240 settimane. Il tempo più breve allo sviluppo di ADA è stato di 85 giorni. Tutti i pazienti positivi per gli ADA sono risultati negativi per gli anticorpi neutralizzanti anti-vosoritide. Non vi era alcuna correlazione tra il numero, la durata o la severità delle reazioni avverse di ipersensibilità o delle reazioni in sede di iniezione e la positività ad ADA o il titolo medio di ADA. Non vi era alcuna associazione tra la positività ad ADA o il titolo medio di ADA e la variazione rispetto al basale della velocità di crescita annua (VCA) o del punteggio Z dell'altezza al mese 12. Non è stato rilevato alcun impatto degli ADA sierici sulle misurazioni farmacocinetiche plasmatiche di vosoritide.

Nei pazienti di età inferiore ai 5 anni, il 19% (8/43) dei pazienti trattati con vosoritide è risultato positivo all'ADA, mentre tutti i pazienti trattati con placebo sono risultati negativi all'ADA. Il momento più precoce in cui si è sviluppata l'ADA è stato alla 26a settimana. Tutti i pazienti positivi agli ADA sono risultati negativi agli anticorpi neutralizzanti anti-farmaco (NAb) in tutti i momenti. Lo sviluppo di ADA non ha avuto alcun impatto sulla sicurezza, sull'efficacia o sulla PK di vosoritide.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche sono state valutate dosi di vosoritide fino a 30 µg/kg/giorno. Due pazienti sono stati trattati con una dose fino a 3 volte superiore a quella giornaliera raccomandata di 15 µg/kg/giorno per un massimo di 5 settimane. Non sono stati osservati segni, sintomi o reazioni avverse associati alla dose più elevata di quella prevista.

Nel caso in cui un paziente riceva una dose superiore a quella dovuta, dovrà rivolgersi a un operatore sanitario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione, codice ATC: M05BX07

Meccanismo d'azione

Vosoritide è un peptide natriuretico di tipo C (CNP) modificato. Nei pazienti affetti da acondroplasia, la crescita dell'osso endocondrale è regolata negativamente a causa di una mutazione di guadagno di funzione nel recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 3 (*FGFR3*). Il legame di vosoritide al recettore del peptide natriuretico B (NPR-B) determina un'azione di antagonismo sulla segnalazione a valle di *FGFR3* mediante l'inibizione delle chinasi regolate da segnali extracellulari 1 e 2 (ERK1/2) nella via della protein-chinasi attivata da mitogeno (MAPK) a livello della protein-chinasi serina/treonina del fibrosarcoma ad accelerazione rapida (RAF-1). Di conseguenza, vosoritide, come il CNP, agisce da regolatore positivo della crescita dell'osso endocondrale e favorisce la proliferazione e la differenziazione dei condroctiti.

Effetti farmacodinamici

Durante il trattamento con vosoritide sono stati osservati aumenti dipendenti dall'esposizione (AUC e C_{max}) delle concentrazioni di guanosina monofosfato ciclico (cGMP, un biomarcatore dell'attività di NPR-B) urinaria rispetto al basale e del livello sierico del marcitore collagene di tipo X (CXM, un biomarcatore dell'ossificazione endocondrale). L'aumento delle concentrazioni di cGMP urinaria rispetto al basale pre-dose ha avuto luogo entro le prime quattro ore successive alla dose. La concentrazione sierica media di CXM è aumentata dal basale al giorno 29 di somministrazione giornaliera di questo medicinale. Questo effetto è stato mantenuto oltre i 24 mesi di trattamento. L'attività di vosoritide misurata in termini di cGMP urinaria è risultata vicina alla saturazione mentre mentre l'aumento massimo dell'attività della placca di crescita indicato dalla CXM è stato raggiunto alla dose di 15 µg/kg somministrata per via sottocutanea una volta al giorno.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di vosoritide in pazienti affetti da acondroplasia con mutazione *FGFR3* confermata sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane (studio sull'acondroplasia 111-301). Nello studio sull'acondroplasia 111-301, i pazienti sono stati randomizzati a vosoritide ($n = 60$) o placebo ($n = 61$) e la dose di vosoritide era di 15 µg/kg, somministrata una volta al giorno per via sottocutanea. Prima della randomizzazione, tutti i pazienti erano stati arruolati in uno studio osservazionale (studio sull'acondroplasia 111-901) per pazienti pediatrici affetti da acondroplasia per un periodo di almeno 6 mesi, durante il quale sono state eseguite la misurazione dell'altezza basale in posizione eretta e altre valutazioni della crescita pre-trattamento. I pazienti sottoposti a chirurgia di allungamento degli arti nei 18 mesi precedenti o per i quali era pianificata la chirurgia di allungamento degli arti durante il periodo dello studio sono stati esclusi. Lo studio comprendeva una fase di trattamento controllata con placebo di 52 settimane seguita da uno studio di estensione in aperto in cui tutti i

pazienti ricevevano vosoritide. L'endpoint primario di efficacia era la variazione della VCA dal basale alla settimana 52 rispetto al placebo.

I pazienti affetti da acondroplasia sono stati inoltre trattati con vosoritide 15 µg/kg/giorno in uno studio in aperto di aumento graduale della dose e nel rispettivo studio di estensione a lungo termine (studio sull'acondroplasia 111-205). Sono stati raccolti dati ottenuti con studi osservazionali condotti nei pazienti per caratterizzare la storia naturale dell'acondroplasia. I dati relativi all'altezza di pazienti affetti da acondroplasia non trattati, appartenenti alla stessa fascia di età inclusa negli studi clinici, sono stati utilizzati come controllo storico per valutare l'effetto sull'altezza dopo un massimo di 5 anni di trattamento con vosoritide.

I dati demografici dei pazienti e le caratteristiche basali sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3. Dati demografici e caratteristiche dei pazienti negli studi sull'acondroplasia 111-301 e 111-205

Parametro	Studio sull'acondroplasia 111-301		Studio sull'acondroplasia 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/giorno di Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/giorno di Voxzogo (N = 10)
Età al giorno 1 (anni)			
Media (DS)	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
Età al giorno 1, n (%) ^a			
Da ≥5 a <8 anni	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
Da ≥8 a <11 anni	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
Da ≥11 a <15 anni	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Stadio di Tanner b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
>I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Sesso, n (%) ^a			
Maschile	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Femminile	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Peso (kg)			
Media (DS)	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

DS, deviazione standard; min, minimo; max, massimo.

^aLe percentuali sono state calcolate utilizzando come denominatore il numero totale di pazienti nella serie di analisi completa (N per ogni gruppo di trattamento)

^bAnalisi di 10 pazienti su 35 trattati solo con 15 µg/kg/giorno in uno studio in aperto di aumento graduale della dose e che hanno proseguito con lo studio di estensione a lungo termine sull'acondroplasia 111-205

Nello studio sull'acondroplasia 111-301, sono stati osservati miglioramenti della VCA e del punteggio Z dell'altezza nei pazienti trattati con Voxzogo 15 µg/kg/giorno rispetto al placebo. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 4.

Tabella 4. Risultati della sperimentazione clinica controllata con placebo

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg al giorno (N = 60 ^c)			Voxzogo rispetto al placebo
	Basale	Settimana 52	Variazione	Basale	Settimana 52	Variazione	Differenza della media dei MQ delle variazioni (IC al 95%)
Velocità di crescita annua (cm/anno)							
Media ± DS	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
Punteggio Z dell'altezza							
Media ± DS	-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, velocità di crescita annua; IC al 95%, intervallo di confidenza al 95%; MQ, minimi quadrati; DS, deviazione standard.

^a La differenza è 15 µg/kg di Voxzogo meno il placebo.

^b Valore p a due code.

^c Due pazienti nel gruppo Voxzogo si sono ritirati dallo studio prima della settimana 52. I valori di questi 2 pazienti sono stati imputati per questa analisi.

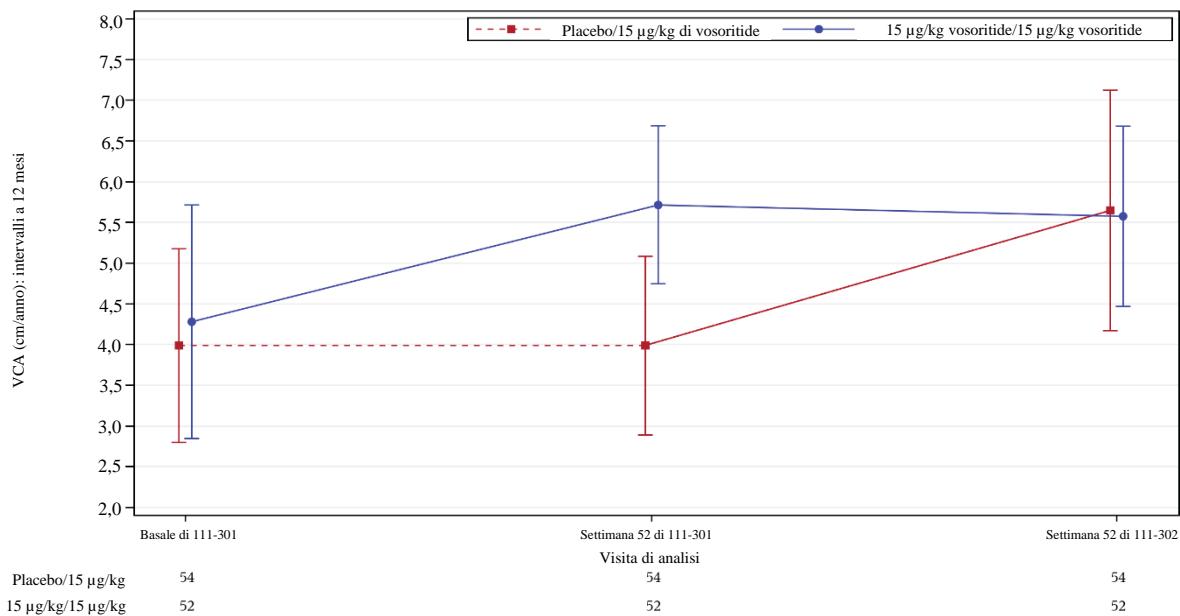
Media dei MQ stimata con il modello ANCOVA (analisi di covarianza) aggiustata per le differenze basali tra i due bracci, analisi di covarianza.

