

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voxzogo 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Voxzogo 0,56 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Voxzogo 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Voxzogo 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene 0,4 mg de vosoritida*.
Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,4 mg de vosoritida en 0,5 ml de solución, a una concentración de 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene 0,56 mg de vosoritida*.
Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,56 mg de vosoritida en 0,7 ml de solución, a una concentración de 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene 1,2 mg de vosoritida*.
Después de la reconstitución, cada vial contiene 1,2 mg de vosoritida en 0,6 ml de solución, a una concentración de 2 mg/ml.

*producida en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco a amarillo y el disolvente es transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Voxzogo está indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 4 meses de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con vosoritida debe iniciarlo y dirigirlo un médico debidamente cualificado en el tratamiento de trastornos del crecimiento o displasias esqueléticas.

Posología

Voxzogo se administra como una inyección subcutánea diaria. La dosis recomendada se basa en el peso del paciente y es de aproximadamente entre 15-30 µg/kg, donde la dosis máxima se administra a niños más pequeños, ver tabla 1.

La dosis se puede administrar mediante jeringas graduadas en ml o jeringas graduadas en unidades (U) (ver tabla 1). Las mediciones para las jeringas graduadas en unidades son equivalentes a ml como sigue: 0,1 ml = 10 unidades. Por motivos prácticos y para contemplar los cambios en la farmacocinética relacionados con el peso (ver sección 5.2), se recomienda usar las dosis siguientes.

Tabla 1: Volumen de dosis únicas por peso corporal en ml y volúmenes de unidades (U)

Peso corporal (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección diario					
		Vosoritida 0,4 mg disolvente (agua para inyectables): 0,5 ml concentración: 0,8 mg/ml		Vosoritida 0,56 mg disolvente (agua para inyectables): 0,7 ml concentración: 0,8 mg/ml		Vosoritida 1,2 mg disolvente (agua para inyectables): 0,6 ml concentración: 2 mg/ml	
		ml	Unidades	ml	Unidades	ml	Unidades
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

Duración del tratamiento

El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma que el paciente ya no tiene potencial de crecimiento, como indica una velocidad de crecimiento de < 1,5 cm/año y el cierre de las epífisis.

Dosis omitida

En caso de omitir una dosis de vosoritida, se puede administrar hasta 12 horas después. Si han pasado más de 12 horas desde la hora de administración programada, NO se debe administrar la dosis omitida. Se debe indicar a los pacientes/cuidadores que continúen con la próxima dosis programada al día siguiente.

Monitorización del crecimiento

Los pacientes se deben someter a una monitorización y evaluación regularmente cada 3-6 meses para comprobar el peso corporal, el crecimiento y el desarrollo físico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con el peso corporal del paciente (ver tabla 1).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de vosoritida en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Voxzogo en niños menores de 4 meses de edad es limitada. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Voxzogo es para un solo uso por vía subcutánea únicamente. Este medicamento se debe administrar en un plazo de 3 horas después de su reconstitución.

Antes de administrar la inyección, un profesional sanitario debe:

- enseñar a los cuidadores cómo preparar e inyectar por vía subcutánea este medicamento;
- enseñar a los cuidadores y pacientes cómo reconocer los signos y síntomas de disminución de la presión arterial;
- informar a los cuidadores y pacientes sobre qué hacer en caso de una disminución sintomática de la presión arterial.

Se debe enseñar a los pacientes y a los cuidadores que roten las zonas en las que se aplican las inyecciones subcutáneas. Las zonas de inyección recomendadas incluyen la parte media delantera de los muslos, la parte inferior del abdomen a una distancia superior a 5 cm del ombligo, la parte superior de las nalgas o la cara posterior de la parte superior de los brazos. No se debe usar la misma zona de inyección dos días seguidos. Voxzogo no se debe inyectar en zonas que estén rojas, hinchadas o sensibles.

Los pacientes deben estar bien hidratados en el momento de recibir la inyección. Se recomienda que los pacientes coman un tentempié y beban una cantidad de líquido adecuada (como agua, leche, zumo, etc.) aproximadamente 30 minutos antes de la inyección. Esto es para reducir los signos y síntomas de una posible disminución de la presión arterial (mareo, fatiga o náuseas) (ver sección 4.4, Efectos en la presión arterial).

Si es posible, este medicamento se debe inyectar aproximadamente a la misma hora todos los días.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Efectos en la presión arterial

Se excluyó de los ensayos clínicos previos a la comercialización a los pacientes con enfermedad cardíaca o vascular significativa y a los pacientes que usan antihipertensivos.

Para reducir el riesgo de una disminución de la presión arterial y los síntomas asociados (mareo, fatiga o náuseas), los pacientes deben estar bien hidratados en el momento de recibir la inyección (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de volumen; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios *in vitro* de inhibición e inducción del citocromo P450 (CYP) y estudios *in vitro* de inhibición de los transportadores. Los resultados sugirieron que es poco probable que vosoritida cause interacciones medicamentosas mediadas por CYP o los transportadores en humanos cuando este medicamento se administre de forma concomitante con otros.

No se han realizado otros estudios de interacciones. Debido a que se trata de una proteína humana recombinante, es poco probable que vosoritida cause interacciones medicamentosas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de vosoritida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vosoritida durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que vosoritida se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Vosoritida no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha observado un deterioro de la fertilidad masculina o femenina en estudios preclínicos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Voxzogo sobre la capacidad para conducir, ir en bicicleta y utilizar máquinas es moderada. Vosoritida puede causar una disminución temporal y normalmente leve de la presión arterial, pero se han notificado casos de síncope, presíncope y mareo, así como otros signos y síntomas de presión arterial disminuida, como reacciones adversas con Voxzogo. Se debe considerar la respuesta del paciente al tratamiento y, si es adecuado, se le debe aconsejar que se abstenga de conducir, ir en bicicleta o utilizar máquinas durante al menos 60 minutos después de la inyección.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a vosoritida más frecuentes fueron reacciones en la zona de inyección (85 %), vómitos (27 %) y presión arterial disminuida (13 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con vosoritida.

Las reacciones adversas se han organizado de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en los pacientes tratados con Voxzogo

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		Síncope	
		Presíncope	
		Mareo	
Trastornos vasculares	Hipotensión ^a		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hipertricosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección ^b	Fatiga	
Exploraciones complementarias	Fosfatasa alcalina aumentada		

^a. Hipotensión incluye tanto reacciones adversas asintomáticas como sintomáticas.

^b. Las reacciones en la zona de inyección incluyen los siguientes términos preferentes: eritema en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, urticaria en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección e induración de la zona de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipotensión

En el estudio ACH 111-301, pacientes de ≥ 5 años de edad, el 13 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo, experimentaron acontecimientos transitorios de presión arterial disminuida que se resolvieron sin intervención. La mediana de tiempo hasta el inicio de estos acontecimientos después de la inyección fue de 31 (18 a 120) minutos y su resolución tuvo lugar en un plazo de 31 (5 a 90) minutos. Los acontecimientos notificados se identificaron principalmente durante periodos de monitorización frecuente de las constantes vitales en las visitas clínicas después de 52 semanas de tratamiento. El 2 % de los pacientes presentaron un episodio sintomático con mareo y vómitos.

En el estudio 111-206, los acontecimientos de presión arterial disminuida se produjeron en 2 pacientes (5 %) de < 5 años de edad tratados con vosoritida en comparación con 2 pacientes (6 %) que recibieron un placebo. En pacientes de > 2 a < 5 años de edad, los acontecimientos de presión arterial disminuida se notificaron en 1 paciente (5 %) tratado con vosoritida en comparación con 1 paciente (6 %) que recibió un placebo. En pacientes de 6 meses a < 2 años de edad, los acontecimientos de presión arterial disminuida se notificaron en 0 pacientes tratados con vosoritida en comparación con 1 paciente (13 %) que recibió un placebo. En pacientes de < 6 meses de edad, los acontecimientos de presión arterial disminuida se notificaron en 1 paciente (8 %) tratado con vosoritida en comparación con 0 pacientes que recibieron un placebo. Todos los acontecimientos fueron transitorios, se resolvieron sin intervención y no fueron limitantes para el tratamiento.

Reacciones en la zona de inyección

En el estudio ACH 111-301, en pacientes de ≥ 5 años de edad, se notificaron reacciones en la zona de inyección en el 85 % de los pacientes tratados con vosoritida, en comparación con el 82 % de los pacientes que recibieron un placebo. Los pacientes que recibieron este medicamento y experimentaron reacciones en la zona de inyección notificaron una mediana de 76 acontecimientos, en comparación con los pacientes que recibieron un placebo, quienes notificaron una mediana de 7,5 acontecimientos durante un periodo de 52 semanas. Las reacciones en la zona de inyección más frecuentes (es decir, que ocurrieron al menos en el 10 % de los pacientes tratados con vosoritida) fueron reacción en la

zona de inyección (73 %), eritema en la zona de inyección (68 %), hinchazón en la zona de inyección (38 %) y urticaria en la zona de inyección (13 %). Todas las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 (leve) en cuanto a gravedad, excepto 5 acontecimientos en dos pacientes, que fueron de grado 2 (moderada). Los acontecimientos de grado 2 notificados incluyeron dos pacientes que notificaron dos acontecimientos de urticaria en la zona de inyección y un acontecimiento de vesículas en la zona de inyección.

En el estudio 111-206, pacientes de < 5 años de edad, se notificaron reacciones en la zona de inyección en el 86 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 53 % de los pacientes que recibieron un placebo. Los pacientes que recibieron vosoritida y experimentaron reacciones en la zona de inyección notificaron una mediana de 224 acontecimientos, en comparación con los pacientes que recibieron un placebo que notificaron una mediana de 114 acontecimientos en un periodo de 52 semanas, todos de grado 1 (leve) en gravedad. En pacientes de > 2 a < 5 años de edad, las reacciones en la zona de inyección se notificaron en el 84 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 44 % de los pacientes que recibieron un placebo. En pacientes de 6 meses a < 2 años de edad, los acontecimientos de reacciones en la zona de inyección se notificaron en el 83 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 50 % de los pacientes que recibieron un placebo. En pacientes de < 6 meses de edad, las reacciones de la zona de inyección se notificaron en el 92 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 75 % de los pacientes que recibieron un placebo.

En todos los grupos de edad, las reacciones en la zona de inyección fueron transitorias, y no limitantes para el tratamiento.

