

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voxzogo 0,4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Voxzogo 0,56 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Voxzogo 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Voxzogo 0,4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,4 mg Vosoritid*.
Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,4 mg Vosoritid in 0,5 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,56 mg Vosoritid*.
Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,56 mg Vosoritid in 0,7 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 1,2 mg Vosoritid*.
Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 1,2 mg Vosoritid in 0,6 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 2 mg/ml.

* durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli*-Zellen hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis gelb und das Lösungsmittel ist durchsichtig und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab dem 2. Lebensjahr angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vosoritid muss von einem Arzt begonnen und geleitet werden, der angemessen im Management solcher Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien qualifiziert ist.

Dosierung

Es ist wichtig, die Behandlung bei Kindern so früh wie möglich zu beginnen.

Die zu verabreichende Menge von Vosoritid bei der empfohlenen Dosis hängt vom Körpergewicht des Patienten und der Vosoritid-Konzentration ab (siehe Tabelle 1). Die übliche Dosis beträgt 15 µg/kg Körpergewicht. Aus praktischen Gründen und zur Berücksichtigung gewichtsbedingter Veränderungen der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2) werden folgende Dosierungen empfohlen.

Tabelle 1: Volumina der Einzeldosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Körpergewicht (kg)	Vosoritid 0,4 mg Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke): 0,5 ml Konzentration: 0,8 mg/ml	Vosoritid 0,56 mg Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke): 0,7 ml Konzentration: 0,8 mg/ml	Vosoritid 1,2 mg Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke): 0,6 ml Konzentration: 2 mg/ml
	Tägliches Injektionsvolumen (ml)		
10–11	0,30 ml		
12–16		0,35 ml	
17–21		0,40 ml	
22–32		0,50 ml	
33–43			0,25 ml
44–59			0,30 ml
60–89			0,35 ml
≥ 90			0,40 ml

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte beendet werden, sobald bestätigt ist, dass kein weiteres Wachstumspotenzial mehr besteht. Dies zeigt sich durch eine Wachstumsgeschwindigkeit von < 1,5 cm/Jahr und dem Schließen der Epiphysen.

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis Vosoritid ausgelassen wird, kann sie innerhalb von 12 Stunden verabreicht werden. Wenn mehr als 12 Stunden seit dem ursprünglich geplanten Dosiszeitpunkt vergangen sind, darf die ausgelassene Dosis NICHT mehr verabreicht werden. Die Patienten bzw. die betreuenden Personen sollten darauf hingewiesen werden, mit der nächsten geplanten Dosis erst am Folgetag fortzufahren.

Überwachung des Wachstums

Die Patienten müssen regelmäßig alle 3 bis 6 Monate überwacht und untersucht werden, um das Körpergewicht, das Wachstum und die körperliche Entwicklung zu überprüfen. Die Dosis muss an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Besondere Personengruppen

Patienten mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Kindern unter 2 Jahren ist noch nicht ausreichend bekannt. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann derzeit nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Voxzogo ist für die einmalige subkutane Verabreichung bestimmt. Die Verabreichung dieses Arzneimittels muss innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.

Vor der Injektion muss eine medizinische Fachkraft:

- Pflegepersonen in die Zubereitung und die subkutane Injektion dieses Arzneimittels einweisen.
- Pflegepersonen und Patienten darin schulen, die Anzeichen und Symptome eines verminderten Blutdrucks zu erkennen.
- Pflegepersonen und Patienten informieren, was bei einer symptomatischen Blutdrucksenkung zu tun ist.

Patienten und Pflegepersonen sollten angewiesen werden, die Stellen für die subkutanen Injektionen regelmäßig zu wechseln. Zu den empfohlenen Injektionsstellen am Körper gehören der zentrale Bereich auf der Vorderseite der Oberschenkel, der untere Teil des Bauchs mit Ausnahme von einem Bereich von 5 cm direkt um den Bauchnabel, der obere Teil des Gesäßes und die Rückseite der Oberarme. Dieselbe Injektionsstelle sollte nicht zwei Tage nacheinander verwendet werden. Voxzogo darf nicht an Stellen injiziert werden, die gerötet, geschwollen oder verhärtet sind.

Die Patienten sollten zum Injektionszeitpunkt ausreichend getrunken haben. Es wird empfohlen, dass Patienten etwa 30 Minuten vor der Injektion einen kleinen Imbiss zu sich nehmen und ein Glas Flüssigkeit (z. B. Wasser, Milch oder Saft) trinken. So wird die Wahrscheinlichkeit verringert, dass Anzeichen und Symptome einer möglichen Blutdrucksenkung (Schwindelgefühl, Ermüdung und/oder Übelkeit) auftreten (siehe Abschnitt 4.4, Auswirkungen auf den Blutdruck).

Falls möglich, sollte dieses Arzneimittel jeden Tag etwa zur selben Zeit injiziert werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Auswirkungen auf den Blutdruck

Patienten mit einer signifikanten Herz- oder Gefäßerkrankung und Patienten, die Antihypertensiva verwenden, wurden von der Teilnahme an klinischen Studien vor der Markteinführung ausgeschlossen.

Um das Risiko einer möglichen Blutdrucksenkung und der damit assoziierten Symptome (Schwindelgefühl, Ermüdung und/oder Übelkeit) zu verringern, sollten Patienten zum Injektionszeitpunkt ausreichend getrunken haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Volumeneinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden *In-vitro*-Studien zur Induktion oder Inhibition von Cytochrom P450 (CYP) sowie *In-vitro*-Studien zur Inhibition von Transportersystemen durchgeführt. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass es unwahrscheinlich ist, dass Vosoritid zu CYP- oder Transporter-bedingten Arzneimittelwechselwirkungen führt, wenn das Arzneimittel gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird.

Es wurden keine weiteren Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei Vosoritid um ein rekombinantes menschliches Protein handelt, ist es unwahrscheinlich, dass bei Vosoritid Arzneimittelwechselwirkungen auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vosoritid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Vosoritid während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Vosoritid in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vosoritid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In nicht klinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Voxzogo hat einen mäßigen Einfluss auf das Auto- bzw. Fahrradfahren und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vosoritid kann zu einem vorübergehenden Abfall des Blutdrucks führen, der in der Regel leicht ist. Jedoch wurden Synkope, Präsynkope, Schwindelgefühl sowie andere Anzeichen und Symptome eines verminderten Blutdrucks als Nebenwirkungen bei Voxzogo berichtet. Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte berücksichtigt werden und ggf. sollte den Patienten geraten werden, nach der Injektion mindestens 60 Minuten lang nicht Auto bzw. Fahrrad zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Vosoritid waren Reaktionen an der Injektionsstelle (85 %), Erbrechen (27 %) und ein verminderter Blutdruck (13 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die bei mit Vosoritid behandelten Patienten auftraten.

Nebenwirkungen werden nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Voxzogo behandelt wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope
		Präsynkope
		Schwindelgefühl
Gefäßerkrankungen	Hypotonie ^a	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ^b	Ermüdung
Untersuchungen		Erhöhte alkalische Phosphatase

^a. Hypotonie umfasst sowohl asymptomatische als auch symptomatische Nebenwirkungen.