Il beneficio di miglioramento della VCA a favore di Voxzogo è stato coerente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, inclusi sesso, fascia di età, stadio di Tanner, punteggio Z dell'altezza basale e VCA basale. Nel sottogruppo di soggetti di sesso maschile in stadio di Tanner > I, la stima puntiforme dell'effetto del trattamento era a favore di vosoritide, tuttavia questo sottogruppo includeva solo 8 soggetti (rispettivamente 3 e 5 soggetti nei bracci vosoritide e placebo).

L'aumento della crescita osservato ha avuto luogo in modo proporzionale nella colonna vertebrale e negli arti inferiori. Non vi era alcuna differenza nella densità minerale ossea dopo il trattamento con Voxzogo rispetto al placebo. Durante il trattamento con questo medicinale, l'aumento medio dell'età ossea era sovrapponibile all'aumento medio dell'età cronologica, a indicare l'assenza di accelerazione della maturazione ossea.

La Figura 1 mostra l'effetto di Voxzogo per un periodo di due anni nel gruppo di trattamento con Voxzogo e quello nel gruppo di controllo con placebo dopo iniezioni sottocutanee giornaliere di Voxzogo per 52 settimane in uno studio di estensione in aperto. Durante la terapia continuativa con Voxzogo, si sono registrati miglioramenti della VCA, senza alcuna evidenza di tachifilassi.

Figura 1. VCA media (\pm DS) con intervallo a 12 mesi nel tempo



La figura include tutti i soggetti arruolati nello studio pilota che hanno ricevuto una valutazione dell'altezza alla settimana 52 nello studio di estensione. Le linee continue rappresentano il trattamento con vosoritide 15 µg/kg, mentre quelle tratteggiate si riferiscono al placebo. Il basale è definito come l'ultima valutazione prima della prima dose del farmaco attivo dello studio (cioè vosoritide) o placebo in 111-301.

La VCA a 12 mesi alle visite successive al basale è derivata rispetto ai 12 mesi precedenti. Ad esempio, la VCA dell'intervallo di 12 mesi alla settimana 52 111-302 = [(altezza alla visita settimana 52 111-301 - altezza alla visita settimana 52 111-301)/(data della visita settimana 52 111-302 - data della visita settimana 52 111-301)] x 365,25.

Studio di estensione in aperto

Nello studio di estensione a lungo termine (studio sull'acondroplasia 111-205), 10 pazienti sono stati trattati con Voxzogo a una dose di 15 µg/kg/giorno in modo continuativo per un massimo di 5 anni. Il miglioramento medio (DS) della VCA dal basale al mese 60 è stato di 1,34 (1,31) cm/anno.

Il guadagno in altezza dopo 5 anni di trattamento con 15 µg/kg/giorno di Voxzogo è stato confrontato con un controllo storico di età e sesso corrispondenti. L'analisi comparativa trasversale a 5 anni, aggiustata per le differenze di altezza al basale, ha dimostrato una differenza media statisticamente significativa (IC al 95%) nell'altezza a favore di Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$) rispetto ai pazienti affetti da acondroplasia non trattati.

Popolazione pediatrica <5 anni

Un totale di 75 pazienti di età compresa tra 4,4 mesi e 59,8 mesi al primo giorno di somministrazione sono stati arruolati in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 52 settimane. Nello studio osservazionale sono stati raccolti almeno 6 mesi di dati di crescita al basale per i pazienti di età pari o superiore a 6 mesi al momento della randomizzazione e almeno 3 mesi di dati al basale per i soggetti di età inferiore a 6 mesi al momento della randomizzazione. Un totale di 64 pazienti è stato randomizzato a ricevere il trattamento con vosoritide o placebo e 11 pazienti hanno ricevuto un trattamento in aperto. A 52 settimane, i pazienti trattati con vosoritide hanno registrato un miglioramento dello Z-score dell'altezza +0,30 SDS (95% CI 0,07, 0,54) rispetto al placebo.

Nove bambini di età compresa tra >24 e <60 mesi sono stati trattati con vosoritide per 3 anni e hanno mostrato un miglioramento dello Z-score di altezza di +1,22 SDS (95% CI 0,78, 1,66) e una differenza media di altezza LS di 5,73 cm (95% CI 3,54, 7,93) rispetto a un controllo storico di età e sesso corrispondente di pazienti non trattati con acondroplasia.

Undici bambini di età compresa tra >6 e <24 mesi sono stati trattati con vosoritide per 2 anni e hanno mostrato un miglioramento dello Z-score dell'altezza di +0,79 SDS (95% CI 0,29, 1,28) e una differenza media di altezza di 2,69 cm (95% CI 1,00, 4,38) rispetto a un controllo storico di pazienti non trattati con acondroplasia, corrispondente per età e sesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Vosoritide è un CNP umano ricombinante modificato. L'analogo del peptide a 39 aminoacidi include i 37 aminoacidi C-terminali della sequenza del CNP53 umano più l'aggiunta di 2 aminoacidi (prolina, glicina) per trasmettere la degradazione resistente all'endopeptidasi neutra (NEP) e prolungare l'emivita rispetto al CNP endogeno.

La farmacocinetica di vosoritide è stata valutata complessivamente su 58 pazienti affetti da acondroplasia, di età compresa tra 5 e 18 anni, trattati con iniezioni sottocutanee di vosoritide 15 µg/kg una volta al giorno per 52 settimane. L'esposizione farmacocinetica relativi del vosoritide in 15 pazienti di età compresa tra i 2 e <5 anni è risultata comparabile con quella dei bambini più grandi

In 8 pazienti di età compresa tra 6 mesi e <2 anni, l'esposizione farmacocinetica del vosoritide è stata superiore del 65%-70% rispetto ai bambini più grandi (>2 anni) trattati con 15 µg/kg una volta al giorno. In 9 pazienti di età <6 mesi trattati con 30 µg/kg una volta al giorno, l'esposizione farmacocinetica del vosoritide è stata tra il 57% e il 105% superiore a quella dei bambini più grandi (>2 anni) trattati con 15 µg/kg una volta al giorno.

Assorbimento

Vosoritide è stato assorbito con un T_{max} mediano di 15 minuti. La concentrazione di picco media (\pm DS) (C_{max}) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero all'ultima concentrazione misurabile (AUC_{0-t}) osservate dopo 52 settimane di trattamento erano rispettivamente di 5800 pg/mL (\pm 3680) e 290000 (\pm 235000) pg-min/mL. La biodisponibilità di vosoritide non è stata valutata nel corso di studi clinici.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente medio (\pm DS) dopo 52 settimane di trattamento è risultato di 2 910 (\pm 1 660) mL/kg.

Biotrasformazione

Si prevede che il metabolismo di vosoritide avvenga per vie cataboliche e che il medicinale venga degradato i piccoli frammenti di peptide e aminoacidi.

Eliminazione

La clearance apparente media (\pm DS) dopo 52 settimane di trattamento era di 79,4 (53,0) mL/min/kg. L'emivita media (\pm DS) era di 27,9 (9,9) minuti.

La variabilità inter-soggetto (coefficiente di variazione) della clearance apparente era del 33,6%.

Linearità/non linearità

L'aumento dell'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) all'aumentare della dose era più che proporzionale alla dose nell'intero intervallo di dose compreso tra 2,5 (0,17 volte la dose raccomandata) e 30,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{giorno}$ (due volte la dose approvata).

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di vosoritide in base all'età (da 0,9 a 16 anni), al sesso, alla razza o all'etnia.

Peso corporeo

Il peso corporeo è l'unica covariata significativa per la clearance o il volume di distribuzione di vosoritide. La clearance apparente e il volume di distribuzione di vosoritide sono risultati aumentati con l'incremento del peso corporeo nei pazienti affetti da acondroplasia (da 9 a 74,5 kg). La posologia proposta (vedere paragrafo 4.2) tiene conto di questa deviazione e raccomanda l'uso di dosi superiori (in pazienti di peso corporeo compreso tra 10 e 16 kg) o inferiori (in pazienti di peso corporeo superiore a 44 kg) alla "dose standard" di 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per permettere un livello simile di esposizione in tutti gli intervalli di peso.

Pazienti con compromissione renale ed epatica

La sicurezza e l'efficacia di vosoritide nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state valutate. Sulla base del meccanismo di eliminazione, non si prevede che la compromissione renale o epatica alteri la farmacocinetica di vosoritide.

Studi di interazione farmacologica

Gli studi *in vitro* di inibizione e induzione del citocromo P450 (CYP) hanno indicato che vosoritide non ha inibito CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4/5, né ha indotto CYP 1A2, 2B6 o 3A4/5 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Studi di interazione *in vitro* hanno indicato inoltre che il potenziale di interazione con i trasportatori di farmaco OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp e BSEP è basso a concentrazioni clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica.