Inmunogenicidad

De los 131 pacientes de 5 años de edad y mayores con acondroplasia que recibieron 15 µg/kg/día de vosoritida y se evaluaron para determinar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF) durante un periodo de hasta 240 semanas, se detectaron AAF en el 35 % de los pacientes. El desarrollo de AAF se registró por primera vez el día 85. Todos los pacientes positivos para AAF obtuvieron un resultado negativo en las pruebas de anticuerpos neutralizantes antivósoritida. No hubo ninguna correlación entre el número, la duración o la gravedad de las reacciones adversas de hipersensibilidad o las reacciones en la zona de inyección y la positividad de AAF o el título medio de AAF. No hubo ninguna asociación entre la positividad de AAF o el título medio de AAF y la variación con respecto al inicio en la velocidad de crecimiento anual (VCA) o la puntuación Z de altura en el mes 12. Los AAF detectados no tuvieron ningún efecto en las mediciones de farmacocinética plasmática de vosoritida.

En pacientes menores de 5 años de edad, el 19 % (8/43) de los pacientes tratados con vosoritida dieron positivo en AAF y todos los pacientes tratados con placebo dieron negativo en AAF. El desarrollo de AAF se registró por primera vez en la semana 26. Todos los pacientes AAF positivos dieron negativo para anticuerpos antifármaco neutralizantes (NAb) en todos los puntos temporales. No hubo ningún impacto del desarrollo de AAF en la seguridad, eficacia o farmacocinética de vosoritida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, se analizaron dosis de vosoritida de hasta 30 µg/kg/día. Dos pacientes recibieron hasta 3 veces la dosis diaria recomendada de 15 µg/kg/día durante un periodo de hasta 5 semanas. No se observaron signos, síntomas ni reacciones adversas asociados con la dosis superior a la indicada.

En caso de que un paciente use una dosis superior a la indicada, debe contactar con su profesional sanitario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados para el tratamiento de enfermedades óseas, agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización, código ATC: M05BX07

Mecanismo de acción

Vosoritida es un péptido natriurético de tipo C (CNP) modificado. En los pacientes con acondroplasia, el crecimiento óseo endocondral está regulado de forma negativa debido a una mutación de ganancia de función en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*). La unión de vosoritida al receptor de péptidos natriuréticos de tipo B (NPR-B) antagoniza la señalización de cascada abajo del *FGFR3* al inhibir las quinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (ERK1/2) en la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) en el nivel de la serina/treonina proteína quinasa RAF-1 (fibrosarcoma de crecimiento rápido). En consecuencia, vosoritida, al igual que los CNP, actúa como un regulador positivo del crecimiento óseo endocondral, ya que promueve la proliferación y diferenciación de los condrocitos.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron aumentos dependientes de la exposición (AUC y $C_{\text{máx}}$) con respecto al inicio en las concentraciones de guanósín monofosfato cíclico en orina (cGMP, un biomarcador de actividad de NPR-B) y el marcador sérico de colágeno tipo X (CXM, un biomarcador de la osificación endocondral) en el tratamiento con vosoritida. El aumento en las concentraciones de cGMP en orina respecto del valor inicial predosis se produjo durante las primeras cuatro horas después de la dosis. La mediana de concentración sérica de CXM aumentó con respecto al valor inicial para el día 29 de administración diaria de este medicamento. Este efecto se mantuvo después de los 24 meses de tratamiento.

La actividad de vosoritida medida en función del cGMP en orina estaba cercana al nivel de saturación, mientras que el aumento máximo en la actividad de la placa de crecimiento indicada por el CXM se logró a la dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía subcutánea una vez al día.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de vosoritida en pacientes con acondroplasia con mutación de *FGFR3* confirmada en un estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo de 52 semanas de duración (estudio ACH 111-301). En el estudio ACH 111-301, los pacientes se asignaron de forma aleatoria a vosoritida ($n = 60$) o placebo ($n = 61$). La dosis de vosoritida fue de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía subcutánea una vez al día. Antes de la aleatorización, todos los pacientes se incluyeron en un estudio observacional (estudio ACH 111-901) para pacientes pediátricos con acondroplasia durante al menos 6 meses. Durante este periodo, se midió la altura de pie inicial y se evaluaron otros parámetros de crecimiento antes del tratamiento. Se excluyó a los pacientes que se habían sometido a una cirugía de alargamiento de extremidades durante los 18 meses anteriores al estudio o que tenían previsto hacerlo durante el periodo del estudio. El estudio consistió en una fase de tratamiento controlada con placebo de 52 semanas de duración, seguida de un estudio de extensión abierto en el que todos los pacientes recibieron vosoritida. La variable primaria de la eficacia fue el cambio en la VCA respecto del inicio en la semana 52 en comparación con el placebo.

Los pacientes con acondroplasia también se trataron con 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de vosoritida en un estudio abierto con aumento escalonado de la dosis y en el estudio de extensión a largo plazo asociado (estudio ACH 111-205). Se recogieron datos de los pacientes de los estudios observacionales para caracterizar los antecedentes naturales de acondroplasia. Los datos de altura de los pacientes con

acondroplasia sin tratar del mismo intervalo de edades que los pacientes de los estudios clínicos se utilizaron como control histórico para evaluar el efecto en la altura después de hasta 5 años de tratamiento con vosoritida.

En la tabla 3 se indican los datos demográficos de los pacientes y las características iniciales.

Tabla 3: Datos demográficos y características de los pacientes del estudio ACH 111-301 y del estudio ACH 111-205

Parámetro	Estudio ACH 111-301		Estudio ACH 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/día Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/día Voxzogo (N = 10)
Edad en el día 1 (años)			
Media (DE)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Mín.; máx.	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Edad en el día 1, n (%) ^a			
≥ 5 a < 8 años	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 a < 11 años	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 a < 15 años	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Fase de Tanner b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Sexo, n (%) ^a			
Masculino	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Femenino	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Peso (kg)			
Media (DE)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Mín.; máx.	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

máx.: máximo; mín.: mínimo; DE: desviación estándar.

^a Los porcentajes se calcularon usando el número total de pacientes del conjunto de análisis completo (N de cada grupo de tratamiento) como denominador.

^b Análisis de 10 de los 35 pacientes que solo recibieron 15 µg/kg/día en un estudio abierto con aumento escalonado de la dosis y que continuaron con el estudio de extensión a largo plazo ACH 111-205.

En el estudio ACH 111-301, se observaron mejoras respecto al inicio en la VCA y la puntuación Z de altura de los pacientes tratados con 15 µg/kg/día de Voxzogo en comparación con los pacientes que recibieron el placebo. En la tabla 4 se presentan los resultados de eficacia.

Tabla 4: Resultados del ensayo clínico controlado con placebo

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg/día (N = 60 ^c)			Voxzogo frente a placebo
	Inicio	Semana 52	Variación	Inicio	Semana 52	Variación	Diferencia media LS en las variaciones (IC 95 %)
Velocidad de crecimiento anualizada (cm/año)							
Media ± DE	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
Puntuación Z de altura							
Media ± DE	-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: velocidad de crecimiento anualizada; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; LS: least square (cuadrados mínimos); DE: desviación estándar.

^a La diferencia es 15 µg/kg de Voxzogo menos placebo.

^b Valor de p bilateral.

^c Dos pacientes del grupo tratado con Voxzogo abandonaron el estudio antes de la semana 52. Los valores correspondientes a estos 2 pacientes se incluyeron en este análisis.

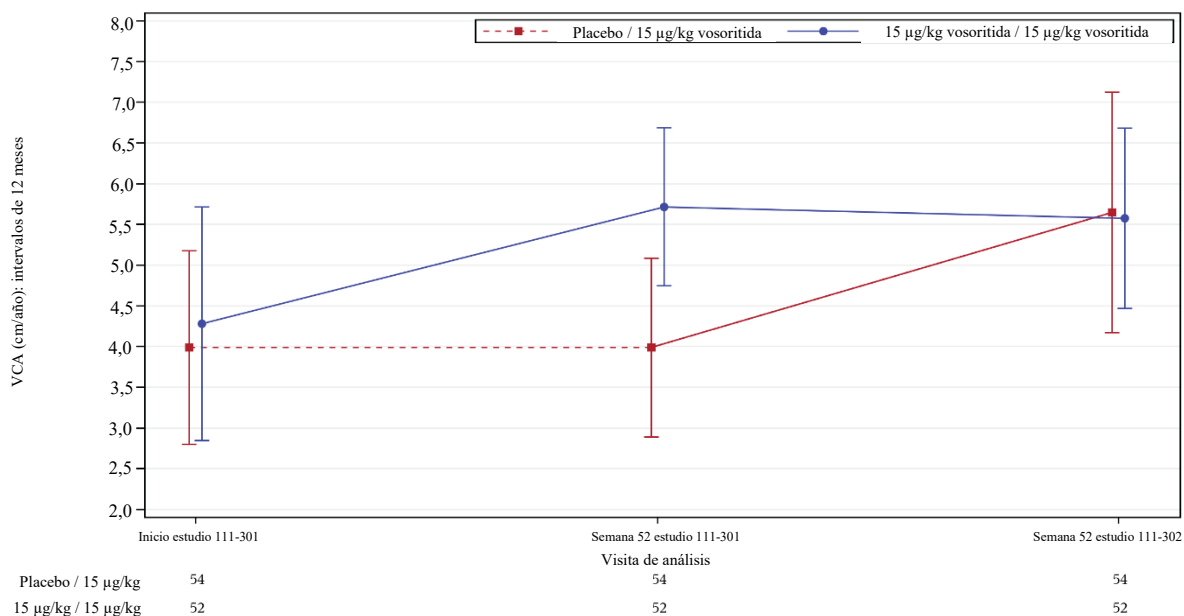
Media LS estimada a partir del modelo ANCOVA (análisis de la covarianza) ajustado según las diferencias iniciales entre los dos grupos; análisis de covarianza.

El beneficio de la mejora en la VCA a favor de Voxzogo fue común a todos los subgrupos predefinidos analizados, incluidos sexo, grupo de edades, fase de Tanner, puntuación Z de altura inicial y VCA inicial. En el subgrupo de sujetos de sexo masculino en fase de Tanner > I, la estimación puntual del efecto del tratamiento estuvo a favor de vosoritida. No obstante, solo había 8 sujetos en este subgrupo (3 y 5 sujetos en los grupos de vosoritida y placebo, respectivamente).

El aumento en el crecimiento observado ocurrió de forma proporcional en la columna vertebral y en las extremidades inferiores. No hubo diferencia en la densidad mineral ósea después del tratamiento con Voxzogo en comparación con el placebo. Durante el tratamiento con este medicamento, la media de aumento de la edad ósea fue comparable con la media de aumento de la edad cronológica, lo que indica que no hubo una aceleración de la maduración ósea.

En la figura 1 se muestra el efecto de Voxzogo a lo largo del período de dos años en el grupo de tratamiento con Voxzogo, así como el efecto en el grupo de control con placebo después de recibir inyecciones subcutáneas diarias de Voxzogo durante 52 semanas en el estudio de extensión abierto. Las mejoras en la VCA se mantuvieron durante el tratamiento continuado con Voxzogo, sin evidencia de taquifilaxia.