^b. Zu Reaktionen an der Injektionsstelle gehören die bevorzugten Begriffe Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle und Verhärtung an der Injektionsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie

In der ACH-Studie 111-301 berichteten 13 % der mit Vosoritid behandelten Patienten eine Blutdrucksenkung, die vorübergehend war und ohne Eingreifen wieder verschwand. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Reaktion nach der Injektion betrug 31 (18 bis 120) Minuten, mit Abklingen innerhalb von 31 (5 bis 90) Minuten. Die berichteten Ereignisse traten hauptsächlich während der Phasen häufiger Überwachung der Vitalzeichen bei klinischen Besuchen nach der Verabreichung in einer 52-wöchigen Behandlungsphase auf. Bei 2 % der Patienten trat eine symptomatische Episode mit Schwindelgefühl und Erbrechen auf.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 85 % der mit Vosoritid behandelten Patienten im Vergleich zu 82 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten und bei denen Reaktionen an der Injektionsstelle auftraten, berichteten im Median von 76 Ereignissen, im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten, die im Median von 7,5 Ereignissen in der 52-wöchigen Behandlungsphase berichteten. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle (bei mindestens 10 % der mit Vosoritid behandelten Patienten) waren eine Reaktion an der Injektionsstelle (73 %), Erythem (68 %), Schwellung (38 %) und Urtikaria (13 %) an der Injektionsstelle. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle waren vom Schweregrad 1 (leicht), mit Ausnahme von 5 Ereignissen bei zwei Patienten, die als Grad 2 (mäßig) eingestuft wurden. Zu den

berichteten Ereignissen von Grad 2 gehörten zwei von zwei Patienten berichtete Ereignisse von Urtikaria an der Injektionsstelle und ein Ereignis von Bläschen an der Injektionsstelle.

Immunogenität

Von den 131 Patienten mit Achondroplasie, die mit 15 µg/kg/Tag Vosoritid behandelt wurden und bei denen das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) für bis zu 240 Wochen ausgewertet werden konnte, wurde bei 35 % der Patienten ADA festgestellt. Der früheste Zeitpunkt einer ADA-Entwicklung war Tag 85. Alle ADA-positiven Patienten hatten ein negatives Testergebnis für Anti-Vosoritid neutralisierende Antikörper. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Anzahl, Dauer oder Schweregrad der Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen an der Injektionsstelle und einem positiven ADA-Testergebnis oder dem mittleren ADA-Titer. Es gab keine Verbindung zwischen ADA-Positivität oder dem mittleren ADA-Titer und der Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) ab Baseline oder dem Z-Score für Größe in Monat 12. Es wurde keine Auswirkung von Serum-ADA auf die Plasma-PK-Messungen von Vosoritid festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Vosoritid in klinischen Studien mit Kindern zwischen 2 und < 5 Jahren ähnelte dem, was bei älteren Kindern beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Vosoritid-Dosen bis 30 µg/kg/Tag untersucht. Zwei Patienten erhielten das bis zu Dreifache der empfohlenen täglichen Dosis von 15 µg/kg/Tag bis zu 5 Wochen lang. Es wurden keine Anzeichen, Symptome oder Nebenwirkungen beobachtet, die auf die höhere Dosis als die bestimmungsgemäße zurückzuführen waren.

Falls ein Patient eine größere Menge als vorgesehen anwendet, sollte er sich an seinen Arzt wenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und Mineralisierung, ATC-Code: M05BX07

Wirkmechanismus

Vosoritid ist ein modifiziertes natriuretisches Peptid vom Typ C (CNP). Bei Patienten mit Achondroplasie wird das endochondrale Knochenwachstum aufgrund einer Gain-of-Function-Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (*FGFR3*) negativ reguliert. Die Bindung von Vosoritid an den Rezeptor B für natriuretische Peptide (NPR-B) antagonisiert die nachgeschaltete *FGFR3*-Signalisierung durch Hemmung der extrazellulären signalregulierten Kinasen 1 und 2 (ERK1/2) im MAP-Kinase-Signalweg (MAPK) auf der Ebene des Serin/Threonin-Kinase Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma (RAF-1). Infolgedessen wirkt Vosoritid, wie CNP, als positiver Regulator des endochondralen Knochenwachstums, da es die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten fördert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Expositionsabhängige (AUC und C_{\max}) Anstiege der Konzentrationen von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP, einem Biomarker für die NPR-B-Aktivität) im Urin und Kollagen X (CXM, einem Biomarker für endochondrale Ossifikation) im Serum ab Baseline wurden im Rahmen der Vosoritid-Behandlung beobachtet. Der Anstieg bei den cGMP-Konzentrationen im Urin im Vergleich zu den Baseline-Werten vor Dosierung ereignete sich in den ersten vier Stunden nach der Verabreichung der Dosis. Die mittlere CXM-Konzentration im Serum stieg von Baseline bis Tag 29 bei einer täglichen Verabreichung dieses Arzneimittels. Diese Wirkung blieb über die 24 Behandlungsmonate hinaus bestehen.

Die Aktivität von Vosoritid, gemessen durch cGMP im Urin, lag etwa beim Sättigungswert. Gleichzeitig wurde der maximale Anstieg der Wachstumsfugenaktivität, angezeigt durch CXM, bei einer einmal täglich subkutan verabreichten Dosis von 15 µg/kg erreicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid bei Patienten mit Achondroplasie mit bestätigter *FGFR3*-Mutation wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 52-wöchigen Studie (ACH-Studie 111-301) beurteilt. In der ACH-Studie 111-301 wurden Patienten in zwei Gruppen, entweder Vosoritid (n = 60) oder Placebo (n = 61), randomisiert. Die Vosoritid-Dosis von 15 µg/kg wurde einmal täglich subkutan verabreicht. Vor der Randomisierung nahmen alle Patienten mindestens 6 Monate lang an einer Beobachtungsstudie (ACH-Studie 111-901) für pädiatrische Patienten mit Achondroplasie teil. Hierbei wurden die Stehhöhe bei Baseline und andere Wachstumsuntersuchungen vor der Behandlung erfasst. Patienten, die sich in den 18 Monaten zuvor beinverlängernden Operationen unterzogen hatten oder eine beinverlängernde Operation während der Studienphase planten, wurden ausgeschlossen. Die Studie umfasste eine 52-wöchige, placebokontrollierte Behandlungsphase, gefolgt von einer offenen Verlängerungsstudie, bei der alle Patienten Vosoritid erhielten. Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit war die Veränderung von AGV in Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert im Vergleich zu Placebo.

Patienten mit Achondroplasie wurden auch in einer offenen Dosisescalationsstudie und in einer Langzeit-Verlängerungsstudie (ACH-Studie 111-205) mit 15 µg/kg/Tag Vosoritid behandelt. Patientendaten aus Beobachtungsstudien wurden erfasst, um den natürlichen Verlauf der Achondroplasie zu charakterisieren. Daten zur Größe von unbehandelten Patienten mit Achondroplasie in derselben Altersklasse wie in den klinischen Studien wurden als historische Kontrollgröße eingesetzt, um die Auswirkung auf die Größe nach einer bis zu 5 Jahre dauernden Vosoritid-Behandlung zu beurteilen.

Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Demographische Daten und Charakteristika der Patienten in der ACH-Studie 111-301 und ACH-Studie 111-205

Parameter	ACH-Studie 111-301		ACH-Studie 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/Tag Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/Tag Voxzogo (N = 10)
Alter an Tag 1 (in Jahren)			
Mittelwert (SA)	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
Alter an Tag 1, n (%) ^a			
≥ 5 bis < 8 Jahre	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 bis < 11 Jahre	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 bis < 15 Jahre	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tanner-Stadium b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Geschlecht, n (%) ^a			
Männlich	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Weiblich	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SA)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
min., max.	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

max. = Maximum; min. = Minimum; SA = Standardabweichung.

^a Die Prozentsätze wurden mithilfe der Gesamtzahl der Patienten des vollständigen Analysesatzes (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet

^b Analyse von 10 der 35 Patienten, die nur 15 µg/kg/Tag in einer offenen Dosisesskalationsstudie erhielten und die Behandlung in der Langzeit-Verlängerungsstudie ACH 111-205 fortsetzten

In der ACH-Studie 111-301 wurden Verbesserungen von AGV und Z-Score der Größe gegenüber dem Baseline-Wert bei mit 15 µg/kg/Tag Voxzogo behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet. Ergebnisse für die Wirksamkeit sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Ergebnisse der placebokontrollierten klinischen Studie

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg täglich (N = 60 ^c)			Voxzogo vs. Placebo
	Baseline	Woche 52	Veränderung	Baseline	Woche 52	Veränderung	KQ-Mittel der Veränderung (95 % KI)
Annualisierte Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)							
Mittelwert ± SA	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
Z-Score der Größe							

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg täglich (N = 60 ^c)			Voxzogo vs. Placebo
	Baseline	Woche 52	Veränderung	Baseline	Woche 52	Veränderung	KQ-Mittel der Veränderung (95 % KI)
Mittelwert ± SA	-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

AGV = annualisierte Wachstumsgeschwindigkeit; 95 % KI = 95-%-Konfidenzintervall; KQ = kleinste Quadrate; SA = Standardabweichung.

^a Die Differenz beträgt 15 µg/kg Voxzogo minus Placebo.

^b Zweiseitiger P-Wert.

^c Zwei Patienten in der Voxzogo-Gruppe brachen die Studie vor Woche 52 ab. Die Werte für diese 2 Patienten wurden für diese Analyse imputiert (abgeleitet).

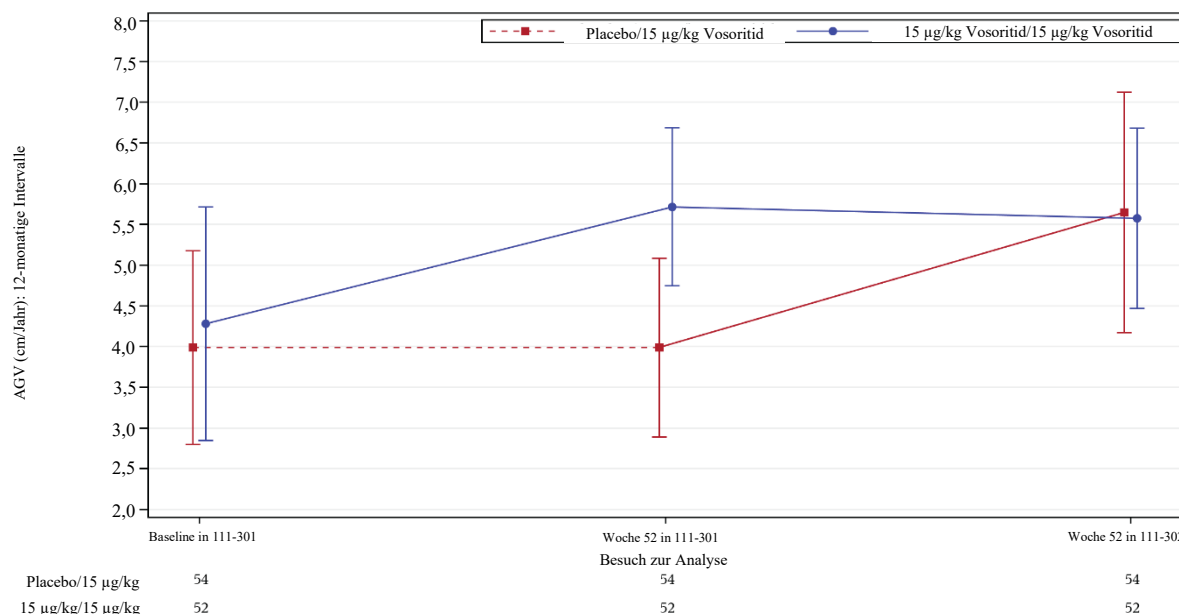
KQ-Mittel geschätzt mithilfe des ANCOVA-Modells (Kovarianzanalyse), bereinigt um die Baseline-Unterschiede zwischen den zwei Armen.

Der Nutzen einer AGV-Verbesserung zugunsten Voxzogo war über alle vordefinierten Untergruppen, die analysiert wurden, einschließlich Geschlecht, Altersgruppe, Tanner-Stadium, Z-Score der Größe bei Baseline und Baseline-AGV, konsistent. In der Untergruppe männlicher Patienten mit Tanner-Stadium > I ergab die Punktschätzung des Behandlungseffekts einen Vorteil zugunsten Vosoritid. Allerdings waren nur 8 Teilnehmer in dieser Untergruppe (3 bzw. 5 Teilnehmer im Vosoritid- bzw. Placebo-Arm).

Der beobachtete Anstieg des Wachstums erfolgte proportional sowohl an Wirbelsäule als auch an den unteren Extremitäten. Es gab keinen Unterschied der Knochenmineraldichte nach einer Behandlung mit Voxzogo im Vergleich zu Placebo. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel war der mittlere Anstieg des Knochenalters vergleichbar mit dem mittleren Fortschreiten des chronologischen Alters, was darauf hindeutete, dass es nicht zu einer beschleunigten Knochenalterung kam.

Abbildung 1 zeigt die Wirkung von Voxzogo über einen Zeitraum von zwei Jahren in der Voxzogo-Behandlungsgruppe sowie die Wirkung in der Placebo-Kontrollgruppe nach Erhalt täglicher subkutaner Injektionen von Voxzogo über 52 Wochen in der offenen Verlängerungsstudie. Die Verbesserungen von AGV wurden während der fortgesetzten Voxzogo-Therapie ohne Evidenz für eine Tachyphylaxie aufrechterhalten.

Abbildung 1: Mittlere (\pm SA) AGV in einem 12-monatigen Intervall im Zeitverlauf



In der Abbildung werden alle Teilnehmer der pivotalen Studie berücksichtigt, bei denen eine Größenbeurteilung in Woche 52 in der Verlängerungsstudie durchgeführt wurde. Durchgezogene Linien stellen die Behandlung mit Vosoritid 15 µg/kg dar, gestrichelte Linien das Placebo. Baseline wird definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des Wirkstoffs der Studie (d. h. Vosoritid) oder Placebo in der Studie 111-301.

Die 12-Monate-AGV bei Besuchen nach Baseline wird von den vorangehenden 12 Monaten abgeleitet. Zum Beispiel: die AGV über ein 12-monatiges Intervall in Woche 52 bei 111-302 = [(Größe beim Besuch in Woche 52 bei 111-302 - Größe beim Besuch in Woche 52 bei 111-301)/(Datum des Besuchs in Woche 52 bei 111-302 - Datum des Besuchs in Woche 52 bei 111-301)] x 365,25.