In vari studi condotti su scimmie sane a dosi comprese tra 28 e 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sono state osservate riduzioni transitorie della pressione arteriosa e aumenti della frequenza cardiaca correlati alla dose. Gli effetti di picco sono stati tipicamente osservati entro la prima ora successiva alla dose e in genere sono stati asintomatici. In alcune scimmie trattate con dosi più elevate di vosoritide, sono stati osservati brevi episodi di riposo o ipoattività sternale/laterale. Questi effetti potrebbero essere correlati alla riduzione della pressione.

Nel corso di studi di tossicità a dose ripetuta condotti in ratti e scimmie, sono stati osservati effetti avversi sulla postura del corpo, sulla forma delle ossa, sulla mobilità e sulla forza delle ossa in animali normali. Nelle scimmie, il NOAEL di vosoritide è 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (valore medio di C_{max} di 1 170 pg/mL; approssimativamente equivalente alla dose raccomandata nella specie umana in un soggetto di 20 kg di peso) quando viene somministrato ogni giorno mediante iniezione sottocutanea per 44 settimane.

Carcinogenicità/mutagenicità

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità e genotossicità con vosoritide. In base al meccanismo d'azione, non si prevede che vosoritide sia cancerogeno.

Compromissione della fertilità

In uno studio sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva condotto in ratti maschi e femmine a livelli di dose fino a 540 µg/kg/giorno, vosoritide non ha avuto effetti sulle prestazioni di accoppiamento, sulla fertilità o sulle caratteristiche della prole.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Vosoritide non è stato associato a effetti sulla capacità riproduttiva, sui parametri in utero o dello sviluppo misurati in ratti e conigli per valutare la fertilità o lo sviluppo embrio-fetale nel corso di studi di sviluppo pre- e post-natale.

Vosoritide è stato rilevato nel latte materno nei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Acido citrico (E 330)
Sodio citrato (E 331)
Trealosio diidrato
Mannitolo (E 421)
Metionina
Polisorbato 80 (E 433)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

4 anni

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione impedisca il rischio di contaminazione micobica, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

Se non viene utilizzato immediatamente, Voxzogo deve essere somministrato entro 3 ore dalla ricostituzione (vedere sezione 4.2).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Voxzogo può essere conservato a temperatura ambiente inferiore a 30 °C per un singolo periodo massimo di 90 giorni, ma non oltre la data di scadenza. Non rimettere Voxzogo in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vosoritide 0,4 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere

Flaconcino (in vetro) da 2 mL con tappo in gomma (butile o bromobutilica) e cappuccio di chiusura a strappo bianca.

Solvente

Siringa preriempita (in vetro) con stantuffo (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta con luer lock e sigillo antimanomissione, contenente 0,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Vosoritide 0,56 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere

Flaconcino (in vetro) da 2 mL con tappo in gomma (butile o bromobutilica) e cappuccio di chiusura a strappo magenta.

Solvente

Siringa preriempita (in vetro) con stantuffo (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta con luer lock e sigillo antimanomissione, contenente 0,7 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Vosoritide 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere

Flaconcino (in vetro) da 2 mL con tappo in gomma (butile o bromobutilica) e cappuccio di chiusura a strappo grigia.

Solvente

Siringa preriempita (in vetro) con stantuffo (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta con luer lock e sigillo antimanomissione, contenente 0,6 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni scatola contiene:

- 10 flaconcini di Voxzogo
- 10 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili
- 10 aghi monouso singoli (diametro 23 gauge, per ricostituzione)
- 10 siringhe monouso singole (diametro 30 gauge, per la somministrazione)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di Voxzogo per l'iniezione sottocutanea

- Verificare la concentrazione corretta di Voxzogo e la siringa preriempita corretta di solvente (volume di ricostituzione) in base al peso corporeo del paziente (vedere Tabella 1).
- Tutti i materiali accessori necessari devono essere pronti prima di iniziare.
 - Tamponi imbevuti di alcool
 - Garza o cerotti
 - Contenitore per oggetti taglienti e appuntiti

- Estrarre il flaconcino di Voxzogo e il solvente nella siringa preriempita (acqua per preparazioni iniettabili) dal frigorifero e portarli a temperatura ambiente prima della ricostituzione di Voxzogo.
- Collegare l'ago del solvente alla siringa preriempita del solvente (acqua per preparazioni iniettabili).
- Iniettare nel flaconcino l'intero volume di solvente.
- Ruotare delicatamente il solvente nel flaconcino fino allo scioglimento completo della polvere bianca.
- Non agitare il flaconcino.
- Aspirare lentamente il volume di somministrazione della soluzione ricostituita dal flaconcino monouso in una siringa.
- Dopo la ricostituzione, questo medicinale è un liquido limpido, da incolore a giallo. Non utilizzare la soluzione in presenza di alterazione del colore, torbidità o particelle.
- Dopo la ricostituzione, Voxzogo può essere conservato nel flaconcino a temperatura ambiente fino a 25 °C per un massimo di 3 ore. Il medicinale non contiene conservanti.
- Per la somministrazione, estrarre il volume di dose richiesto dal flaconcino utilizzando la siringa per somministrazione fornita (vedere Tabella 1).
- Ogni flaconcino e ogni siringa preriempita sono esclusivamente monouso.
- Utilizzare solo la siringa per somministrazione fornita.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tutti gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Polvere e solvente per soluzione iniettabile
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Polvere e solvente per soluzione iniettabile
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Polvere e solvente per soluzione iniettabile

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/YYYY

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DA 0,4 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Voxzogo 0,4 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
vosoritide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di polvere contiene 0,4 mg di vosoritide. Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 0,4 mg di vosoritide in 0,5 mL di soluzione, corrispondenti a una concentrazione di 0,8 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: acido citrico (E 330), sodio citrato (E 331), trealosio diidrato, mannitol (E 421), metionina, polisorbato 80 (E 433)

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Questa scatola contiene:

10 flaconcini di polvere (0,4 mg)

10 siringhe con solvente (0,5 mL)

10 aghi monouso

10 siringhe monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Può essere conservato a temperatura ambiente inferiore a 30 °C per un singolo periodo massimo di 90 giorni.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

Se non viene utilizzato immediatamente, vosoritide deve essere somministrato entro 3 ore dalla ricostituzione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1577/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Voxzogo 0,4 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO DA 0,4 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voxzogo 0,4 mg polvere per preparazione iniettabile

vosoritide

Uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,4 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE DA 0,5 ML

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Voxzogo
Uso s.c. dopo ricostituzione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

Per ricostituzione della polvere nel flaconcino

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DA 0,5 ML****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Solvente per Voxzogo
Acqua per preparazioni iniettabili
Uso sottocutaneo dopo ricostituzione
0,5 mL

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DA 0,56 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Voxzogo 0,56 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
vosoritide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di polvere contiene 0,56 mg di vosoritide. Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 0,56 mg di vosoritide in 0,7 mL di soluzione, corrispondenti a una concentrazione di 0,8 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: acido citrico (E 330), sodio citrato (E 331), trealosio diidrato, mannitollo (E 421), metionina, polisorbato 80 (E 433)

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Questa scatola contiene:

10 flaconcini di polvere (0,56 mg)

10 siringhe con solvente (0,7 mL)

10 aghi monouso

10 siringhe monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Può essere conservato a temperatura ambiente inferiore a 30 °C per un singolo periodo massimo di 90 giorni.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

Se non viene utilizzato immediatamente, vosoritide deve essere somministrato entro 3 ore dalla ricostituzione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1577/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Voxzogo 0,56 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO DA 0,56 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voxzogo 0,56 mg polvere per preparazione iniettabile
vosoritide
Uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,56 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DA 0,7 ML

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Voxzogo
Uso s.c. dopo ricostituzione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,7 mL

6. ALTRO

Per ricostituzione della polvere nel flaconcino

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DA 0,7 ML****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Solvente per Voxzogo
Acqua per preparazioni iniettabili
Uso sottocutaneo dopo ricostituzione
0,7 mL

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DA 1,2 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Voxzogo 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
vosoritide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di polvere contiene 1,2 mg di vosoritide. Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 1,2 mg di vosoritide in 0,6 mL di soluzione, corrispondenti a una concentrazione di 2 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: acido citrico (E 330), sodio citrato (E 331), trehalosio diidrato, mannitollo (E 421), metionina, polisorbato 80 (E 433)

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Questa scatola contiene:

10 flaconcini di polvere (1,2 mg)

10 siringhe con solvente (0,6 mL)

10 aghi monouso

10 siringhe monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Può essere conservato a temperatura ambiente inferiore a 30 °C per un singolo periodo massimo di 90 giorni.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

Se non viene utilizzato immediatamente, vosoritide deve essere somministrato entro 3 ore dalla ricostituzione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1577/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Voxzogo 1,2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO DA 1,2 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voxzogo 1,2 mg polvere per preparazione iniettabile

vosoritide

Uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,2 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DA 0,6 ML

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Voxzogo
Uso s.c. dopo ricostituzione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,6 mL

6. ALTRO

Per ricostituzione della polvere nel flaconcino

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA DA 0,6 ML****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Solvente per Voxzogo
Acqua per preparazioni iniettabili
Uso sottocutaneo dopo ricostituzione
0,6 mL

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Voxzogo 0,4 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Voxzogo 0,56 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Voxzogo 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
vosoritide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato in lei o suo figlio durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se lei/suo figlio ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o suo figlio. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se lei/suo figlio manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Voxzogo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Voxzogo
3. Come usare Voxzogo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Voxzogo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Voxzogo e a cosa serve

Cos'è Voxzogo

Voxzogo contiene il principio attivo vosoritide. È simile a una proteina dell'organismo, chiamata peptide natriuretico di tipo C (CNP). Vosoritide è prodotto con tecnologia ricombinante, che si avvale di batteri che sono stati modificati per includere il gene per la produzione della proteina.