Figura 1: Media (± DE) de VCA del intervalo de 12 meses a lo largo del tiempo



La figura incluye todos los sujetos inscritos en el ensayo pivotal a los que se les realizó una evaluación de la altura en la semana 52 del estudio de extensión. Las líneas continuas representan el tratamiento con vosoritida 15 µg/kg; las líneas discontinuas representan el placebo. La línea basal se define como la última evaluación antes de la primera dosis del fármaco activo del estudio (es decir, vosoritida) o placebo en el estudio 111-301.

La VCA a 12 meses en las visitas posbasales se deriva de los 12 meses anteriores. Por ejemplo, la VCA del intervalo de 12 meses a las 52 semanas en el estudio 111-302 = [(Altura en la visita de la semana 52 del estudio 111-302 – Altura en la visita de la semana 52 del estudio 111-301)/(Fecha de la visita de la semana 52 del estudio 111-302 – Fecha de la visita de la semana 52 del estudio 111-301)] x 365,25.

Estudio de extensión abierto

En el estudio de extensión a largo plazo (estudio ACH 111-205), 10 pacientes recibieron una dosis de 15 µg/kg/día de Voxzogo de forma ininterrumpida durante un máximo de 5 años. La media (DE) de mejora en la VCA en comparación con el inicio a los 60 meses fue de 1,34 (1,31) cm/año.

La ganancia de altura después de 5 años de tratamiento con 15 µg/kg/día de Voxzogo se comparó con un control histórico de la misma edad y sexo. Este análisis comparativo transversal de 5 años ajustado en función de las diferencias de altura al inicio del estudio demostró que hubo una diferencia media estadísticamente significativa (IC 95 %) en la altura a favor de Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; p = 0,0002) en comparación con los pacientes con acondroplasia no tratados.

Población pediátrica < 5 años

Un total de 75 pacientes de 4,4 a 59,8 meses de edad en el día 1 de la dosis se incluyeron en un estudio de 52 semanas aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se recogieron al menos 6 meses de datos de crecimiento inicial en el estudio observacional para pacientes que tenían 6 meses de edad y mayores en la aleatorización, y al menos 3 meses de datos iniciales para los sujetos menores de 6 meses en la aleatorización. Se aleatorizó a un total de 64 pacientes para recibir tratamiento con vosoritida o placebo y 11 pacientes recibieron tratamiento abierto. A las 52 semanas, los pacientes tratados con vosoritida presentaron una mejora en la puntuación Height Z +0,30 PDE (IC 95 % 0,07, 0,54) en comparación con placebo.

Nueve niños de >24 a <60 meses de edad recibieron tratamiento con vosoritida durante 3 años y mostraron una mejora en la puntuación Height Z de + 1,22 PDE (IC 95 % 0,78, 1,66) y una diferencia

media de MC en la altura de 5,73 cm (IC 95 % 3,54, 7,93) en comparación con un control histórico de la misma edad y sexo de pacientes con acondroplasia no tratados.

Once niños de >6 a <24 meses de edad recibieron tratamiento con vosoritida durante 2 años y mostraron una mejora en la puntuación Height Z de + 0,79 PDE (IC 95 % 0,29, 1,28) y una diferencia media de MC en la altura de 2,69 cm (IC 95 % 1,00, 4,38) en comparación con un control histórico de la misma edad y sexo de pacientes con acondroplasia no tratados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Vosoritida es un CNP humano recombinante modificado. El análogo de péptido de 39 aminoácidos incluye los 37 aminoácidos terminales C de la secuencia CNP53 humana más 2 aminoácidos (Pro Gly) para transmitir resistencia a la degradación de endopeptidasa neutra (NEP), lo que da como resultado una semivida prolongada en comparación con el CNP endógeno.

Se evaluó la farmacocinética de vosoritida en un total de 58 pacientes de 5 a 18 años de edad con acondroplasia que recibieron inyecciones subcutáneas de 15 µg/kg de vosoritida una vez al día durante 52 semanas. La exposición farmacocinética de vosoritida en 15 pacientes de 2 a < 5 años de edad fue comparable con niños mayores.

En 8 pacientes de 6 meses a < 2 años de edad, que reciben 30 µg/kg una vez al día, la exposición farmacocinética de vosoritida fue del 65 % al 70 % mayor que en los niños mayores (> 2 años de edad) que reciben 15 µg/kg una vez al día. En 9 pacientes de < 6 meses de edad que reciben 30 µg/kg una vez al día, la exposición farmacocinética de vosoritida fue del 57 % al 105 % mayor que en los niños mayores (> 2 años de edad) que reciben 15 µg/kg una vez al día.

Absorción

Vosoritida se absorbió con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 15 minutos. Los valores medios (\pm DE) de concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento cero hasta la última concentración cuantificable (AUC_{0-t}) observados después de 52 semanas de tratamiento fueron de 5 800 (\pm 3 680), y 290 000 (\pm 235 000) pg-min/ml, respectivamente. No se evaluó la biodisponibilidad de vosoritida en estudios clínicos.

Distribución

El volumen aparente medio (\pm DE) de distribución al cabo de 52 semanas de tratamiento fue de 2 910 (\pm 1 660) ml/kg.

Biotransformación

Se estima que el metabolismo de vosoritida ocurrirá a través de vías catabólicas y que se degradará en fragmentos de péptidos y aminoácidos pequeños.

Eliminación

El aclaramiento aparente medio (\pm DE) al cabo de 52 semanas de tratamiento fue de 79,4 (53,0) ml/min/kg. La semivida media (\pm DE) fue de 27,9 (9,9) minutos.

La variabilidad intersujeto (coeficiente de variación) en el aclaramiento aparente fue de 33,6 %.

Linealidad/No linealidad

El aumento en la exposición plasmática (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) con la dosis fue mayor que la dosis proporcional en todo el intervalo de dosis de 2,5 (0,17 veces la dosis recomendada) a 30,0 µg/kg/día (dos veces la dosis aprobada).

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vosoritida en función de la edad (0,9 a 16 años), sexo, raza o etnicidad.

Peso corporal

El peso corporal es la única covariable significativa en el aclaramiento o el volumen de distribución de vosoritida. El aclaramiento aparente y el volumen de distribución de vosoritida aumentaron con el incremento en el peso corporal de los pacientes con acondroplasia (9 a 74,5 kg). La posología propuesta (ver sección 4.2) contempla esta desviación y recomienda utilizar dosis superiores (en pacientes de entre 10 y 16 kg de peso corporal) o inferiores (en pacientes de más de 44 kg de peso corporal) a la “dosis estándar” de 15 µg/kg para favorecer un nivel de exposición similar en todos los intervalos de peso.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de vosoritida en pacientes con insuficiencia renal o hepática. De acuerdo con el mecanismo de eliminación, no se espera que el insuficiencia renal o hepática altere la farmacocinética de vosoritida.

Estudios de interacción medicamentosa

Los estudios *in vitro* de inhibición e inducción del citocromo P450 (CYP) indicaron que vosoritida no inhibió CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4/5 ni indujo CYP 1A2, 2B6 o 3A4/5 a concentraciones clínicamente relevantes. Los estudios *in vitro* de interacción también indicaron que el potencial de interacción con los transportadores del fármaco (OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp y BSEP) es bajo a concentraciones clínicamente relevantes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Se observaron disminuciones transitorias de la presión arterial y aumentos de la frecuencia cardiaca en monos sanos en varios estudios con dosis de 28 a 300 µg/kg de forma relacionada con la dosis. Típicamente, los efectos máximos se observaron durante la primera hora después de la dosis y fueron, en general, asintomáticos. En algunos monos que recibieron dosis más altas de vosoritida, se observaron brotes breves de recumbencia esternal o lateral o hipoactividad. Estos efectos podrían estar relacionados con la disminución de la presión arterial.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos, se observaron reacciones adversas en la postura corporal, la forma de los huesos, la movilidad y la fortaleza de los huesos en animales normales. En los monos, el NOAEL de vosoritida es de 25 µg/kg (valor medio de $C_{\text{máx}}$ de 1 170 pg/ml, aproximadamente equivalente a la dosis humana recomendada en una persona de 20 kg) cuando se administra a diario mediante una inyección subcutánea durante 44 semanas.

Carcinogenicidad/mutagenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad y genotoxicidad con vosoritida. De acuerdo con su mecanismo de acción, no se prevé que vosoritida sea tumorigena.

Alteración de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y reproducción en ratas macho y hembra a niveles de dosis de hasta 540 µg/kg/día, vosoritida no tuvo ningún efecto en el rendimiento del apareamiento, la fertilidad o las características de las crías.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Vosoritida no se asoció con efectos en los parámetros de rendimiento reproductivo, *in utero* o desarrollo medidos en ratas y conejos para investigar la fertilidad o el desarrollo embriofetal en estudios de desarrollo pre- y posnatal.

Se detectó vosoritida en la leche materna en las ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Ácido cítrico (E 330)
Citrato de sodio (E 331)
Trehalosa dihidrato
Manitol (E 421)
Metionina
Polisorbato 80 (E 433)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

3 años

Solución reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 3 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, la solución se debe usar de inmediato.

Si no se utiliza de inmediato, Voxzogo se debe administrar en un plazo de 3 horas después de su reconstitución (ver sección 4.2).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Voxzogo puede conservarse a temperatura ambiente (a menos de 30 °C) hasta 90 días seguidos por única vez, pero no después de la fecha de caducidad. No vuelva a guardar Voxzogo en la nevera después de haberlo almacenado a temperatura ambiente.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vosoritida 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo

Vial de 2 ml (vidrio) con tapón de goma (bromobutilo) y cápsula de cierre «flip-off» de color blanco.

Disolvente

Jeringa precargada (vidrio) con émbolo (bromobutilo) y tapa de punta con luer lock y cierre de seguridad, con 0,5 ml de agua para preparaciones inyectables.

Vosoritida 0,56 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo

Vial de 2 ml (vidrio) con tapón de goma (bromobutilo) y cápsula de cierre «flip-off» de color magenta.

Disolvente

Jeringa precargada (vidrio) con émbolos (bromobutilo) y tapa de punta con luer lock y cierre de seguridad, con 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables.

Vosoritida 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo

Vial de 2 ml (vidrio) con tapón de goma (bromobutilo) y cápsula de cierre «flip-off» de color gris.