Offene Verlängerungsstudie

In der Langzeit-Verlängerungsstudie (ACH-Studie 111-205) wurden 10 Patienten durchgängig bis zu 5 Jahre lang mit 15 µg/kg/Tag Voxzogo behandelt. Die mittlere (SA) Verbesserung von AGV im Vergleich zum Baseline-Wert betrug nach 60 Monaten 1,34 (1,31) cm/Jahr.

Die Größenzunahme nach 5 Jahren Behandlung mit 15 µg/kg/Tag Voxzogo wurde mit einer historischen Kontrollgruppe vergleichbaren Alters und Geschlechts verglichen. Bei der vergleichenden Querschnittsanalyse nach 5 Jahren, bereinigt um die Unterschiede bei der Baseline-Größe, wurde gezeigt, dass es einen statistisch signifikanten mittleren (95%-KI) Größenunterschied zugunsten von Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; p=0,0002) im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit Achondroplasie gibt.

Kinder und Jugendliche < 5 Jahren

Kinder und Jugendliche zwischen ≥ 2 und < 5 Jahren

Die Verwendung in der Altersgruppe 2 bis < 5 Jahren wird von Studien an Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren und Kindern unter 5 Jahren gestützt. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile waren bei Kindern ab 5 Jahren und Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren ähnlich. In einer laufenden Studie (ACH-Studie 111-206) wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Patienten zwischen 0 und < 5 Jahren untersucht. Bis zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs am 30. Juni 2020 wurden 62 Patienten aufgenommen. Zwischendaten aus der ACH-Studie 111-206 zeigten eine positive Auswirkung auf das Wachstum von 4 Patienten zwischen ≥ 2 und < 5 Jahren, die 2 Jahre lang mit 15 µg/kg/Tag Vosoritid behandelt wurden. Es sind keine Daten für Kinder unter 2 Jahren verfügbar.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Voxzogo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für Achondroplasie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vosoritid ist ein modifiziertes rekombinantes menschliches CNP. Das Peptid-Analogon mit 39 Aminosäuren enthält die 37 C-terminalen Aminosäuren der humanen CNP53-Sequenz plus den Zusatz von 2 Aminosäuren (Pro-Gly) für eine Beständigkeit gegenüber dem Abbau durch neutrale Endopeptidase (NEP), was zu einer verlängerten Halbwertszeit im Vergleich zu endogenem CNP führt.

Die Pharmakokinetik von Vosoritid wurde bei insgesamt 58 Patienten mit Achondroplasie zwischen 5 und 18 Jahren beurteilt, die 52 Wochen lang einmal täglich eine subkutane Injektion mit 15 µg/kg Vosoritid erhielten. Die Pharmakokinetik von Vosoritid bei 18 Patienten zwischen 2 und < 5 Jahren entsprach der älterer Kinder.

Resorption

Vosoritid wurde im Schnitt (Median) nach T_{max} von 15 Minuten absorbiert. Die mittlere (\pm SA) Spitzen-Konzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt null bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC_{0-t}), die nach 52 Wochen Behandlung beobachtet wurde, war 5 800 (\pm 3 680) bzw. 290 000 (\pm 235 000) pg-min/ml. Die Bioverfügbarkeit von Vosoritid wurde nicht in klinischen Studien untersucht.

Verteilung

Das mittlere (\pm SA) scheinbare Verteilungsvolumen betrug nach 52 Behandlungswochen 2 910 (\pm 1 660) ml/kg.

Biotransformation

Es wird davon ausgegangen, dass die Metabolisierung von Vosoritid über katabole Pfade erfolgt und die Substanz in kleine Peptidfragmente und Aminosäuren zerlegt wird.

Elimination

Die mittlere (\pm SA) scheinbare Clearance betrug nach 52 Behandlungswochen 79,4 (53,0) ml/min/kg. Die mittlere (\pm SA) Halbwertszeit liegt bei 27,9 (9,9) Minuten.

Die Variabilität von Patient zu Patient (Variationskoeffizient) der scheinbaren Clearance beträgt 33,6 %.

Linearität/Nichtlinearität

Der Anstieg der Plasma-Exposition (AUC und C_{max}) mit der Dosis war höher als dosisproportional im Dosisbereich von 2,5 (das 0,17-Fache der empfohlenen Dosis) bis 30,0 µg/kg/Tag (das Doppelte der zugelassenen Dosis).

Besondere Personengruppen

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Vosoritid basierend auf Alter (0,9 bis 16 Jahre), Geschlecht, Rasse oder Ethnizität beobachtet.

Körpergewicht

Das Körpergewicht ist die einzige signifikante Kovariable für die Clearance oder das Verteilungsvolumen von Vosoritid. Clearance und Verteilungsvolumen von Vosoritid stiegen mit zunehmendem Körpergewicht bei Patienten mit Achondroplasie (9 bis 74,5 kg). Die empfohlene Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) berücksichtigt diese Abweichung und empfiehlt die Anwendung von Dosen über (bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 16 kg) oder unter (bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 44 kg) der „Standarddosis“ von 15 µg/kg, um in allen Gewichtsklassen einen ähnlichen Expositionsgrad zu erzielen.

Patienten mit Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion wurden nicht untersucht. Basierend auf dem Eliminationsmechanismus wird erwartet, dass eine Beeinträchtigung von Nieren- oder Leberfunktion die Pharmakokinetik von Vosoritid nicht verändert.

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien zur Induktion und Inhibition von Cytochrom P450 (CYP) zeigen, dass Vosoritid in klinisch relevanten Konzentrationen CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4/5 nicht inhibiert und CYP 1A2, 2B6 oder 3A4/5 nicht induziert. *In-vitro*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wiesen außerdem darauf hin, dass das Potenzial für eine Wechselwirkung mit den Arzneimitteltransportern OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp und BSEP bei klinisch relevanten Konzentrationen niedrig ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien nicht beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten.

Bei gesunden Affen wurden vorübergehende Senkungen des Blutdrucks und Beschleunigungen der Herzfrequenz in verschiedenen Studien mit Dosen von 28 bis 300 µg/kg in einer dosisabhängigen Weise beobachtet. Die maximalen Auswirkungen wurden typischerweise innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung der Dosis beobachtet und waren generell asymptomatisch. Bei einigen Affen, die höhere Dosen Vosoritid erhielten, wurden kurze Phasen des Liegens auf dem Bauch/der Seite oder Hypoaktivität beobachtet. Diese Effekte können auf den niedrigeren Blutdruck zurückzuführen sein.

Nebenwirkungen in Bezug auf Körperhaltung, Knochenform, Mobilität und Knochenstärke wurden bei normalen Tieren in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Ratten und Affen beobachtet. Bei Affen ist der NOAEL für Vosoritid 25 µg/kg (Mittelwert für C_{max} von 1 170 pg/m.; entspricht etwa der empfohlenen Dosis für Menschen bei einem Körpergewicht von 20 kg) bei einer täglichen subkutanen Injektion über 44 Wochen.

Karzinogenität / Mutagenität

Für Vosoritid wurden keine Karzinogenitäts- und Genotoxizitätsstudien durchgeführt. Aufgrund des Wirkmechanismus wird eine Tumorigenität von Vosoritid nicht erwartet.