A cosa serve Voxzogo

Questo medicinale è usato per il trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età pari a 4 mesi e/o superiore le cui ossa si stanno ancora sviluppando. L'acondroplasia è una malattia genetica che influisce sulla crescita di quasi tutte le ossa del corpo, incluse quelle del cranio, della colonna vertebrale, delle braccia e delle gambe, determinando una statura molto bassa di aspetto caratteristico.

Il prodotto è indicato solo in caso di acondroplasia causata dalle mutazioni del gene *FGFR3* confermate dall'analisi genetica.

Come agisce Voxzogo

Il principio attivo di Voxzogo agisce direttamente sui punti di crescita delle ossa, per favorire una nuova crescita ossea.

2. Cosa deve sapere prima di usare Voxzogo

Non usi Voxzogo

- se lei/suo figlio è allergico a vosoritide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Voxzogo:

- se lei/suo figlio ha una malattia cardiaca significativa o problemi di pressione sanguigna
- se lei/suo figlio sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che riducono la pressione sanguigna

Se una qualsiasi delle suddette condizioni si applica al suo caso o a quello di suo figlio o se non è sicuro, si rivolga al medico prima di usare Voxzogo.

Effetti sulla pressione sanguigna

Voxzogo può ridurre la pressione sanguigna. Di conseguenza, è possibile che avverta capogiro, nausea o stanchezza. La pressione sanguigna generalmente torna alla normalità entro 90 minuti dall'iniezione di Voxzogo. Se compaiono questi effetti e sono gravi, informi il medico.

Bere molti liquidi al momento dell'iniezione potrebbe ridurre la probabilità di questi effetti. Si raccomanda che i pazienti consumino uno spuntino leggero e bevano liquidi a sufficienza (ad es. acqua, latte o succo) circa 30 minuti prima dell'iniezione.

Bambini e adolescenti

Le informazioni sull'uso di questo medicinale nei bambini di età inferiore ai 4 mesi sono insufficienti, pertanto non è raccomandato.

Altri medicinali e Voxzogo

Informi il medico se lei/suo figlio sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se lei/sua figlia è trattata con questo medicinale ed è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento.

Guida di veicoli, utilizzo di biciclette e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare capogiro, sensazione di confusione mentale, stanchezza o nausea poco dopo l'iniezione. In tal caso, non deve guidare, andare in bicicletta, svolgere attività fisica o utilizzare macchinari per circa un'ora dopo l'iniezione o fino a quando non si sente meglio.

Voxzogo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Voxzogo

L'iniezione di Voxzogo deve essere somministrata dalla persona che si prende cura del paziente. Non inietti Voxzogo a suo figlio finché non avrà ricevuto l'opportuno addestramento da parte di un operatore sanitario.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose

Il medico sceglierà la dose corretta in base al suo peso corporeo o al peso corporeo di suo figlio. Il medico le dirà quanta soluzione iniettabile somministrare. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La Tabella 1 mostra la dose che lei o suo figlio dovrete iniettare giornalmente in base al peso corporeo. La quantità da iniettare può essere presentata come volumi diversi in base al tipo di siringa inclusa nella confezione (millilitri (mL) o Unità (U)). Verifichi di avere la dose corretta per la siringa che sta utilizzando.

Tabella 1: Volumi di dose singola per peso corporeo in mL e volumi in Unità (U)

Peso corporeo (kg)	Dose (mg)	Vosoritide 0,4 mg Solvente (acqua per preparazioni iniettabili): 0,5 mL concentrazione: 0,8 mg/mL	Vosoritide 0,56 mg Solvente (acqua per preparazioni iniettabili): 0,7 mL concentrazione: 0,8 mg/mL	Vosoritide 1,2 mg Solvente (acqua per preparazioni iniettabili): 0,6 mL concentrazione: 2 mg/mL			
Volume giornaliero di preparazione iniettabile							
		mL	Unità	mL	Unità	mL	Unità
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

Lei/suo figlio deve consumare uno spuntino leggero e bere acqua, latte o succo a sufficienza circa 30 minuti prima dell'iniezione. Questo può ridurre gli effetti indesiderati, quali capogiro, stanchezza o nausea (sensazione di malessere).

Come usare Voxzogo

Inietti Voxzogo lentamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

L'iniezione deve essere somministrata approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

Si raccomanda di somministrare l'iniezione in un punto diverso ogni giorno e di non utilizzare la stessa sede per 2 giorni consecutivi. Non inietti il medicinale in nei, cicatrici, voglie o aree in cui la cute sia dolorante, contusa, arrossata o indurita.

Se usa più Voxzogo di quanto deve

Se inietta più Voxzogo di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico.

Se dimentica di usare Voxzogo

Se suo figlio salta una dose, l'iniezione deve essere somministrata se sono trascorse meno di 12 ore dall'orario programmato. Se sono trascorse più di 12 ore dall'orario della dose programmata, non inietti la dose saltata. Attenda il giorno successivo e continui con la dose abituale alla solita ora.

Se interrompe il trattamento con Voxzogo

Si rivolga sempre al pediatra di suo figlio prima di decidere di interrompere il trattamento. Se lei/suo figlio ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- pressione sanguigna bassa (gli effetti temporanei comprendono capogiro, stanchezza o nausea poco dopo l'iniezione)
- vomito
- reazioni in sede di iniezione: arrossamento, prurito, infiammazione, gonfiore, formazione di lividi, eruzione cutanea, orticaria, dolore. Le reazioni in sede di iniezione generalmente sono di lieve entità e si risolvono spontaneamente nell'arco di poche ore.
- livelli elevati di fosfatasi alcalina ematica (evidenziati dagli esami del sangue).

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino a 1 persona su 10**:

- sensazione di mancamento o confusione mentale e svenimento
- capogiro
- nausea
- stanchezza

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino a 1 persona su 100**:

- crescita anomala dei peli o dei capelli in qualsiasi parte del corpo in persone di sesso maschile o femminile (ipertricosi)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei/suo figlio manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Voxzogo

Conservi questo medicinale **fuori dalla vista e dalla portata dei bambini**.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo la dicitura "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). **Non congelare**. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Voxzogo può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 30 °C) per un massimo di 90 giorni, ma non oltre la data di scadenza. **Non** rimetta Voxzogo in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente. **Annoti** sulla scatola **la data** di estrazione di Voxzogo dal frigorifero per la conservazione a temperatura ambiente.

Usi Voxzogo subito dopo averlo preparato in soluzione. In ogni caso deve essere somministrato entro 3 ore dalla preparazione. Non usi questo medicinale se la soluzione iniettabile è torbida o contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Voxzogo

- Il principio attivo è vosoritide.
 - Ogni flaconcino da 0,4 mg di polvere ricostituita in una soluzione di 0,5 mL di solvente corrisponde a una concentrazione di 0,8 mg/mL.
 - Ogni flaconcino da 0,56 mg di polvere ricostituita in una soluzione di 0,7 mL di solvente corrisponde a una concentrazione di 0,8 mg/mL.
 - Ogni flaconcino da 1,2 mg di polvere ricostituita in una soluzione di 0,6 mL di solvente corrisponde a una concentrazione di 2 mg/mL.
- Gli altri componenti sono acido citrico (E 330), sodio citrato (E 331), trealosio diidrato, mannitolo (E 421), metionina, polisorbato 80 (E 433).
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Voxzogo e contenuto della confezione

Voxzogo polvere e solvente per soluzione iniettabile è fornito sotto forma di:

- polvere per soluzione iniettabile da bianca a gialla in un flaconcino di vetro e
- un solvente limpido e incolore (acqua per preparazioni iniettabili) per sciogliere la polvere.

Dopo aver sciolto la polvere nel solvente, la soluzione è un liquido limpido, da incolore a giallo.

Ogni scatola contiene:

- 10 flaconcini di Voxzogo
- 10 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili
- 10 aghi monouso singoli
- 10 siringhe monouso singole

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork

Irlanda

P43 R298

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Istruzioni per l'uso della siringa graduata in millilitri (mL)

Legga queste istruzioni per l'uso prima di utilizzare Voxzogo e ogni volta che riceve una ricarica. Potrebbero esserci nuove informazioni.

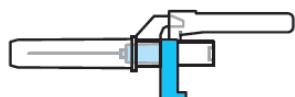
Materiali forniti per l'iniezione di Voxzogo (vedere Figura A)

Figura A

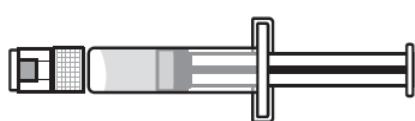
Flaconcino di Voxzogo



Ago per solvente
(l'aletta blu ritrae l'ago)



Siringa di solvente
(contiene acqua per preparazioni iniettabili per la ricostituzione di Voxzogo)



Siringa per l'iniezione



Si rivolga al medico o all'operatore sanitario se non è sicuro/a della dose raccomandata o di come utilizzare l'ago del solvente e la siringa per iniezione.

Materiali necessari ma *non* forniti nella confezione (vedere Figura B)

Se non si dispone di questi materiali, rivolgersi al farmacista.