Disolvente

Jeringa precargada (vidrio) con émbolos (bromobutilo) y tapa de punta con luer lock y cierre de seguridad, con 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cada caja contiene:

- 10 viales de Voxzogo
- 10 jeringas precargadas con agua para preparaciones inyectables
- 10 agujas de un solo uso individual (calibre 23, para reconstitución)
- 10 jeringas de un solo uso individual (calibre 30, para administración)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de Voxzogo para inyección subcutánea

- Se debe confirmar cuál es la potencia de Voxzogo correcta y la jeringa precargada con disolvente adecuada (volumen de reconstitución) de acuerdo con el peso corporal del paciente (ver tabla 1).
- Todos los materiales adicionales deben estar listos antes de empezar.
 - Toallitas impregnadas en alcohol
 - Gasa o apósitos
 - Recipiente para objetos cortopunzantes
- Antes de reconstituir el producto, se debe retirar de la nevera el vial de Voxzogo y el disolvente en una jeringa precargada (agua para preparaciones inyectables) para dejar que se estabilicen a temperatura ambiente.
- La aguja de disolvente se debe conectar al disolvente en la jeringa precargada (agua para preparaciones inyectables).
- Se debe inyectar todo el volumen de disolvente en el vial.
- El disolvente en el vial se debe agitar suavemente con un movimiento circular hasta que el polvo blanco se haya disuelto completamente. El vial no se debe agitar.

- El volumen de administración de la solución reconstituida se debe extraer lentamente del vial de un solo uso con una jeringa.
- Una vez reconstituido, este medicamento es un líquido transparente, de incoloro a amarillo. La solución no se debe utilizar si presenta un aspecto descolorido o turbio o si tiene partículas visibles.
- Después de la reconstitución, Voxzogo se puede conservar en el vial a temperatura ambiente, hasta 25 °C, durante un máximo de 3 horas. Este medicamento no contiene conservantes.
- Para su administración, se debe extraer el volumen de dosis requerido del vial con la jeringa de administración suministrada (ver tabla 1).
- Cada vial y jeringa precargada es para un solo uso únicamente.
- Solo se debe usar la jeringa de administración suministrada.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Todas las agujas y jeringas se deben desechar en un recipiente para objetos cortopunzantes.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Polvo y disolvente para solución inyectable
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Polvo y disolvente para solución inyectable
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Polvo y disolvente para solución inyectable

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de agosto de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/YYYY

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE 0,4 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Voxzogo 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable
vosoritida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo contiene 0,4 mg de vosoritida. Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,4 mg de vosoritida en 0,5 ml de solución, a una concentración de 0,8 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: ácido cítrico (E 330), citrato de sodio (E 331), trehalosa dihidrato, manitol (E 421), metionina, polisorbato 80 (E 433)
Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Esta caja contiene:

10 viales de polvo (0,4 mg)
10 jeringas con disolvente (0,5 ml)
10 agujas de un solo uso
10 jeringas de un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso únicamente.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Puede conservarse a temperatura ambiente (a menos de 30 °C) hasta 90 días seguidos por única vez.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Fecha en la que se retiró de la nevera: ____/____/____

Si no se utiliza de inmediato, vosoritida se debe administrar en un plazo de 3 horas después de su reconstitución.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1577/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voxzogo 0,4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE 0,4 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voxzogo 0,4 mg polvo para inyectable
vosoritida
Vía SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,4 mg

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE JERINGA PRECARGADA CON 0,5 ML DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Voxzogo
Vía SC después de la reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

Para la reconstitución del polvo en el vial.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER DE JERINGA PRECARGADA DE 0,5 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Disolvente para Voxzogo
Agua para preparaciones inyectables
Vía subcutánea después de la reconstitución
0,5 ml

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS



INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE 0,56 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Voxzogo 0,56 mg polvo y disolvente para solución inyectable
vosoritida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo contiene 0,56 mg de vosoritida. Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,56 mg de vosoritida en 0,7 ml de solución, a una concentración de 0,8 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: ácido cítrico (E 330), citrato de sodio (E 331), trehalosa dihidrato, manitol (E 421), metionina, polisorbato 80 (E 433)
Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Esta caja contiene:
10 viales de polvo (0,56 mg)
10 jeringas con disolvente (0,7 ml)
10 agujas de un solo uso
10 jeringas de un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso únicamente.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Puede conservarse a temperatura ambiente (a menos de 30 °C) hasta 90 días seguidos por única vez.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Fecha en la que se retiró de la nevera: ____/____/____

Si no se utiliza de inmediato, vosoritida se debe administrar en un plazo de 3 horas después de su reconstitución.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1577/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voxzogo 0,56 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE 0,56 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voxzogo 0,56 mg polvo para inyectable
vosoritida
Vía SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,56 mg

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE JERINGA PRECARGADA DE 0,7 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Voxzogo
Vía SC después de la reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,7 ml

6. OTROS

Para la reconstitución del polvo en el vial.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER DE JERINGA PRECARGADA DE 0,7 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Disolvente para Voxzogo
Agua para preparaciones inyectables
Vía subcutánea después de la reconstitución
0,7 ml

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS



INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE 1,2 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Voxzogo 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable
vosoritida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo contiene 1,2 mg de vosoritida. Después de la reconstitución, cada vial contiene 1,2 mg de vosoritida en 0,6 ml de solución, a una concentración de 2 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: ácido cítrico (E 330), citrato de sodio (E 331), trehalosa dihidrato, manitol (E 421), metionina, polisorbato 80 (E 433)
Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Esta caja contiene:

10 viales de polvo (1,2 mg)
10 jeringas con disolvente (0,6 ml)
10 agujas de un solo uso
10 jeringas de un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso únicamente.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Puede conservarse a temperatura ambiente (a menos de 30 °C) hasta 90 días seguidos por única vez.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Fecha en la que se retiró de la nevera: ____/____/____

Si no se utiliza de inmediato, vosoritida se debe administrar en un plazo de 3 horas después de su reconstitución.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1577/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voxzogo 1,2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE 1,2 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voxzogo 1,2 mg polvo para inyectable
vosoritida
Vía SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,2 mg

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE JERINGA PRECARGADA DE 0,6 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Voxzogo
Vía SC después de la reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,6 ml

6. OTROS

Para la reconstitución del polvo en el vial.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER DE JERINGA PRECARGADA DE 0,6 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Disolvente para Voxzogo
Agua para preparaciones inyectables
Vía subcutánea después de la reconstitución
0,6 ml

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS



B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Voxzogo 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Voxzogo 0,56 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Voxzogo 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable
vosoritida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudieran tener usted o su hijo. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si usted o su hijo tienen alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Voxzogo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Voxzogo
3. Cómo usar Voxzogo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Voxzogo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Voxzogo y para qué se utiliza

Qué es Voxzogo

Voxzogo contiene el principio activo vosoritida. Es similar a una proteína presente en el organismo llamada péptido natriurético de tipo C (CNP). Vosoritida se elabora mediante tecnología recombinante en la que se utilizan bacterias modificadas para que incluyan el gen que produce la proteína.

Para qué se utiliza Voxzogo

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 4 meses de edad y mayores cuyos huesos aún están creciendo. La acondroplasia es una enfermedad genética que afecta al crecimiento de casi todos los huesos del cuerpo, incluidos los huesos del cráneo, la columna vertebral, los brazos y las piernas con el resultado de una estatura muy disminuida con una apariencia característica.

Este producto solo está indicado para la acondroplasia causada por la mutación del gen *FGFR3*, confirmado por pruebas genéticas.

Cómo funciona Voxzogo

El principio activo de Voxzogo actúa directamente sobre los puntos de crecimiento de los huesos para promover el crecimiento de hueso nuevo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Voxzogo

No use Voxzogo

- si usted o su hijo son alérgicos a vosoritida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Voxzogo:

- si usted o su hijo tienen problemas importantes relacionados con enfermedad cardíaca o la presión arterial;
- si usted o su hijo están tomando o han tomado recientemente medicamentos para disminuir la presión arterial.

Si alguno de los casos anteriores se aplica a usted o a su hijo o si tiene dudas, consulte a su médico antes de usar Voxzogo.

Efectos en la presión arterial

Voxzogo puede disminuir la presión arterial. En consecuencia, puede sentirse mareado, cansado o con náuseas. Por lo general, la presión arterial vuelve a la normalidad en un plazo de 90 minutos después de la inyección de Voxzogo. Si se producen estos efectos y son graves, avise al médico.

Beber abundantes líquidos en el momento de la inyección puede reducir la probabilidad de que tenga estos efectos. Se recomienda a los pacientes que coman un tentempié y beban suficiente líquido (como agua, leche o zumo) aproximadamente 30 minutos antes de la inyección.

Niños y adolescentes

No se dispone de suficiente información sobre el uso de este medicamento en niños menores de 4 meses y, por tanto, no se recomienda su uso.

Otros medicamentos y Voxzogo

Informe a su médico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si usted o su hija reciben tratamiento con este medicamento y usted o su hija está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo y la lactancia.

Conducción, ir en bicicleta y uso de máquinas

Este medicamento puede hacer que se sienta mareado, cansado o con náuseas algunos minutos después de recibir la inyección. En este caso, no debe conducir, ir en bicicleta, hacer actividades físicas ni usar máquinas aproximadamente hasta 1 hora después de la inyección o hasta que se sienta mejor.

Voxzogo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Voxzogo

La inyección de Voxzogo la debe administrar un cuidador. No inyecte Voxzogo a su hijo hasta que haya recibido la formación necesaria de un profesional sanitario.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis

Su médico elegirá la dosis correcta de acuerdo con su peso corporal o el de su hijo. El médico le indicará qué cantidad de solución inyectable debe inyectarse. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La tabla 1 muestra la dosis que usted o su hijo tendrán que inyectar a diario según el peso corporal. La cantidad a inyectar se presentará en volúmenes diferentes según el tipo de jeringa incluida en su envase (mililitros (ml) o unidades (U)). Compruebe que tiene la dosis correcta para la jeringa que está utilizando.

Tabla 1: Volúmenes de dosis únicas por peso corporal en ml y volúmenes de unidades (U)

Peso corporal (kg)	Dosis (mg)	Vosoritida 0,4 mg disolvente (agua para preparaciones inyectables): 0,5 ml		Vosoritida 0,56 mg disolvente (agua para preparaciones inyectables): 0,7 ml		Vosoritida 1,2 mg disolvente (agua para preparaciones inyectables): 0,6 ml	
		concentración: 0,8 mg/ml		concentración: 0,8 mg/ml		concentración: 2 mg/ml	
		Volumen de inyección diario					
		ml	Unidades	ml	Unidades	ml	Unidades
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

Usted o su hijo deben comer un tentempié y beber suficiente agua, leche o zumo aproximadamente 30 minutos antes de recibir la inyección. Esto puede reducir los efectos secundarios, como mareo, cansancio o náuseas (sensación de enfermedad).

Cómo usar Voxzogo

Inyecte Voxzogo lentamente debajo de la piel (inyección subcutánea).

La inyección se debe administrar aproximadamente a la misma hora todos los días.

Se recomienda administrar la inyección en un lugar diferente cada día y no utilizar el mismo lugar 2 días seguidos. No inyecte el medicamento en zonas que tengan lunares, cicatrices o marcas de nacimiento, ni en zonas en las que la piel esté sensible, amoratada, roja o dura.