Reproduktionstoxizität

In einer Fertilitätsstudie mit männlichen und weiblichen Ratten mit Dosen von bis zu 540 µg/kg/Tag hatte Vosoritid keine Auswirkung auf die Verpaarung, Fruchtbarkeit oder Merkmale des Wurfs.

Eine Behandlung von Ratten oder Kaninchen während der Trächtigkeit mit Vosoritide hatte keinen Einfluss auf die pränatale Entwicklung der Nachkommen. Ebenso war die postnatale Entwicklung der Nachkommen von Ratten nach einer Vosoritidexposition der Muttertiere während der Embryofetal- und Laktationsperiode nicht beeinträchtigt.

Vosoritid wurde in der Muttermilch von Ratten nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Citronensäure (E 330)
Natriumcitrat (E 331)
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Methionin
Polysorbat 80 (E 433)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei 25 °C für bis zu 3 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung unmittelbar verwendet werden, es sei denn, das Risiko einer mikrobiellen Kontamination kann bei der entsprechenden Rekonstitutionsmethode ausgeschlossen werden.

Falls Voxzogo nicht sofort verwendet wird, muss die Verabreichung innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Voxzogo kann einmalig bis zu 90 Tage lang, aber nicht über das Verfalldatum hinaus, bei einer Raumtemperatur unter 30 °C gelagert werden. Legen Sie Voxzogo nicht wieder in den Kühlschrank, nachdem Sie es bei Raumtemperatur gelagert haben.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vosoritid 0,4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver

2-ml-Durchstechflasche (Glas) mit Gummi-Stopfen (Bromobutyl) und weißem Flip-off-Schnappdeckel.

Lösungsmittel

Fertigspritze (Glas) mit Kolben (Bromobutyl) und Schnappdeckel mit einem Luer-Lock-Anschluss und Originalitätssiegel; enthält 0,5 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vosoritid 0,56 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver

2-ml-Durchstechflasche (Glas) mit Gummi-Stopfen (Bromobutyl) und pinkem Flip-off-Schnappdeckel.

Lösungsmittel

Fertigspritze (Glas) mit Kolben (Bromobutyl) und Schnappdeckel mit einem Luer-Lock-Anschluss und Originalitätssiegel; enthält 0,7 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vosoritid 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver

2-ml-Durchstechflasche (Glas) mit Gummi-Stopfen (Bromobutyl) und grauem Flip-off-Schnappdeckel.

Lösungsmittel

Fertigspritze (Glas) mit Kolben (Bromobutyl) und Schnappdeckel mit einem Luer-Lock-Anschluss und Originalitätssiegel; enthält 0,6 ml Wasser für Injektionszwecke

Jeder Umkarton enthält:

- 10 Durchstechflaschen Voxzogo
- 10 Fertigspritzen mit Wasser für Injektionszwecke
- 10 einzelne Einwegnadeln (23 G, zur Rekonstitution)
- 10 einzelne Einwegspritzen (30 G, zur Verabreichung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von Voxzogo für die subkutane Injektion

- Die korrekte Stärke von Voxzogo und die korrekte Fertigspritze mit Lösungsmittel (Rekonstitutionsvolumen) müssen basierend auf dem Körpergewicht des Patienten bestimmt werden (siehe Tabelle 1).
- Alle erforderlichen Hilfsmaterialien müssen vor Beginn bereitliegen.
 - Alkoholtupfer
 - Verbandmull oder Pflaster
 - Kanülenabwurfbox
- Die Durchstechflasche mit Voxzogo und die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) müssen vor der Rekonstitution von Voxzogo aus dem Kühlschrank genommen und auf Raumtemperatur gebracht werden.
- Die Lösungsmittel-Nadel muss an der Fertigspritze mit dem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) befestigt werden.
- Das gesamte Lösungsmittelvolumen muss in die Durchstechflasche injiziert werden.

- Das Lösungsmittel in der Durchstechflasche muss leicht geschwenkt werden, bis sich das weiße Pulver komplett aufgelöst hat. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
- Das Dosiervolumen der rekonstituierten Lösung muss langsam aus der Einweg-Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen werden.
- Nach der Rekonstitution ist das Arzneimittel eine klare, farblose bis gelbe Flüssigkeit. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder Partikel enthält.
- Nach der Rekonstitution darf Voxzogo maximal 3 Stunden lang bei einer Raumtemperatur bis 25 °C in der Durchstechflasche aufbewahrt werden. Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe.
- Zur Verabreichung muss das erforderliche Dosiervolumen mithilfe der mitgelieferten Verabreichungsspritze aus der Durchstechflasche entnommen werden (siehe Tabelle 1).
- Jede Durchstechflasche und jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.
- Nur die mitgelieferte Verabreichungsspritze darf verwendet werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Alle Nadeln und Spritzen sollten in einer Kanülenabwurfbox entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
PAES: Um die Wirksamkeit von Vosoritid bei Patienten im Alter von 2–5 Jahren näher zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Endergebnisse der Studie 111-206 einreichen. Es handelt sich dabei um eine laufende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase II zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von täglichen s.c. Injektionen von Vosoritid bei jüngeren Kindern mit Achondroplasie.	September 2022

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 0,4 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voxzogo 0,4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vosoritid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,4 mg Vosoritid. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,4 mg Vosoritid in 0,5 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 0,8 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Citronensäure (E 330), Natriumcitrat (E 331), Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Methionin, Polysorbat 80 (E 433)
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Dieser Umkarton enthält:
10 Durchstechflaschen mit Pulver (0,4 mg)
10 Spritzen mit Lösungsmittel (0,5 ml)
10 Einwegkanülen
10 Einwegspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 90 Tage lang bei einer Raumtemperatur unter 30 °C gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus dem Kühlschrank genommen am: ____/____/____

Falls Vosoritid nicht sofort verwendet wird, muss die Verabreichung innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Voxzogo 0,4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER 0,4-MG-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Voxzogo 0,4 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Vosoritid
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER 0,5-ML-FERTIGSPRITZE MIT INJEKTIONS-LÖSUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Voxzogo
s.c. Anwendung nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Zur Rekonstitution des Pulvers in der Durchstechflasche

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER FÜR 0,5-ML-FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Voxzogo
Wasser für Injektionszwecke
Subkutane Anwendung nach Rekonstitution
0,5 ml

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioMarin International Limited

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 0,56 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voxzogo 0,56 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vosoritid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,56 mg Vosoritid. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,56 mg Vosoritid in 0,7 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 0,8 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Citronensäure (E 330), Natriumcitrat (E 331), Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Methionin, Polysorbat 80 (E 433)
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Dieser Umkarton enthält:
10 Durchstechflaschen mit Pulver (0,56 mg)
10 Spritzen mit Lösungsmittel (0,7 ml)
10 Einwegkanülen
10 Einwegspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 90 Tage lang bei einer Raumtemperatur unter 30 °C gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus dem Kühlschrank genommen am: ____/____/____

Falls Vosoritid nicht sofort verwendet wird, muss die Verabreichung innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Voxzogo 0,56 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER 0,56-MG-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Voxzogo 0,56 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Vosoritid
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,56 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER 0,7-ML-FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Voxzogo
s.c. Anwendung nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,7 ml