Figura B

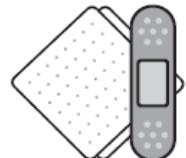
Tamponi imbevuti di alcool



Contenitore per oggetti taglienti e appuntiti



Garza o cerotto

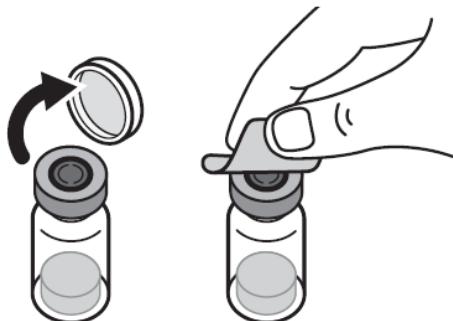


PREPARAZIONE ALL'INIEZIONE

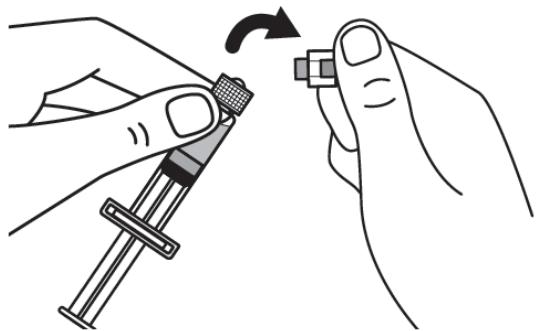
Prima di iniziare, prepari una superficie di lavoro pulita e si lavi le mani.

Fase 1: su una superficie piana e pulita, apra la cappuccio di chiusura del flaconcino e pulisca la parte superiore con un tampone imbevuto di alcool.

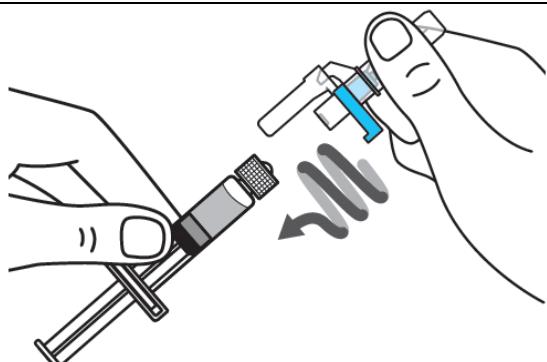
Non tocchi il tappo del flaconcino con le dita dopo averlo pulito con un tampone imbevuto di alcool.



Fase 2: pieghi delicatamente il cappuccio di chiusura per staccarla dalla siringa di solvente.

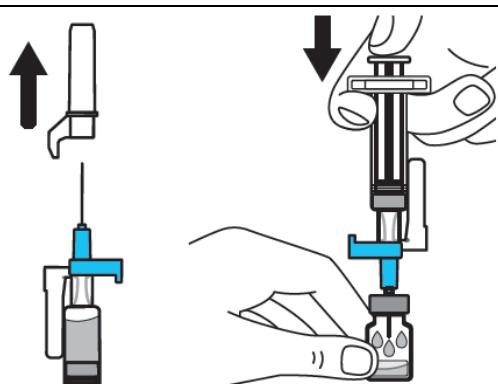


Fase 3: ruoti l'ago per solvente sulla siringa di solvente fino a quando non è più possibile alcuna rotazione.



Fase 4: tolga il cappuccio dell'ago e inserisca l'ago nel flaconcino, al centro del tappo. Prema lentamente lo stantuffo verso il basso per iniettare tutto il liquido.

Presti attenzione a non premere l'aletta blu fino alla fase 5.

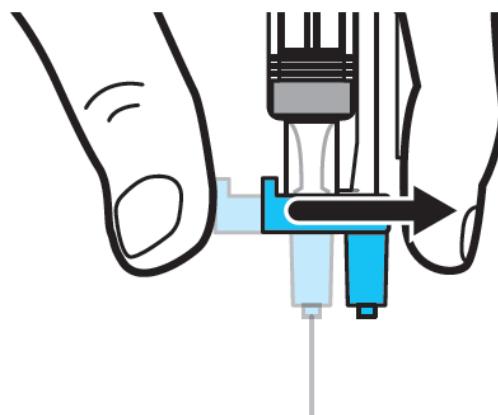
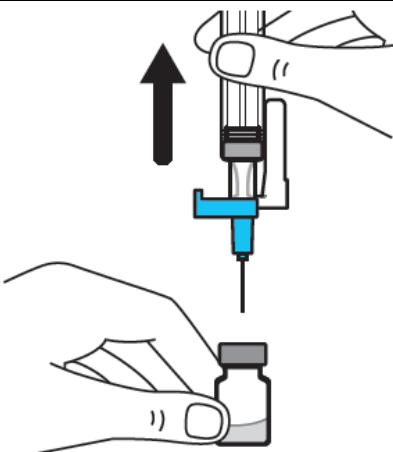


Fase 5: tolga l'ago dal flaconcino, quindi prema l'aletta blu per tirare indietro (ritrarre) l'ago. Getti l'ago e la siringa in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti.

Veda la fase 19 e “Come gettare (smaltire) Voxzogo”.

Non usi la siringa di solvente per somministrare l'iniezione.

⚠️ ATTENZIONE: presti attenzione a non toccare la punta dell'ago.



Fase 6: ruoti delicatamente il flaconcino fino a quando la polvere si sarà completamente sciolta e avrà ottenuto una soluzione limpida.

Non agiti il flaconcino.

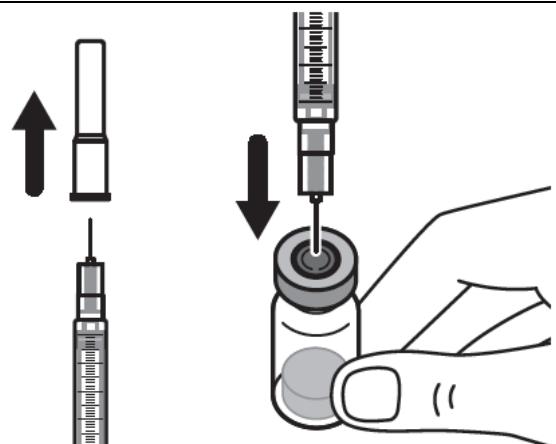
Verifichi che il medicinale sia da trasparente a giallo, non sia torbido e non contenga particelle.



Fase 7: tolga il cappuccio dell'ago dalla siringa per iniezione e inserisca l'ago nel flaconcino, al centro del tappo.

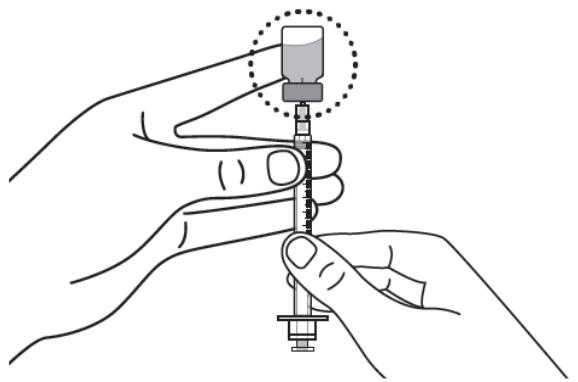
Presti attenzione a non piegare l'ago.

⚠️ ATTENZIONE: non rimetta il cappuccio sull'ago.



Fase 8: tenga con attenzione il flaconcino e la siringa e capovolga il flaconcino con l'ago ancora inserito. Il flaconcino deve essere in alto.

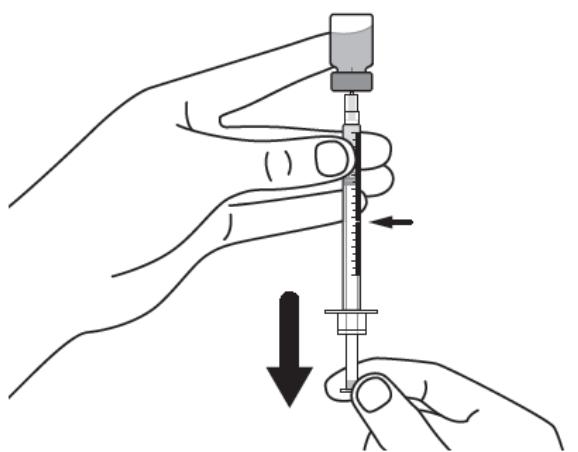
Presti attenzione a non piegare l'ago.



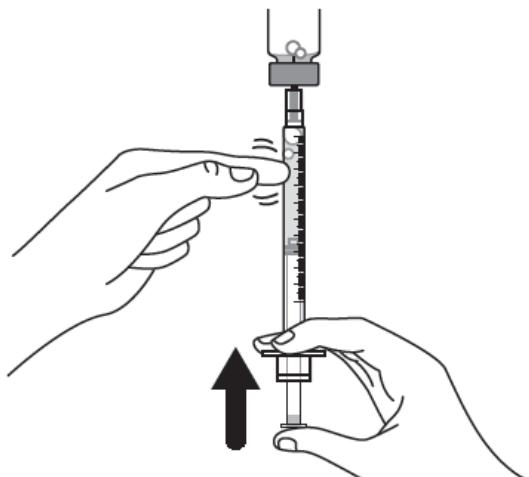
Fase 9: tenga la punta dell'ago nel medicinale e tiri lentamente indietro lo stantuffo per aspirare la dose prescritta nella siringa.

Controlli la quantità da aspirare nelle informazioni di prescrizione.

⚠ ATTENZIONE: aspiri la dose prescritta.