Si usa más Voxzogo del que debe

Si inyecta más Voxzogo del que debe, contacte con el médico de inmediato.

Si olvidó usar Voxzogo

Si su hijo omite una dosis, se le debe administrar la inyección si no han pasado más de 12 horas desde la hora programada. Si han pasado más de 12 horas desde la hora de administración programada, no se debe administrar la dosis omitida. Espere al día siguiente y continúe con la dosis habitual, a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Voxzogo

Antes de decidir interrumpir el tratamiento de su hijo, consulte siempre con el médico que atiende a su hijo. Si usted o su hijo tienen cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas**:

- Presión arterial baja (los efectos temporales incluyen mareo, cansancio o sensación de enfermedad poco tiempo después de recibir la inyección)
- Vómitos
- Reacciones en la zona de inyección: enrojecimiento, picor, inflamación, hinchazón, cardenales, erupción, habón urticarial, dolor. Las reacciones en la zona de inyección suelen ser leves y se resuelven solas en el plazo de algunas horas.
- Altos niveles de fosfatasa alcalina en sangre (se muestra en los análisis de sangre)

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar a **hasta 1 de cada 10 personas**:

- Sensación de mareo y pérdida del conocimiento
- Mareo
- Náuseas
- Cansancio

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar a **hasta 1 de cada 100 personas**:

- Crecimiento anormal del pelo en cualquier parte del cuerpo tanto en hombres como en mujeres (hipertrichosis)

Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Voxzogo

Mantener este medicamento **fuera de la vista y del alcance de los niños**.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). **No congelar**. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Voxzogo puede conservarse a temperatura ambiente (a menos de 30 °C) hasta 90 días seguidos, pero no después de la fecha de caducidad. **No** vuelva a guardar Voxzogo en la nevera después de haberlo almacenado a temperatura ambiente. **Apunte** en la caja **la fecha** en que retiró Voxzogo de la nevera para conservarlo a temperatura ambiente.

Utilice Voxzogo tan pronto como se haya preparado en forma de solución. En cualquier caso, debe administrarse en un plazo de 3 horas desde que se haya preparado. No utilice este medicamento si la solución inyectable está turbia o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Voxzogo

- El principio activo es vosoritida.
 - Cada vial de 0,4 mg de polvo reconstituido en una solución de 0,5 ml de disolvente corresponde a una concentración de 0,8 mg/ml.
 - Cada vial de 0,56 mg de polvo reconstituido en una solución de 0,7 ml de disolvente corresponde a una concentración de 0,8 mg/ml.
 - Cada vial de 1,2 mg de polvo reconstituido en una solución de 0,6 ml de disolvente corresponde a una concentración de 2 mg/ml.
- Los demás componentes son ácido cítrico (E 330), citrato de sodio (E 331), trehalosa dihidrato, manitol (E 421), metionina y polisorbato 80 (E 433).
- El disolvente es agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Voxzogo y contenido del envase

Voxzogo polvo y disolvente para solución inyectable se suministra como:

- un polvo para solución inyectable de color blanco a amarillo en un vial de vidrio y
- un disolvente transparente e incoloro (agua para preparaciones inyectables) para disolver el polvo.

Después de disolver el polvo en el disolvente, la solución es un líquido transparente, de incoloro a amarillo.

Cada caja contiene:

- 10 viales de Voxzogo
- 10 jeringas precargadas con agua para preparaciones inyectables
- 10 agujas de un solo uso individual
- 10 jeringas de un solo uso individual

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Instrucciones de uso de la jeringa graduada en mililitros (ml)

Lea estas instrucciones de uso antes de usar Voxzogo y cada vez que haga una recarga. Puede que haya información nueva.

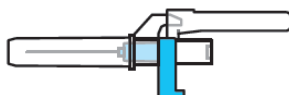
Elementos suministrados para inyectar Voxzogo (ver figura A)

Figura A

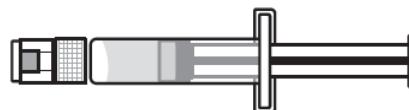
Vial de Voxzogo



Aguja de disolvente
(la pestaña azul retrae la aguja)



Jeringa de disolvente (contiene agua para preparaciones inyectables para la reconstitución de Voxzogo)



Jeringa para inyectables



Consulte a su médico o profesional sanitario si no está seguro de la dosis recomendada o de cómo usar la aguja de disolvente y la jeringa para inyectables.

Elementos necesarios pero *no* suministrados en el envase (ver figura B)

Si no tiene estos elementos, consulte con su farmacéutico.

Figura B

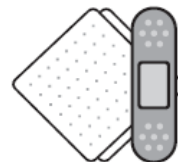
Toallitas impregnadas en alcohol



Recipiente para objetos cortopunzantes

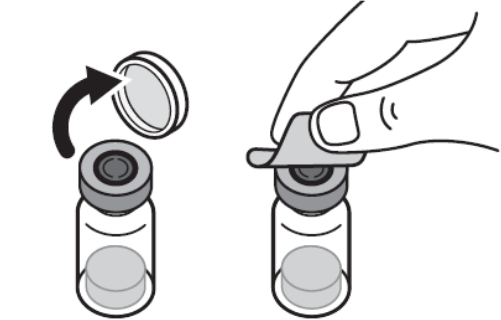
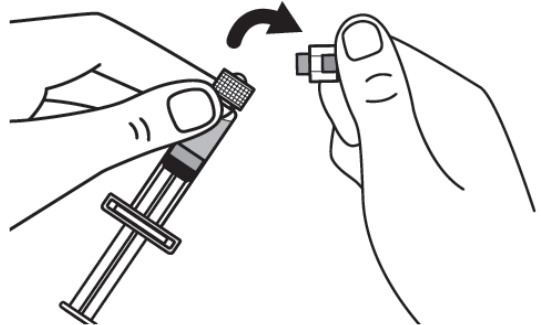
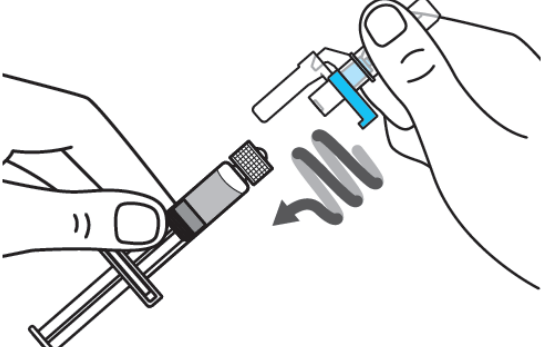
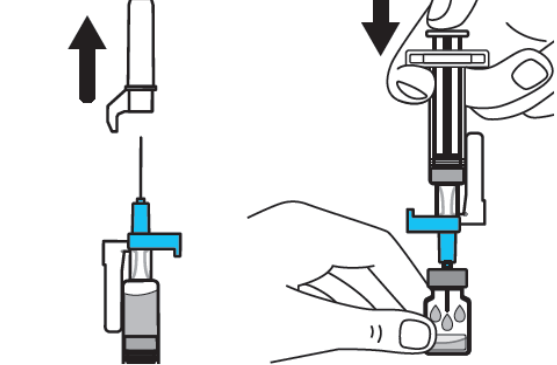


Gasa o apósitos



PREPARACIÓN PARA LA INYECCIÓN

Antes de empezar, asegúrese de que la superficie de trabajo está limpia y que se ha lavado las manos.

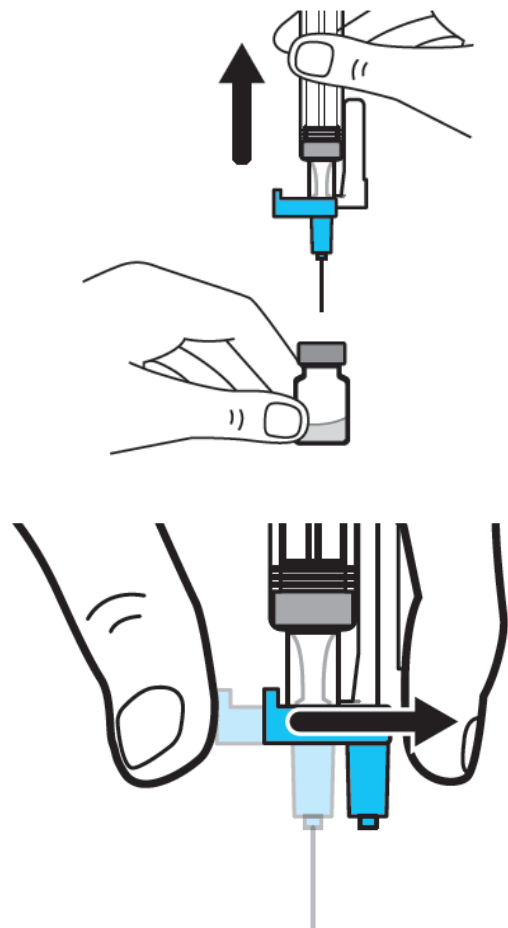
<p>Paso 1: Sobre una superficie limpia y plana, retire la cápsula de cierre del vial y limpie la parte superior con una toallita con alcohol.</p> <p>No toque el tapón del vial con los dedos después de limpiarlo con la toallita con alcohol.</p>	
<p>Paso 2: Incline suavemente la jeringa de disolvente para desprender la tapa.</p>	
<p>Paso 3: Enrosque la aguja de disolvente en la jeringa de disolvente hasta que ya no sea posible.</p>	
<p>Paso 4: Quite la tapa de la aguja e introduzca la aguja en el vial por la parte del medio del tapón. Empuje lentamente el émbolo de la jeringa para inyectar todo el líquido.</p> <p>Tenga cuidado de no empujar la pestaña azul hasta el paso 5.</p>	

Paso 5: Retire la aguja del vial y, a continuación, presione la pestaña azul para que la aguja se retraiga. Deseche la aguja y la jeringa en un envase para objetos cortopunzantes.

Ver el paso 19 y “Cómo desechar (eliminar) Voxzogo”.

No use la jeringa de disolvente para aplicar la inyección.

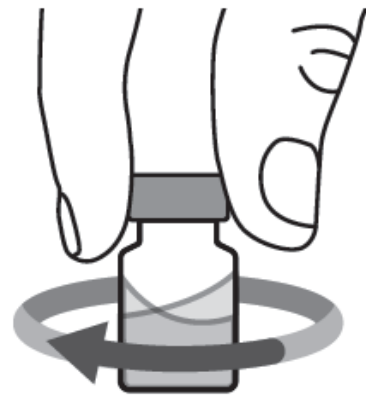
⚠ ATENCIÓN: Tenga cuidado de no tocar la punta de la aguja.



Paso 6: Agite suavemente el vial con un movimiento circular hasta que el polvo se haya disuelto completamente y la solución esté transparente.

No agite el vial.