6. WEITERE ANGABEN

Zur Rekonstitution des Pulvers in der Durchstechflasche

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER FÜR 0,7-ML-FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Voxzogo
Wasser für Injektionszwecke
Subkutane Anwendung nach Rekonstitution
0,7 ml

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioMarin International Limited

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 1,2 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voxzogo 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vosoritid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 1,2 mg Vosoritid. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 1,2 mg Vosoritid in 0,6 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 2 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Citronensäure (E 330), Natriumcitrat (E 331), Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Methionin, Polysorbat 80 (E 433)
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Dieser Umkarton enthält:

10 Durchstechflaschen mit Pulver (1,2 mg)
10 Spritzen mit Lösungsmittel (0,6 ml)
10 Einwegkanülen
10 Einwegspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Kann einmalig bis zu 90 Tage lang bei einer Raumtemperatur unter 30 °C gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus dem Kühlschrank genommen am: ____/____/____

Falls Vosoritid nicht sofort verwendet wird, muss die Verabreichung innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/000

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Voxzogo 1,2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER 1,2-MG-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Voxzogo 1,2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Vosoritid
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,2 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER 0,6-ML-FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Voxzogo
s.c. Anwendung nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,6 ml

6. WEITERE ANGABEN

Zur Rekonstitution des Pulvers in der Durchstechflasche

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER FÜR 0,6-ML-FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Voxzogo
Wasser für Injektionszwecke
Subkutane Anwendung nach Rekonstitution
0,6 ml

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioMarin International Limited

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN



B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Voxzogo 0,4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Voxzogo 0,56 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Voxzogo 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Vosoritid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede Nebenwirkung melden, die bei Ihnen oder Ihrem Kind auftritt. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie oder Ihr Kind weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Voxzogo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Voxzogo beachten?
3. Wie ist Voxzogo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Voxzogo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Voxzogo und wofür wird es angewendet?

Was Voxzogo ist

Voxzogo enthält den Wirkstoff Vosoritid. Dieser ähnelt einem körpereigenen Eiweiß mit der Bezeichnung natriuretisches Peptid vom Typ C (CNP). Vosoritid wird biotechnologisch mit Hilfe von gentechnisch veränderten Bakterien hergestellt.

Wofür Voxzogo angewendet wird

Dieses Arzneimittel wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, deren Knochen sich noch im Wachstum befinden. Achondroplasie ist eine genetische Erkrankung, bei der das Wachstum fast aller Knochen im Körper, einschließlich von Schädel, Wirbelsäule, Armen und Beinen, beeinträchtigt ist und zu einer unteretzten Statur mit charakteristischer Erscheinung führt.

Das Arzneimittel ist nur bei Achondroplasie angezeigt, die durch eine Mutation des Gens *FGFR3* verursacht ist (bestätigt durch einen Gentest).

Wie Voxzogo wirkt

Der Wirkstoff in Voxzogo wirkt direkt auf die Wachstumspunkte der Knochen, um so weiteres Knochenwachstum zu fördern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Voxzogo beachten?

Voxzogo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen Vosoritid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Voxzogo anwenden,

- wenn Sie oder Ihr Kind an einer bedeutenden Herzerkrankung oder Blutdruckproblemen leiden.
- wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, die den Blutdruck senken.

wenn einer dieser Punkte auf Sie oder Ihr Kind zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Voxzogo anwenden.

Auswirkungen auf den Blutdruck

Voxzogo kann den Blutdruck senken. Infolgedessen können Sie sich schwindlig fühlen, Ihnen kann übel sein oder Sie können müde sein. Der Blutdruck normalisiert sich normalerweise innerhalb von 90 Minuten nach der Voxzogo-Injektion. Falls diese Wirkungen auftreten und stark sind, informieren Sie Ihren Arzt.

Das Trinken größerer Mengen Flüssigkeit zum Zeitpunkt der Injektion kann die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens dieser Wirkungen verringern. Es wird empfohlen, dass Patienten etwa 30 Minuten vor der Injektion einen kleinen Imbiss zu sich nehmen und ein Glas Flüssigkeit (z. B. Wasser, Milch oder Saft) trinken.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern unter 2 Jahren, weshalb eine Anwendung nicht empfohlen wird.

Anwendung von Voxzogo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie oder Ihr Kind mit diesem Arzneimittel behandelt werden und schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie oder Ihr Kind vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann dazu führen, dass Ihnen kurz nach der Injektion schwindlig ist, Sie müde sind oder Ihnen übel ist. Falls dies passiert, sollten Sie für etwa eine Stunde nach der Injektion, oder bis Sie sich besser fühlen, nicht Auto oder Fahrrad fahren, Sport treiben oder Maschinen bedienen.

Voxzogo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Voxzogo anzuwenden?

Eine Pflegeperson sollte die Voxzogo-Injektion verabreichen. Injizieren Sie Voxzogo erst bei Ihrem Kind, nachdem Sie eine angemessene Einweisung von einer medizinischen Fachkraft erhalten haben.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosis

Ihr Arzt wird die richtige Dosis in Abhängigkeit Ihres Körpergewichts oder des Körpergewichts Ihres Kindes auswählen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Sie von der Injektionslösung injizieren müssen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie oder Ihr Kind sollten etwa 30 Minuten vor der Injektion einen kleinen Imbiss zu sich nehmen und ein Glas Wasser, Milch oder Saft trinken. Dadurch können Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Müdigkeit oder Übelkeit (Breachreiz) verringert werden.

Wie ist Voxzogo anzuwenden?

Injizieren Sie Voxzogo langsam unter die Haut (subkutane Injektion).

Die Injektion sollte jeden Tag etwa zur selben Zeit verabreicht werden.

Es wird empfohlen, die Injektion jeden Tag an einer anderen Stelle zu verabreichen und nicht dieselbe Stelle 2 Tage hintereinander zu verwenden. Injizieren Sie dieses Arzneimittel nicht an Stellen mit Leberflecken, Narben, Muttermalen oder in Bereichen, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Voxzogo angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge an Voxzogo injiziert haben, als Sie sollten, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Voxzogo vergessen haben

Wenn bei Ihrem Kind eine Dosis vergessen wird, sollte die Injektion noch verabreicht werden, wenn seit dem geplanten Zeitpunkt nicht mehr als 12 Stunden vergangen sind. Wenn mehr als 12 Stunden seit dem geplanten Einnahmezeitpunkt vergangen sind, injizieren Sie die ausgelassene Dosis nicht mehr. Warten Sie bis zum nächsten Tag und fahren Sie mit der üblichen Dosis zum üblichen Zeitpunkt fort.

Wenn Sie die Anwendung von Voxzogo abbrechen

Bitte sprechen Sie immer mit dem Arzt Ihres Kindes, bevor Sie sich entscheiden, die Behandlung Ihres Kindes abzubrechen. Wenn Sie oder Ihr Kind weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**:

- Erbrechen
- Niedriger Blutdruck (zu vorübergehenden Wirkungen kurz nach der Injektion gehören Schwindelgefühl, Müdigkeit oder Übelkeit)
- Reaktionen an der Injektionsstelle: Rötung, Jucken, Entzündung, Schwellung, blaue Flecken, Ausschlag, Quaddeln, Schmerzen. Reaktionen an der Injektionsstelle sind normalerweise leichter Art und verschwinden innerhalb weniger Stunden von selbst wieder.