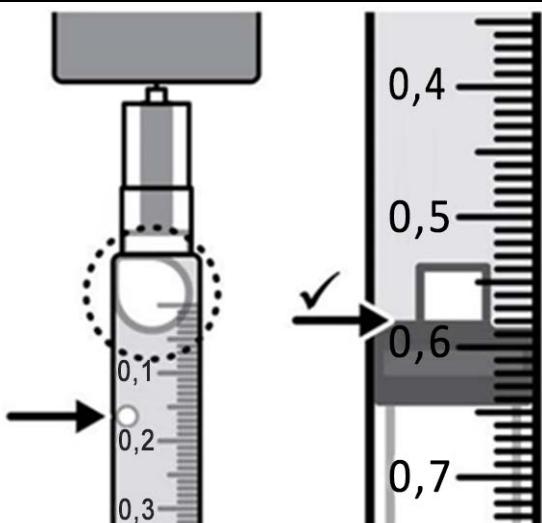
Fase 10: picchietti delicatamente la siringa per eliminare eventuali bolle d'aria grandi. Quindi spinga **lentamente** le bolle d'aria nel flaconcino.



Fase 11: ripeta le fasi 9 e 10 fino ad avere nella siringa la dose prescritta corretta, senza bolle d'aria grandi.

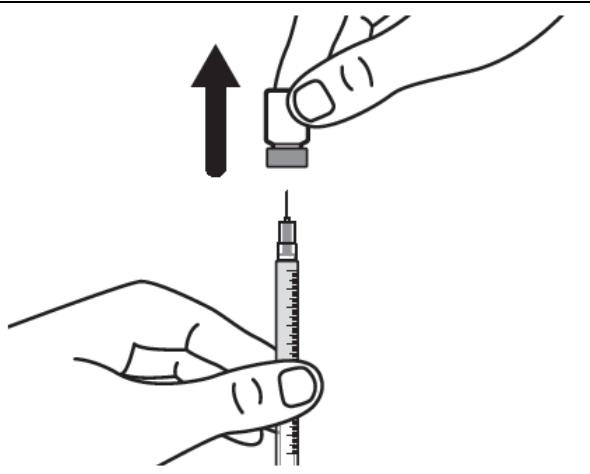
Verifichi che la dose nella siringa corrisponda alla dose prescritta. Misuri a partire dalla base dello stantuffo, come illustrato.

⚠ ATTENZIONE: elimini eventuali bolle d'aria grandi. 1 o 2 bolle d'aria piccole sono accettabili.



Fase 12: verifichi che la siringa contenga la dose prescritta, quindi rimuova il flaconcino e si prepari a iniettare la dose.

⚠️ ATTENZIONE: prima di rimuovere il flaconcino, verifichi che la quantità corrisponda alla dose prescritta.



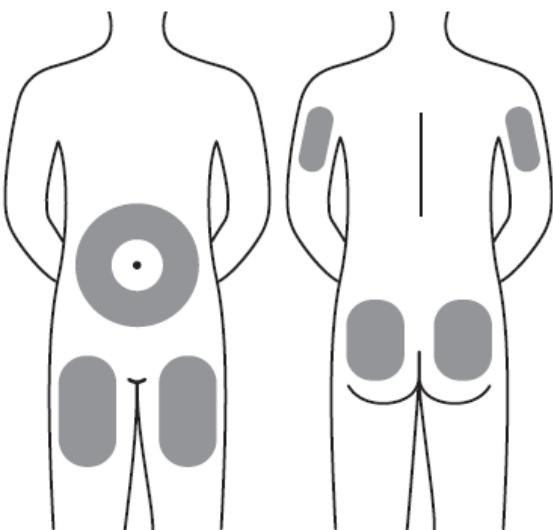
SCELTA E PREPARAZIONE DELLA SEDE DI INIEZIONE

Fase 13: Voxzogo deve essere iniettato esclusivamente nello strato di grasso sotto la pelle (uso sottocutaneo).

- Non inietti attraverso gli indumenti.
- Non inietti nello stesso punto per due volte consecutive.
- Non inietti nella pelle dolorante, contusa, arrossata, indurita o nelle cicatrici.

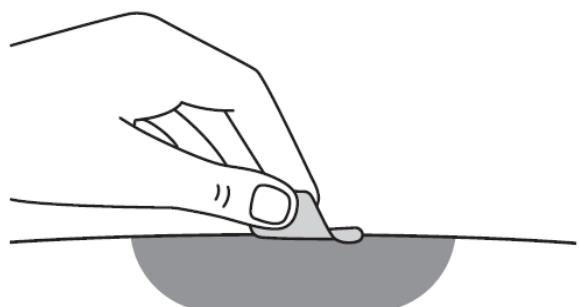
Sono raccomandate le seguenti sedi per l'iniezione:

- **parte posteriore superiore delle braccia** o
- **cosce** o
- **addome** (a 5 centimetri di distanza dall'ombelico) o
- **glutei**



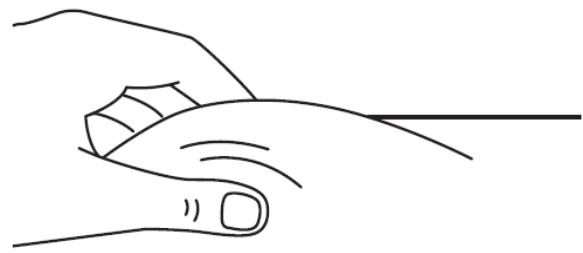
Fase 14: pulisca la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool e lasci asciugare all'aria.

Non tocchi nuovamente l'area prima di somministrare l'iniezione.

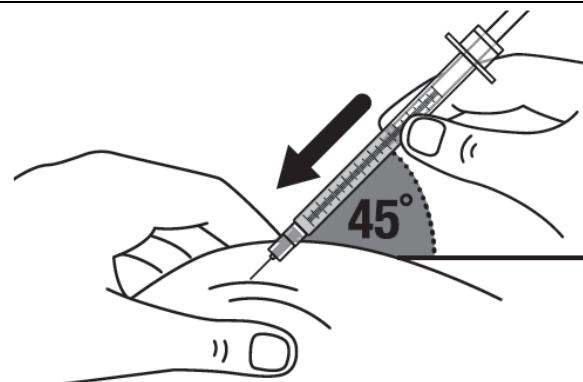


SOMMINISTRAZIONE DELL'INIEZIONE DI VOXZOGO

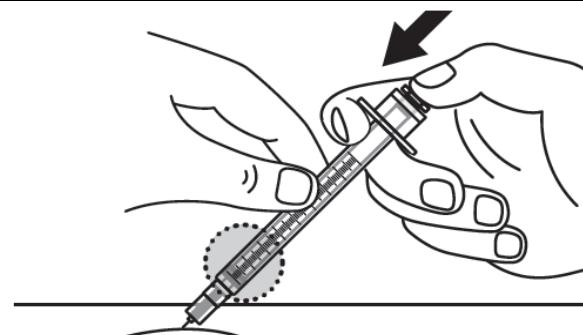
Fase 15: dopo aver pulito la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool, pizzichi la pelle intorno alla sede di iniezione scelta.



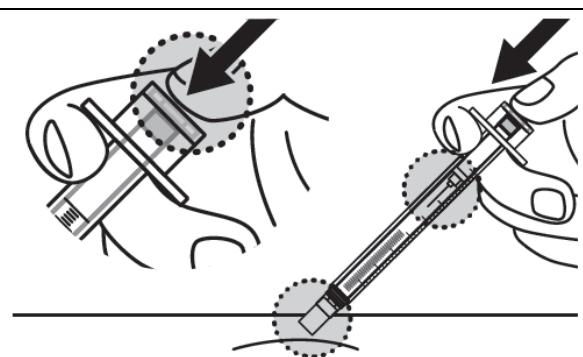
Fase 16: inserisca rapidamente e completamente l'ago nella pelle, a un angolo di 45 gradi.



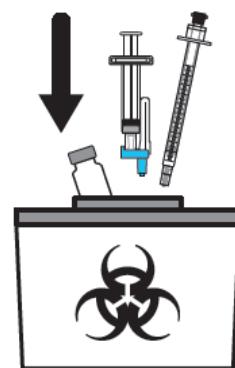
Fase 17: rilasci la piega della pelle e prema lentamente e completamente lo stantuffo. Inietti tutta la dose.



Fase 18: continui a premere lo stantuffo finché l'ago non si ritrae nella siringa.



Fase 19: getti il flaconcino, le siringhe e gli aghi usati in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti. Per ulteriori informazioni, veda “Come gettare (smaltire) Voxzogo”.



Dopo aver iniettato Voxzogo

- Controlli la sede di iniezione. Se è presente una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione, prema sopra un tampone di garza per qualche secondo o applichi un cerotto.
- **Non sfreghi** la sede di iniezione.
- Verifichi la presenza di eventuali segni di pressione sanguigna bassa, quali capogiro, stanchezza o nausea. Se sono presenti questi sintomi, chiami il medico o un operatore sanitario, quindi si sdrai sulla schiena con dei cuscini sotto le gambe per tenerle sollevate.

Come gettare (smaltire) Voxzogo

Immediatamente dopo l’uso, metta i flaconcini, gli aghi e le siringhe usati o scaduti in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti.

Se non dispone di un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti, può utilizzare un contenitore domestico che:

- sia di plastica resistente
- possa essere chiuso ermeticamente con un coperchio di protezione resistente alle perforazioni, per impedire la fuoriuscita di oggetti taglienti e appuntiti
- rimanga in verticale e sia stabile durante l’uso
- non presenti perdite e
- sia correttamente etichettato per avvisare della presenza di rifiuti pericolosi al suo interno.