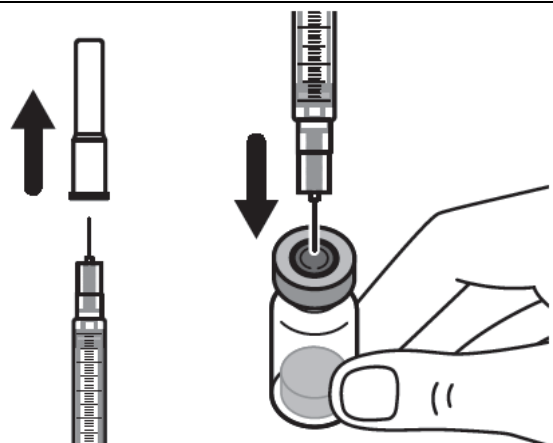
Asegúrese de que el medicamento tiene un color de transparente a amarillo y que no está turbio ni tiene partículas.



Paso 7: Quite la tapa de la aguja de la jeringa para inyectables e introduzca la aguja en el vial en línea recta por la parte del medio del tapón.

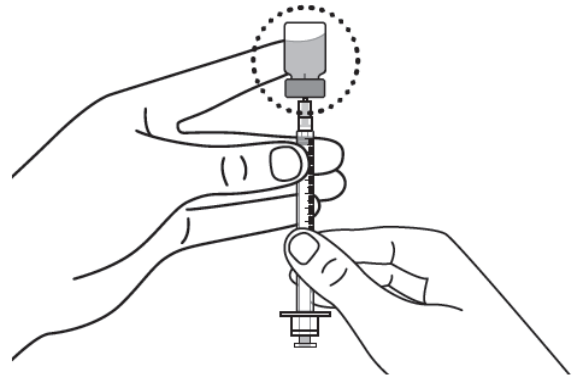
Tenga cuidado de no doblar la aguja.

⚠ ATENCIÓN: No vuelva a colocar la tapa sobre la aguja.



Paso 8: Sostenga con cuidado el vial y la jeringa e invierta el vial con la aguja aún insertada. El vial debe quedar en la parte superior.

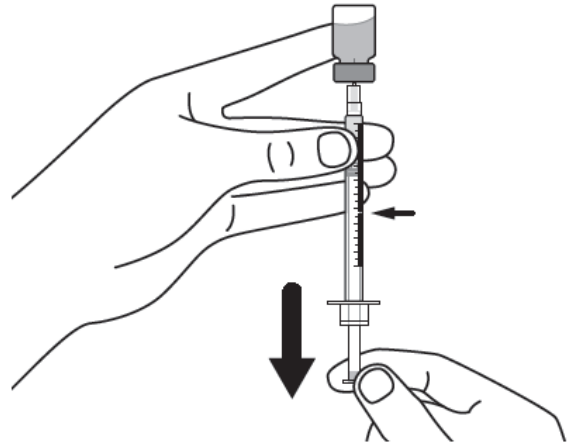
Tenga cuidado de no doblar la aguja.



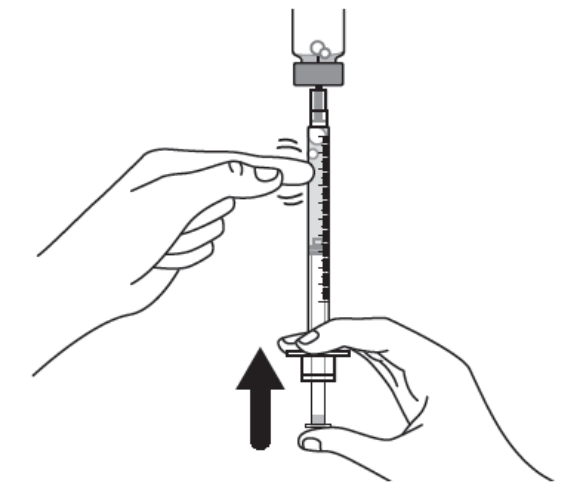
Paso 9: Mantenga la punta de la aguja en el medicamento y, lentamente, tire del émbolo hacia atrás para extraer la dosis prescrita en la jeringa.

Compruebe en la etiqueta de prescripción la cantidad que se debe extraer.

⚠ ATENCIÓN: Extraiga la dosis prescrita.



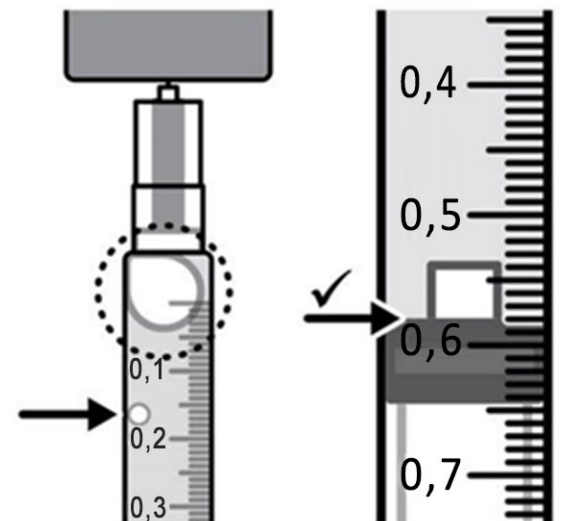
Paso 10: Golpee suavemente la jeringa con un dedo para eliminar las burbujas de aire grandes. A continuación, empuje **lentamente** las burbujas de vuelta al vial.



Paso 11: Repita los pasos 9 y 10 hasta que tenga la dosis prescrita correcta en la jeringa y no haya burbujas grandes.

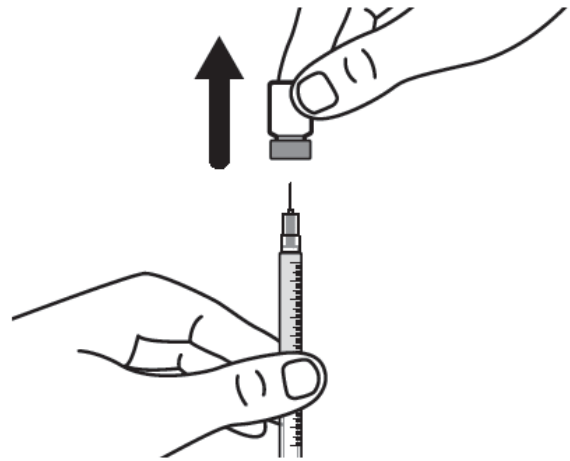
Asegúrese de que la dosis en la jeringa coincide con la dosis prescrita. Mida desde la base del émbolo, como se muestra en la figura.

⚠ ATENCIÓN: Elimine las burbujas grandes. Se acepta que haya 1 o 2 burbujas pequeñas.



Paso 12: Asegúrese de que tiene la dosis prescrita en la jeringa y, a continuación, retire el vial y prepárese para administrar la dosis.

⚠ ATENCIÓN: Antes de retirar el vial, compruebe que la cantidad coincide con la dosis prescrita.



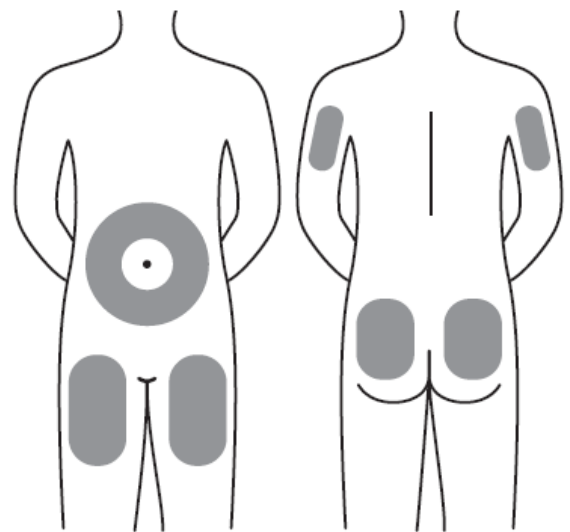
ELECCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA ZONA DE INYECCIÓN

Paso 13: Voxzogo se debe inyectar en la capa de grasa debajo de la piel (capa subcutánea) únicamente.

- No lo inyecte a través de la ropa.
- No lo inyecte en la misma zona dos veces seguidas.
- No lo inyecte en piel dolorida, amoratada, roja, dura o con cicatrices.

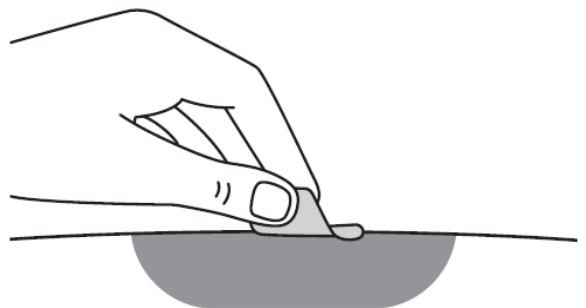
Se recomienda utilizar las siguientes zonas para las inyecciones:

- **cara posterior de la parte superior de los brazos o**
- **muslos o**
- **abdomen** (a 5 centímetros del ombligo) o
- **nalgas**

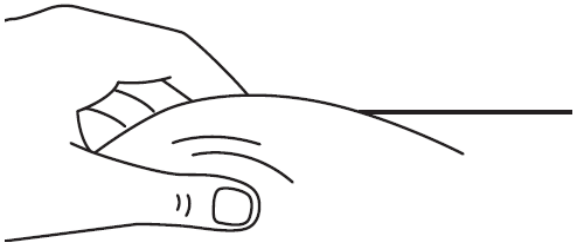
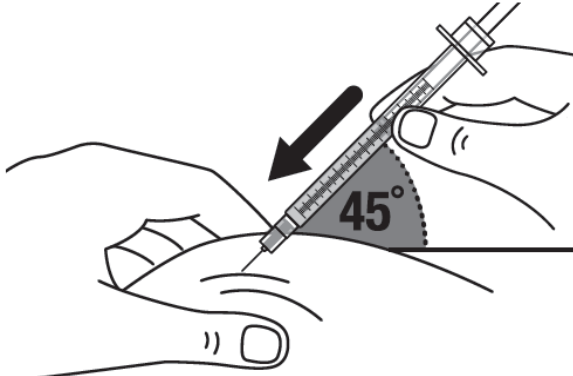
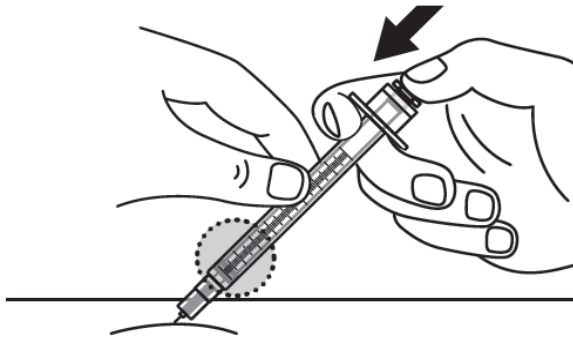
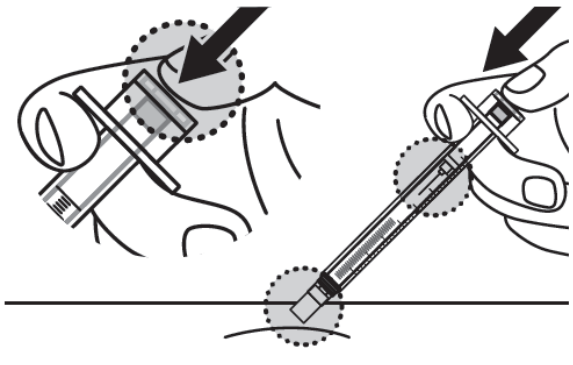


Paso 14: Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol y deje que la piel se seque al aire.