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**:

- Übelkeit
- Ohnmachts- oder Benommenheitsgefühl und Ohnmacht
- Schwindelgefühl
- Müdigkeit

- Hohe Spiegel der alkalischen Phosphatase im Blut (in Bluttests nachgewiesen)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Voxzogo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel **für Kinder unzugänglich auf**.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). **Nicht einfrieren**. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Voxzogo kann bis zu 90 Tage lang, aber nicht über das Verfalldatum hinaus, bei Raumtemperatur (unter 30 °C) gelagert werden. Legen Sie Voxzogo **nicht** wieder in den Kühlschrank, nachdem Sie es bei Raumtemperatur gelagert haben. **Notieren Sie** auf dem Umkarton **das Datum**, an dem Sie Voxzogo für eine Lagerung bei Raumtemperatur aus dem Kühlschrank genommen haben.

Verwenden Sie Voxzogo unverzüglich nach der Herstellung der Lösung. Es muss in jedem Fall innerhalb von 3 Stunden nach der Herstellung verabreicht werden. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Injektionslösung trüb ist oder Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Voxzogo enthält

- Der Wirkstoff ist: Vosoritid.
 - Jede Durchstechflasche mit 0,4 mg Pulver rekonstituiert in 0,5 ml Lösungsmittel entspricht einer Konzentration von 0,8 mg/ml.
 - Jede Durchstechflasche mit 0,56 mg Pulver rekonstituiert in 0,7 ml Lösungsmittel entspricht einer Konzentration von 0,8 mg/ml.
 - Jede Durchstechflasche mit 1,2 mg Pulver rekonstituiert in 0,6 ml Lösungsmittel entspricht einer Konzentration von 2 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure (E 330), Natriumcitrat (E 331), Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Methionin, Polysorbat 80 (E 433).
- Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke.

Wie Voxzogo aussieht und Inhalt der Packung

Voxzogo Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung wird geliefert als:

- ein weißes bis gelbes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Glas-Durchstechflasche und
- ein durchsichtiges und farbloses Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke), um das Pulver aufzulösen.

Nach dem Auflösen des Pulvers im Lösungsmittel ist die Lösung eine durchsichtige farblose bis gelbe Flüssigkeit.

Jeder Umkarton enthält:

- 10 Durchstechflaschen Voxzogo
- 10 Fertigspritzen mit Wasser für Injektionszwecke
- 10 einzelne Einwegkanülen
- 10 einzelne Einwegspritzen

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

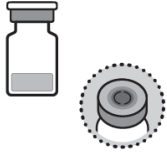
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Hinweise zur Anwendung

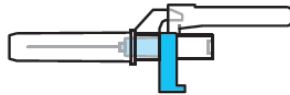
Zur Injektion von Voxzogo bereitgestellte Artikel (siehe Abb. A)

Abbildung A

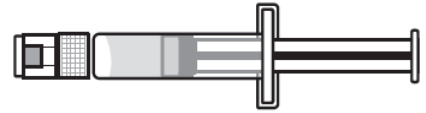
Durchstechflasche mit Voxzogo



Lösungsmittel-Nadel
(durch die blaue Aktivierung wird die Nadel zurückgezogen)



Lösungsmittel-Spritze
(enthält Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution von Voxzogo)



Injektionsspritze



Erforderliche Artikel, die *nicht* in der Packung enthalten sind (siehe Abb. B)

Wenn Sie diese Artikel nicht haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.

Abbildung B

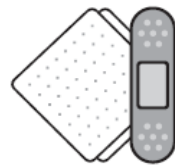
Alkoholtupfer



Kanülenabwurfbox

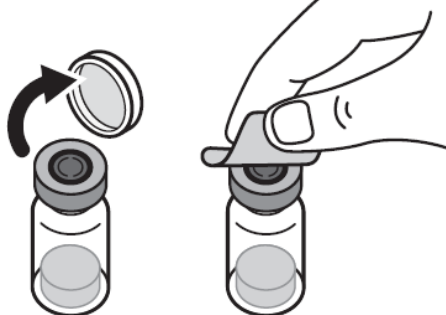
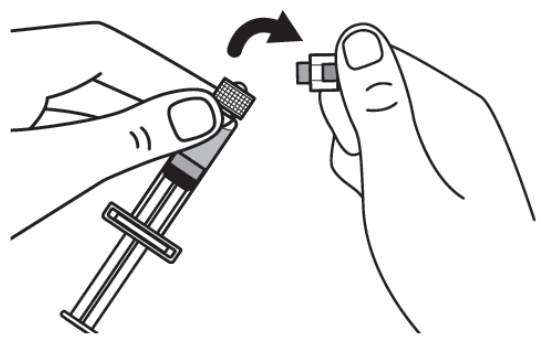
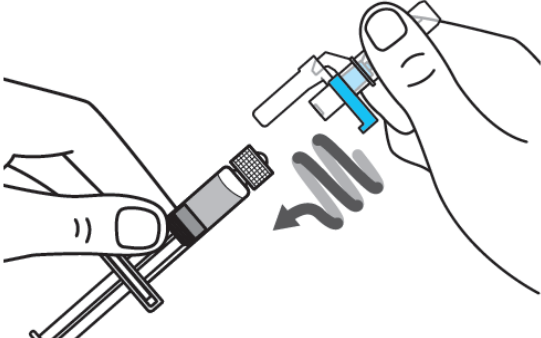
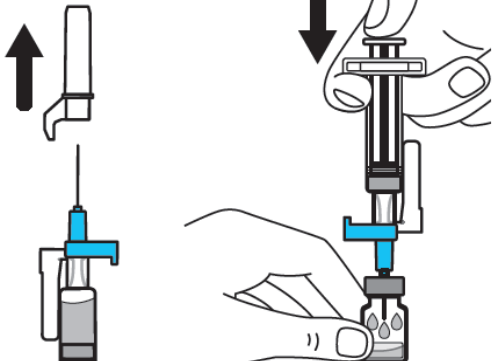


Verbandmull oder Pflaster



VORBEREITUNG DER INJEKTION

Achten Sie vor Beginn darauf, dass die Arbeitsfläche sauber ist und dass Sie Ihre Hände gewaschen haben.