Quando il contenitore per oggetti taglienti e appuntiti è quasi pieno, segua le linee guida locali per uno smaltimento corretto.

Non getti alcun medicinale, flaconcini, siringhe e aghi sfusi nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

Istruzioni per l'uso della siringa graduata in Unità (U)

Legga queste istruzioni per l'uso prima di utilizzare Voxzogo e ogni volta che riceve una ricarica. Potrebbero esserci nuove informazioni.

Gli aghi del solvente e le siringhe per la somministrazione forniti in questa confezione sono componenti nuovi e contrassegnati con "Units" (U) per la misurazione della dose raccomandata. Il medico le dirà la dose raccomandata da somministrare in base alla sua fascia di peso.

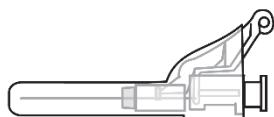
Materiali forniti per l'iniezione di Voxzogo (vedere Figura A)

Figura A

Flaconcino di Voxzogo

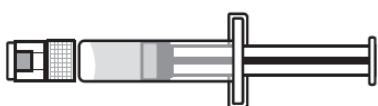


Ago per solvente



Siringa di solvente

(contiene acqua per preparazioni iniettabili per la ricostituzione di Voxzogo)



Siringa per l'iniezione



La sua dose può essere erogata utilizzando la siringa per iniezione nella Figura A. Le misurazioni con questa siringa sono equivalenti a quelle della siringa in mL come segue: 0,1 mL = 10 Unità. Si rivolga al medico o all'operatore sanitario se non è sicuro/a della dose raccomandata o di come utilizzare l'ago del solvente e la siringa per iniezione.

Materiali necessari ma *non* forniti nella confezione (vedere Figura B)

Se non si dispone di questi materiali, rivolgersi al farmacista.

Figura B

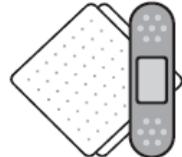
Tamponi imbevuti di alcool



Contenitore per oggetti taglienti e appuntiti



Garza o cerotto

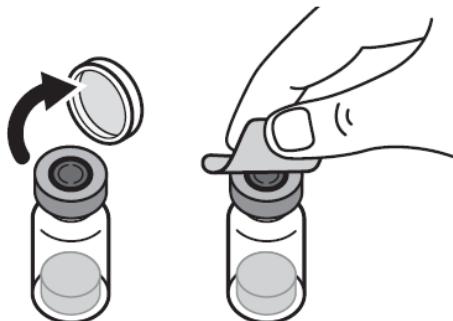


PREPARAZIONE ALL'INIEZIONE

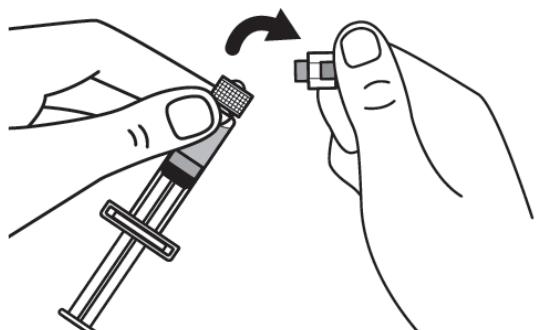
Prima di iniziare, prepari una superficie di lavoro pulita e si lavi le mani.

Fase 1: su una superficie piana e pulita, apra il cappuccio di chiusura del flaconcino e pulisca la parte superiore con un tampone imbevuto di alcool.

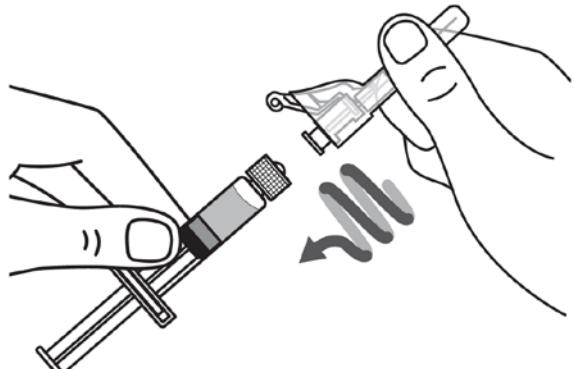
Non tocchi il tappo del flaconcino con le dita dopo averlo pulito con un tampone imbevuto di alcool.



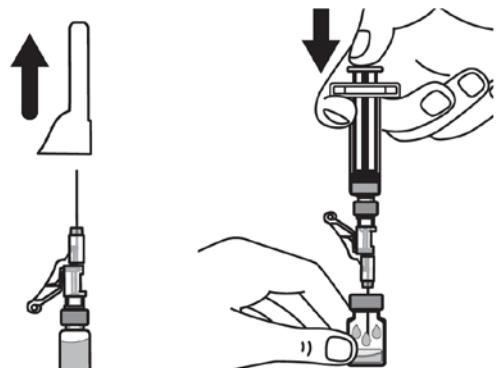
Fase 2: pieghi delicatamente il cappuccio di chiusura per staccarlo dalla siringa di solvente.

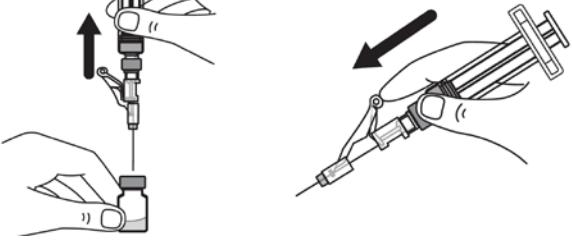
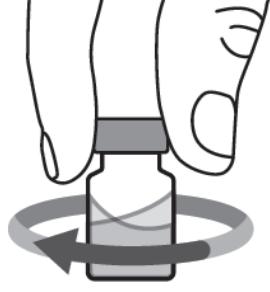
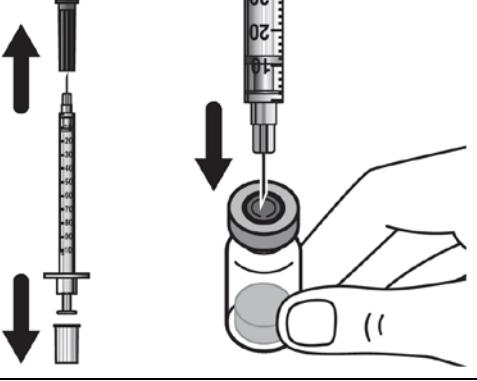
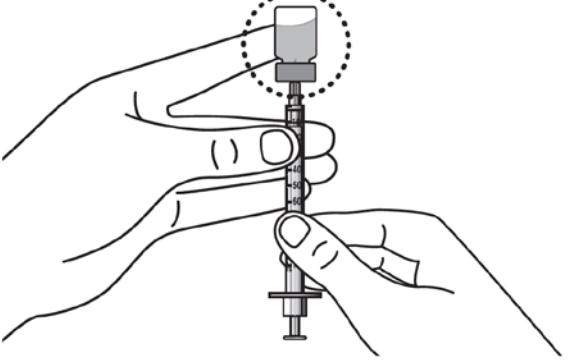


Fase 3: ruoti l'ago per solvente sulla siringa di solvente fino a quando non è più possibile alcuna rotazione.



Fase 4: tolga il cappuccio dell'ago e inserisca l'ago nel flaconcino, al centro del tappo. Prema lentamente lo stantuffo verso il basso per iniettare tutto il liquido.

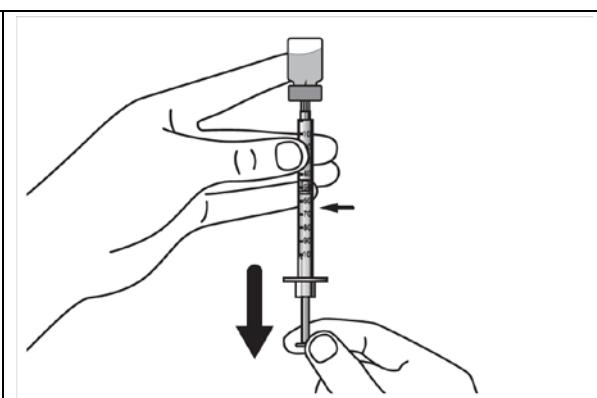


<p>Fase 5: tolga l'ago dal flaconcino. Getti l'ago e la siringa in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti.</p> <p>Veda la fase 18 e “Come gettare (smaltire) Voxzogo”.</p> <p>Non usi la siringa di solvente per somministrare l'iniezione.</p> <p>⚠️ ATTENZIONE: presti attenzione a non toccare la punta dell'ago.</p>	
<p>Fase 6: ruoti delicatamente il flaconcino fino a quando la polvere si sarà completamente sciolta e avrà ottenuto una soluzione limpida.</p> <p>Non agiti il flaconcino.</p> <p>Verifichi che il medicinale sia da trasparente a giallo, non sia torbido e non contenga particelle.</p>	
<p>Fase 7: tolga il cappuccio dell'ago dalla siringa per iniezione e inserisca l'ago nel flaconcino, al centro del tappo.</p> <p>Presti attenzione a non piegare l'ago.</p> <p>⚠️ ATTENZIONE: non rimetta il cappuccio sull'ago.</p>	
<p>Fase 8: tenga con attenzione il flaconcino e la siringa e capovolga il flaconcino con l'ago ancora inserito. Il flaconcino deve essere in alto.</p> <p>Presti attenzione a non piegare l'ago.</p>	

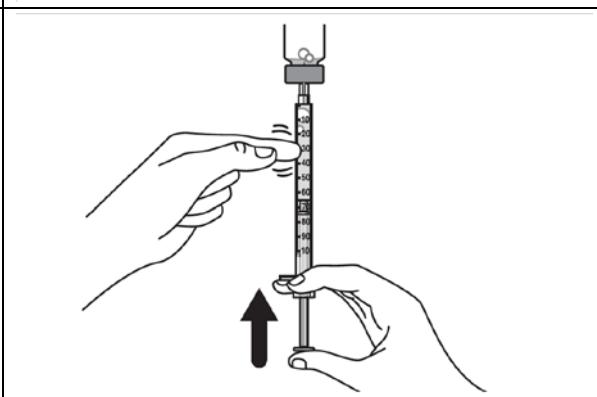
Fase 9: tenga la punta dell'ago nel medicinale e tiri lentamente indietro lo stantuffo per aspirare la dose prescritta nella siringa.