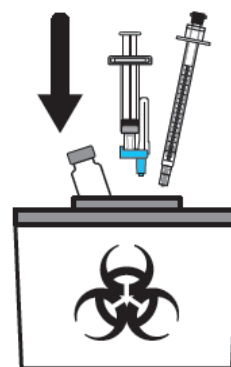
No vuelva a tocar la zona antes de administrar la inyección.



ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN DE VOXZOGO

<p>Paso 15: Después de limpiar la zona con una toallita con alcohol, pellizque la piel hacia arriba en torno a la zona elegida para la inyección.</p>	
<p>Paso 16: Introduzca rápidamente toda la aguja en la piel en un ángulo de 45 grados.</p>	
<p>Paso 17: Deje de pellizcar y, lentamente, empuje el émbolo de la jeringa hasta el final. Inyecte la dosis completa.</p>	
<p>Paso 18: Continúe presionando el émbolo hasta que la aguja se retraiga en la jeringa.</p>	

Paso 19: Deseche el vial, las jeringas y las agujas utilizadas en un envase para objetos cortopunzantes. Ver “Cómo desechar (eliminar) Voxzogo” para obtener más información.



Después de inyectar Voxzogo

- Compruebe la zona de inyección. Si observa una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección, presione suavemente con una gasa durante algunos segundos o aplique un apósito.
- **No** frote la zona de inyección.
- Esté atento a señales de presión arterial baja, como mareo, cansancio o sensación de enfermedad. Si tiene estos síntomas, llame a su médico o profesional sanitario y, a continuación, recuéstese sobre la espalda y coloque almohadones debajo de las piernas para mantenerlas elevadas.

Cómo eliminar (desechar) Voxzogo

Coloque los viales, las agujas y las jeringas usadas o caducadas en un envase para objetos cortopunzantes inmediatamente después de usarlos.

Si no tiene un recipiente para objetos cortopunzantes, puede usar un recipiente doméstico que:

- esté hecho de plástico resistente;
- pueda cerrarse con una tapa ajustada y resistente a los pinchazos que impida que los elementos cortopunzantes se salgan;
- se mantenga en posición vertical y estable durante el uso;
- sea resistente a las fugas y
- esté debidamente etiquetado para advertir que contiene desechos peligrosos.

Cuando el recipiente que utiliza para desechar los objetos cortopunzantes esté casi lleno, debe seguir las directrices locales para eliminarlo de forma adecuada.

Los medicamentos, viales, agujas sueltas y jeringas no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Instrucciones de uso de la jeringa graduada en unidades (U)

Las agujas de disolvente y jeringas de administración incluidas en este envase son componentes nuevos y marcados con “Units” (U) para medir la dosis recomendada. Su médico le indicará la dosis recomendada a administrar según su intervalo de peso.

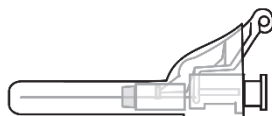
Elementos suministrados para inyectar Voxzogo (ver figura A)

Figura A

Vial de Voxzogo

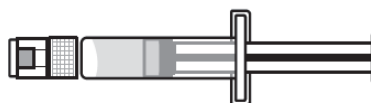


Aguja de disolvente

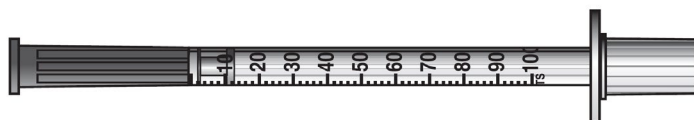


Jeringa de disolvente

(contiene agua para preparaciones inyectables para la reconstitución de Voxzogo)



Jeringa para inyectables



Su dosis se puede suministrar mediante la jeringa para inyectables en la figura A. Las mediciones para esta jeringa son equivalentes a ml como sigue: 0,1 ml = 10 unidades.

Elementos necesarios pero *no* suministrados en el envase (ver figura B)

Si no tiene estos elementos, consulte con su farmacéutico.

Figura B

Toallitas impregnadas en alcohol



Recipiente para objetos cortopunzantes

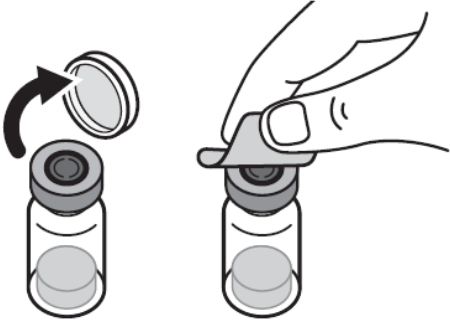
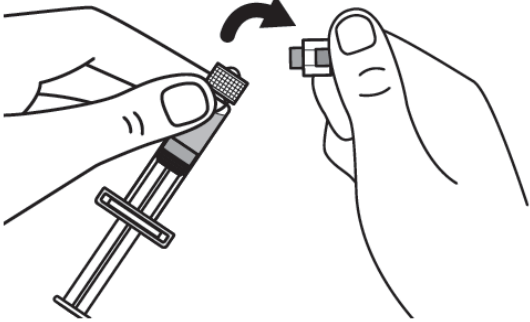
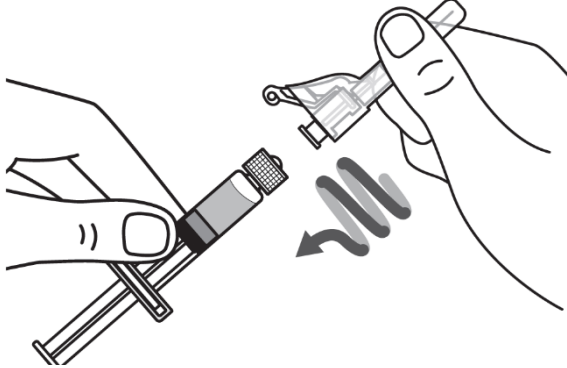
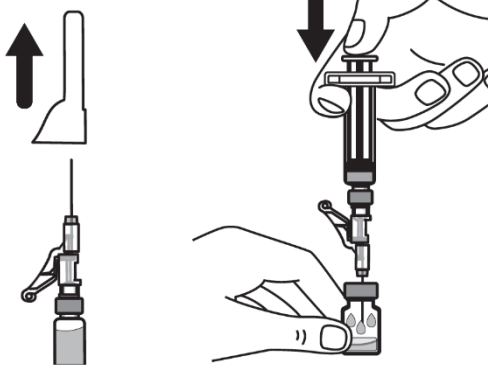


Gasa o apósitos



PREPARACIÓN PARA LA INYECCIÓN

Antes de empezar, asegúrese de que la superficie de trabajo está limpia y que se ha lavado las manos.

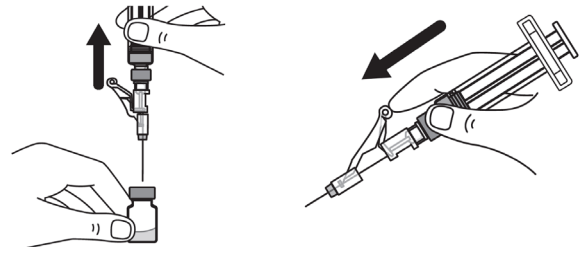
<p>Paso 1: Sobre una superficie limpia y plana, retire la cápsula de cierre del vial y limpie la parte superior con una toallita con alcohol.</p> <p>No toque el tapón del vial con los dedos después de limpiarlo con la toallita con alcohol.</p>	
<p>Paso 2: Incline suavemente la jeringa de disolvente para desprender la tapa.</p>	
<p>Paso 3: Enrosque la aguja de disolvente en la jeringa de disolvente hasta que ya no sea posible.</p>	
<p>Paso 4: Quite la tapa de la aguja e introduzca la aguja en el vial por la parte del medio del tapón. Empuje lentamente el émbolo de la jeringa para inyectar todo el líquido.</p>	

Paso 5: Retire la aguja del vial. Deseche la aguja y la jeringa en un envase para objetos cortopunzantes.

Ver el paso 18 y “Cómo desechar (eliminar) Voxzogo”.

No use la jeringa de disolvente para aplicar la inyección.

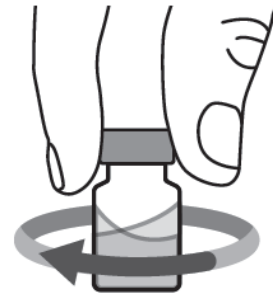
⚠ ATENCIÓN: Tenga cuidado de no tocar la punta de la aguja.



Paso 6: Agite suavemente el vial con un movimiento circular hasta que el polvo se haya disuelto completamente y la solución esté transparente.

No agite el vial.

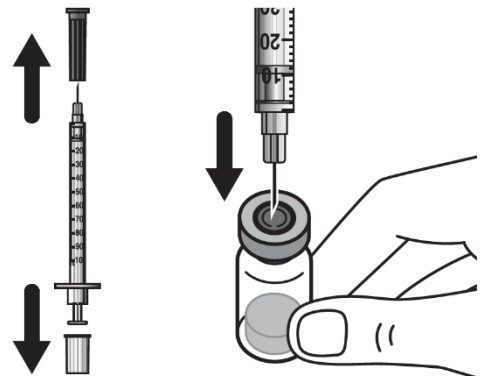
Asegúrese de que el medicamento tiene un color de transparente a amarillo y que no está turbio ni tiene partículas.



Paso 7: Quite la tapa de la aguja de la jeringa para inyectables e introduzca la aguja en el vial en línea recta por la parte del medio del tapón.

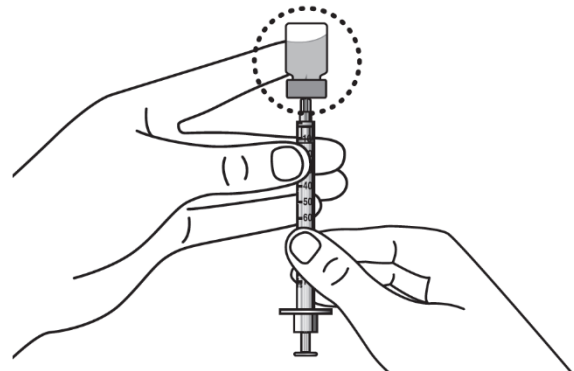
Tenga cuidado de no doblar la aguja.

⚠ ATENCIÓN: No vuelva a colocar la tapa sobre la aguja.



Paso 8: Sostenga con cuidado el vial y la jeringa e invierta el vial con la aguja aún insertada. El vial debe quedar en la parte superior.

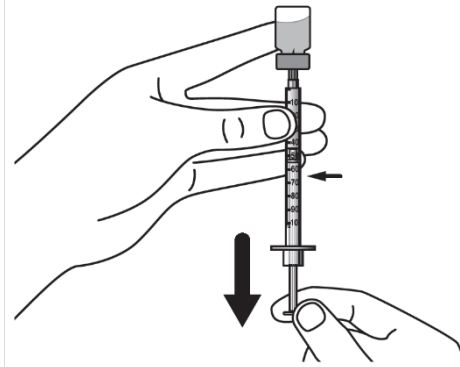
Tenga cuidado de no doblar la aguja.



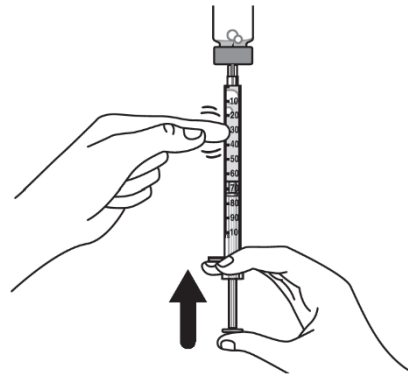
Paso 9: Mantenga la punta de la aguja en el medicamento y, lentamente, tire del émbolo hacia atrás para extraer la dosis prescrita en la jeringa.

Compruebe en la etiqueta de prescripción la cantidad que se debe extraer.

⚠ ATENCIÓN: Verifique la jeringa suministrada en el envase y extraiga la dosis prescrita.



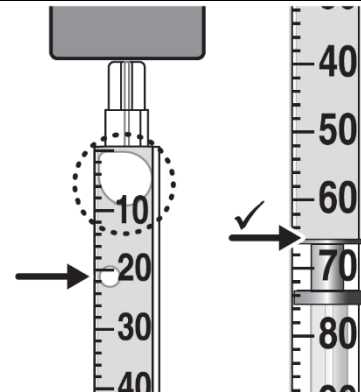
Paso 10: Golpee suavemente la jeringa con un dedo para eliminar las burbujas de aire grandes. A continuación, empuje **lentamente** las burbujas de vuelta al vial.



Paso 11: Repita los pasos 9 y 10 hasta que tenga la dosis prescrita correcta en la jeringa y no haya burbujas grandes.

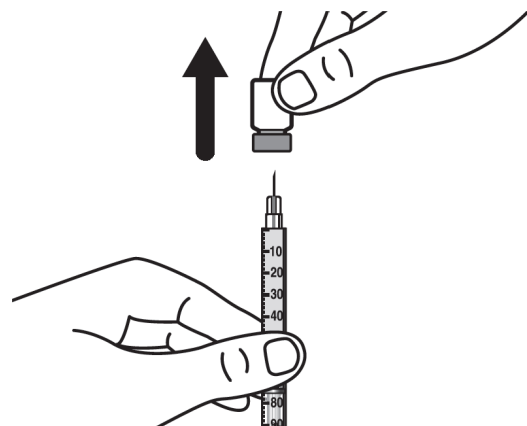
Asegúrese de que la dosis en la jeringa coincide con la dosis prescrita. Mida desde la base del émbolo, como se muestra en la figura.

⚠ ATENCIÓN: Elimine las burbujas grandes. Se acepta que haya 1 o 2 burbujas pequeñas.

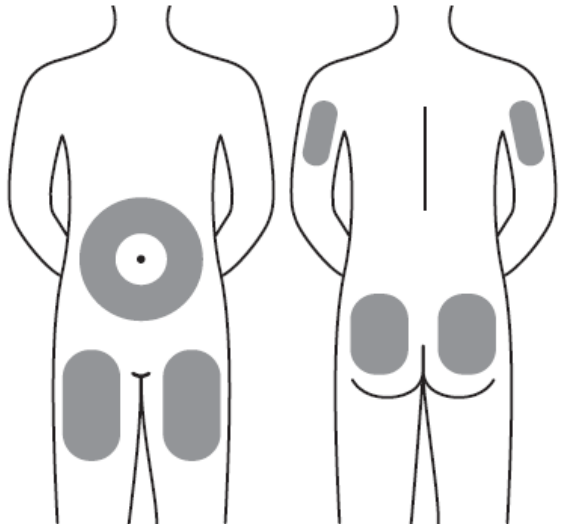
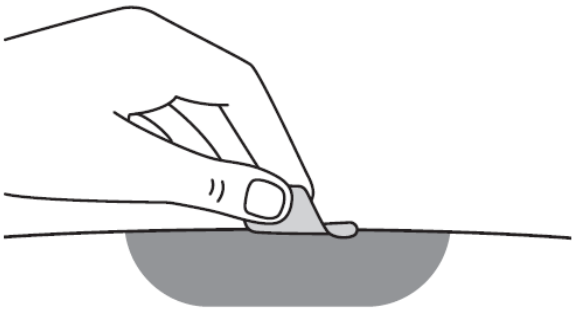


Paso 12: Asegúrese de que tiene la dosis prescrita en la jeringa y, a continuación, retire el vial y prepárese para administrar la dosis.

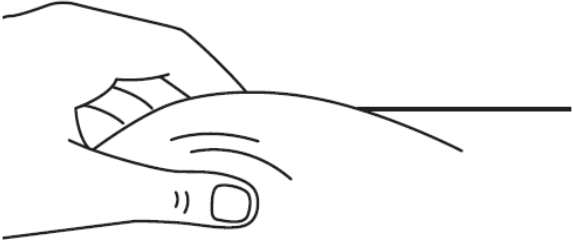
⚠ ATENCIÓN: Antes de retirar el vial, compruebe que la cantidad coincide con la dosis prescrita.

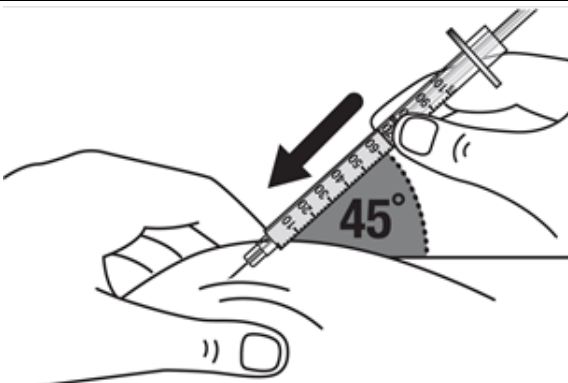
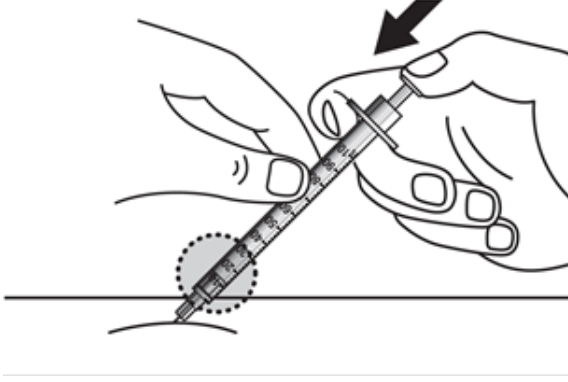
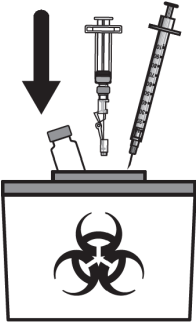


ELECCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA ZONA DE INYECCIÓN

<p>Paso 13: Voxzogo se debe inyectar en la capa de grasa debajo de la piel (capa subcutánea) únicamente.</p> <ul style="list-style-type: none">• No lo inyecte a través de la ropa.• No lo inyecte en la misma zona dos veces seguidas.• No lo inyecte en piel dolorida, amoratada, roja, dura o con cicatrices.	<p>Se recomienda utilizar las siguientes zonas para las inyecciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• cara posterior de la parte superior de los brazos o• muslos o• abdomen (a 5 centímetros del ombligo) o• nalgas 
<p>Paso 14: Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol y deje que la piel se seque al aire.</p> <p>No vuelva a tocar la zona antes de administrar la inyección.</p>	

ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN DE VOXZOGO

<p>Paso 15: Después de limpiar la zona con una toallita con alcohol, pellizque la piel hacia arriba en torno a la zona elegida para la inyección.</p>	
--	--

<p>Paso 16: Introduzca rápidamente toda la aguja en la piel en un ángulo de 45 grados.</p>	
<p>Paso 17: Deje de pellizcar y, lentamente, empuje el émbolo de la jeringa hasta el final. Inyecte la dosis completa.</p>	
<p>Paso 18: Deseche el vial, las jeringas y las agujas utilizadas en un envase para objetos cortopunzantes. Ver “Cómo desechar (eliminar) Voxzogo” para obtener más información.</p>	

Después de inyectar Voxzogo

- Compruebe la zona de inyección. Si observa una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección, presione suavemente con una gasa durante algunos segundos o aplique un apósito.
- **No** frote la zona de inyección.
- Esté atento a señales de presión arterial baja, como mareo, cansancio o sensación de enfermedad. Si tiene estos síntomas, llame a su médico o profesional sanitario y, a continuación, recuéstese sobre la espalda y coloque almohadones debajo de las piernas para mantenerlas elevadas.

Cómo eliminar (desechar) Voxzogo

Coloque los viales, las agujas y las jeringas usadas o caducadas en un envase para objetos cortopunzantes inmediatamente después de usarlos.

Si no tiene un recipiente para objetos cortopunzantes, puede usar un recipiente doméstico que:

- esté hecho de plástico resistente;
- pueda cerrarse con una tapa ajustada y resistente a los pinchazos que impida que los elementos cortopunzantes se salgan;
- se mantenga en posición vertical y estable durante el uso;
- sea resistente a las fugas y
- esté debidamente etiquetado para advertir que contiene desechos peligrosos.

Cuando el recipiente que utiliza para desechar los objetos cortopunzantes esté casi lleno, debe seguir las directrices locales para eliminarlo de forma adecuada.

Los medicamentos, viales, agujas sueltas y jeringas no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para vosoritida, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de hipertricosis de ensayos clínicos e informes espontáneos, incluidos casos con una relación temporal cercana y sin una explicación alternativa, aunque no hay datos sobre un mecanismo biológico, el PRAC considera que una relación causal entre vosoritida y la hipertricosis es cuando menos razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen vosoritida se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para vosoritida, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) vosoritida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.