Controlla la quantità da aspirare nelle informazioni di prescrizione.

⚠️ ATENZIONE: controllare la siringa fornita nella confezione e aspirare la dose prescritta.



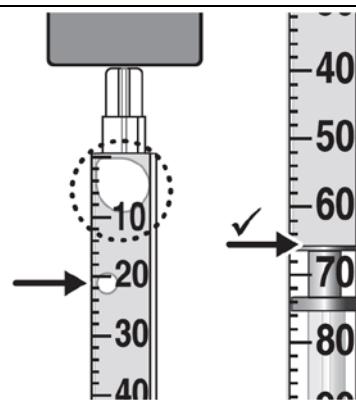
Fase 10: picchietti delicatamente la siringa per eliminare eventuali bolle d'aria grandi. Quindi spinga **lentamente** le bolle d'aria nel flaconcino.



Fase 11: ripeta le fasi 9 e 10 fino ad avere nella siringa la dose prescritta corretta, senza bolle d'aria grandi.

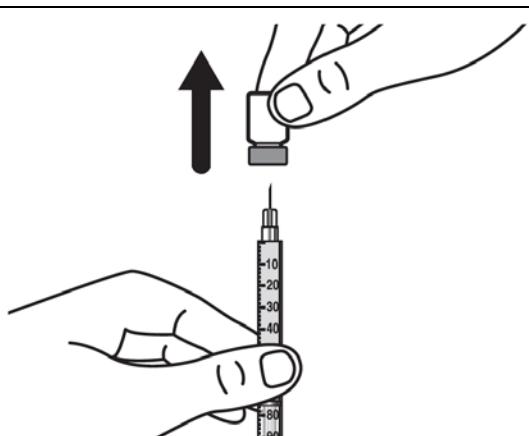
Verifichi che la dose nella siringa corrisponda alla dose prescritta. Misuri a partire dalla base dello stantuffo, come illustrato.

⚠️ ATENZIONE: elimini eventuali bolle d'aria grandi. 1 o 2 bolle d'aria piccole sono accettabili.



Fase 12: verifichi che la siringa contenga la dose prescritta, quindi rimuova il flaconcino e si prepari a iniettare la dose.

⚠️ ATENZIONE: prima di rimuovere il flaconcino, verifichi che la quantità corrisponda alla dose prescritta.



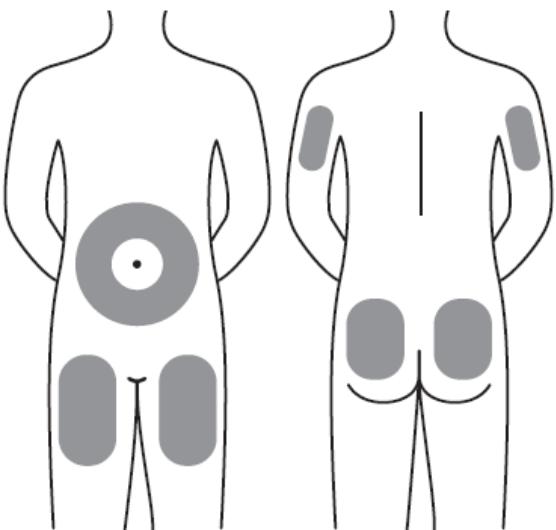
SCELTA E PREPARAZIONE DELLA SEDE DI INIEZIONE

Fase 13: Voxzogo deve essere iniettato esclusivamente nello strato di grasso sotto la pelle (uso sottocutaneo).

- Non inietti attraverso gli indumenti.
- Non inietti nello stesso punto per due volte consecutive.
- Non inietti nella pelle dolorante, contusa, arrossata, indurita o nelle cicatrici.

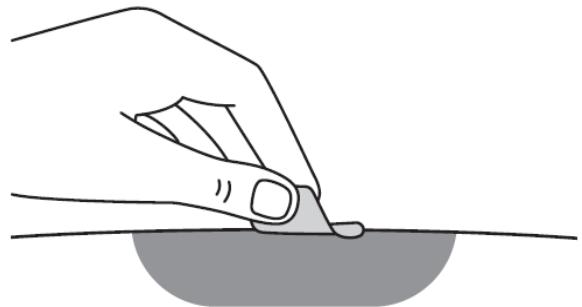
Sono raccomandate le seguenti sedi per l'iniezione:

- **parte posteriore superiore delle braccia** o
- **cosce** o
- **addome** (a 5 centimetri di distanza dall'ombelico) o
- **glutei**

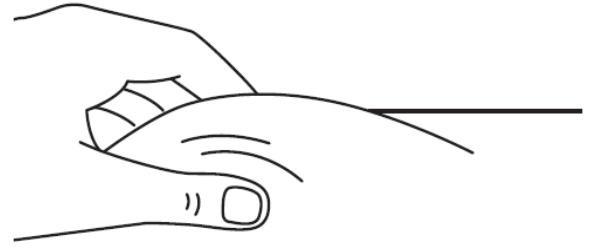
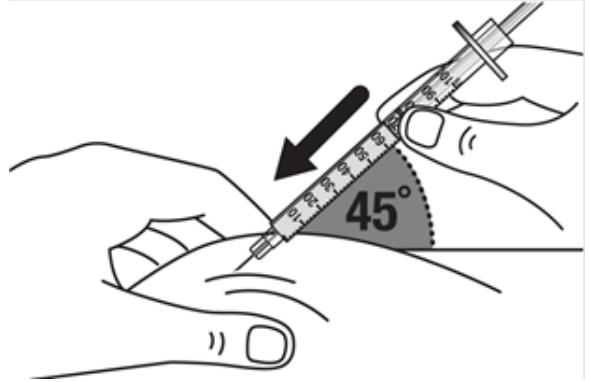
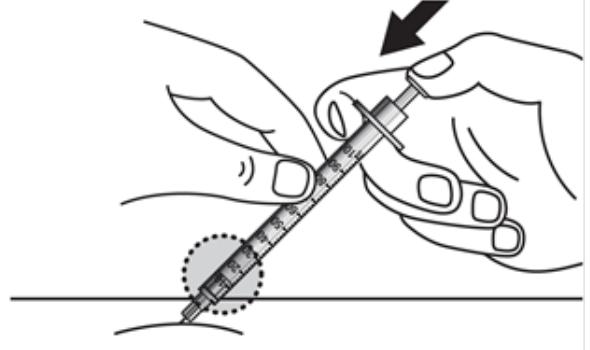
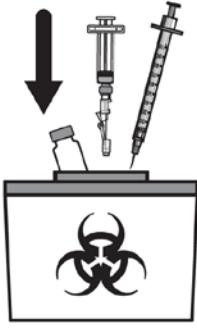


Fase 14: pulisca la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool e lasci asciugare all'aria.

Non tocchi nuovamente l'area prima di somministrare l'iniezione.



SOMMINISTRAZIONE DELL'INIEZIONE DI VOXZOGO

<p>Fase 15: dopo aver pulito la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool, pizzichi la pelle intorno alla sede di iniezione scelta.</p>	
<p>Fase 16: inserisca rapidamente e completamente l'ago nella pelle, a un angolo di 45 gradi.</p>	
<p>Fase 17: rilasci la piega della pelle e prema lentamente e completamente lo stantuffo. Inietti tutta la dose.</p>	
<p>Fase 18: getti il flaconcino, le siringhe e gli aghi usati in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti. Per ulteriori informazioni, veda "Come gettare (smaltire) Voxzogo".</p>	

Dopo aver iniettato Voxzogo

- Controlli la sede di iniezione. Se è presente una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione, prema sopra un tampone di garza per qualche secondo o applichi un cerotto.
- **Non** sfreghi la sede di iniezione.
- Verifichi la presenza di eventuali segni di pressione sanguigna bassa, quali capogiro, stanchezza o nausea. Se sono presenti questi sintomi, chiama il medico o un operatore sanitario, quindi si sdrai sulla schiena con dei cuscini sotto le gambe per tenerle sollevate.

Come gettare (smaltire) Voxzogo

Immediatamente dopo l'uso, metta i flaconcini, gli aghi e le siringhe usati o scaduti in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti.

Se non dispone di un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti, può utilizzare un contenitore domestico che:

- sia di plastica resistente
- possa essere chiuso ermeticamente con un coperchio di protezione resistente alle perforazioni, per impedire la fuoriuscita di oggetti taglienti e appuntiti
- rimanga in verticale e sia stabile durante l'uso
- non presenti perdite e
- sia correttamente etichettato per avvisare della presenza di rifiuti pericolosi al suo interno.

Quando il contenitore per oggetti taglienti e appuntiti è quasi pieno, segua le linee guida locali per uno smaltimento corretto.

Non getti alcun medicinale, flaconcini, siringhe e aghi sfusi nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.