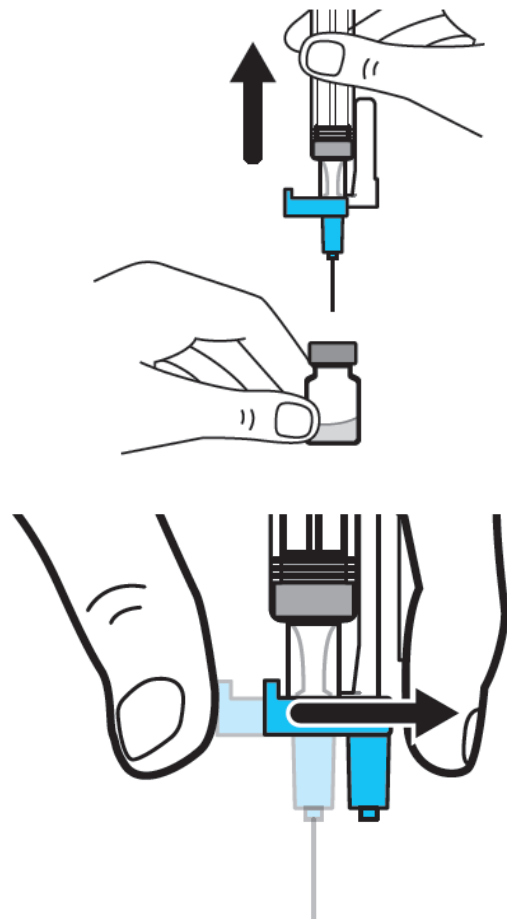
<p>Schritt 1: Öffnen Sie den Schnappdeckel der Durchstechflasche auf einer sauberen, flachen Fläche und wischen Sie die Oberseite der Flasche mit einem Alkoholtupfer ab.</p> <p>Berühren Sie den Stopfen der Durchstechflasche nicht mit Ihren Fingern, nachdem Sie ihn mit dem Alkoholtupfer abgerieben haben.</p>	
<p>Schritt 2: Biegen Sie die Kappe der Lösungsmittelspritze leicht, um ihn abzubringen.</p>	
<p>Schritt 3: Drehen Sie die Lösungsmittel-Nadel bis zum Anschlag auf die Lösungsmittel-Spritze.</p>	
<p>Schritt 4: Ziehen Sie die Nadelkappe ab. Führen Sie die Nadel mittig durch den Stopfen der Durchstechflasche in die Durchstechflasche ein. Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die gesamte Flüssigkeit zu injizieren.</p> <p>Achten Sie darauf, dass Sie die blaue Nadelschutz-Aktivierung nicht vor Schritt 5 drücken.</p>	

Schritt 5: Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche. Drücken Sie dann die blaue Nadelschutz-Aktivierung, um die Nadel zurückzuziehen (einzuziehen). Entsorgen Sie die Nadel und Spritze in einer Kanülenabwurfbox.

Siehe Schritt 19 und „Entsorgung von Voxzogo“.

Verwenden Sie die Lösungsmittel-Spritze nicht zum Verabreichen der Injektion.

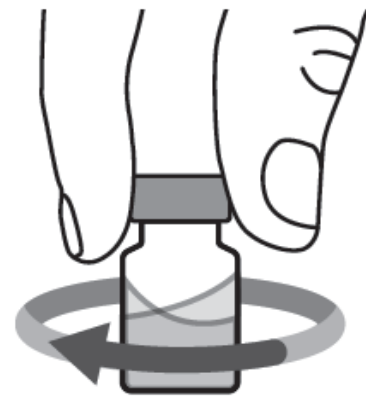
⚠ ACHTUNG: Achten Sie darauf, die Nadelspitze nicht zu berühren.



Schritt 6: Schwenken Sie die Durchstechflasche leicht, bis sich das Pulver komplett aufgelöst hat und die Lösung klar ist.

Nicht schütteln.

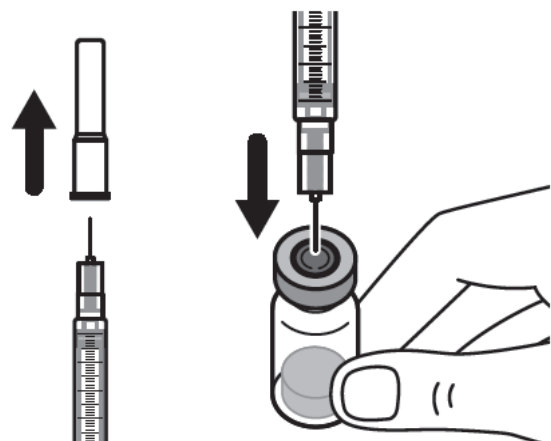
Achten Sie darauf, dass das Arzneimittel durchsichtig bis gelb, nicht trüb und partikelfrei ist.



Schritt 7: Ziehen Sie die Nadelkappe von der Injektionsspritze ab. Führen Sie die Nadel gerade mittig durch den Stopfen der Durchstechflasche in die Durchstechflasche ein.

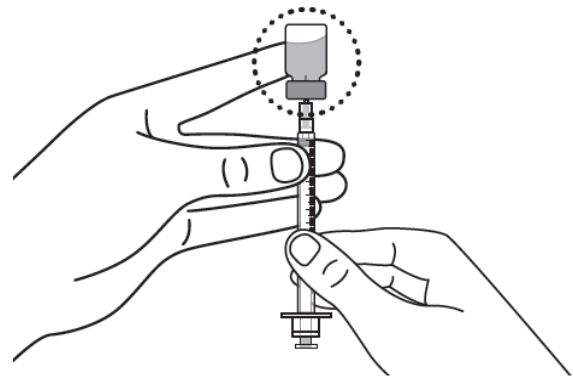
Achten Sie darauf, die Nadel nicht zu verbiegen.

⚠ ACHTUNG: Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf die Nadel auf.



Schritt 8: Halten Sie die Durchstechflasche und die Spritze vorsichtig fest. Drehen Sie die Durchstechflasche um, während die Nadel weiter in ihr steckt. Die Durchstechflasche sollte jetzt oben sein.

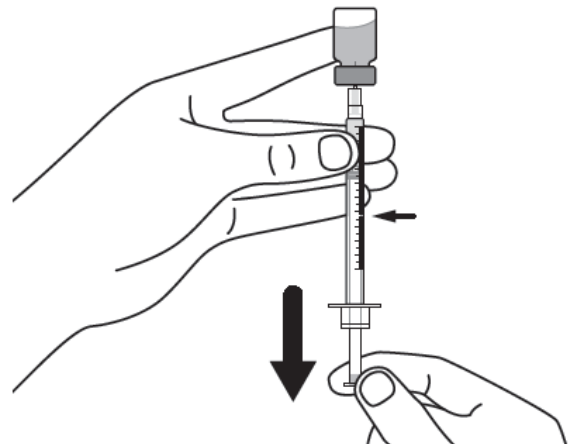
Achten Sie darauf, die Nadel nicht zu verbiegen.



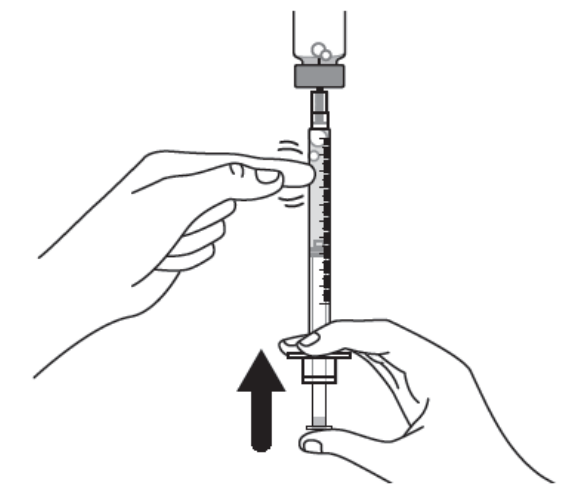
Schritt 9: Lassen Sie die Nadelspitze im Arzneimittel, während Sie langsam den Kolben zurückziehen, um die verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Prüfen Sie anhand des Verschreibungsetiketts, wie viel Sie aufziehen müssen.

⚠ ACHTUNG: Ziehen Sie die verschriebene Dosis auf.



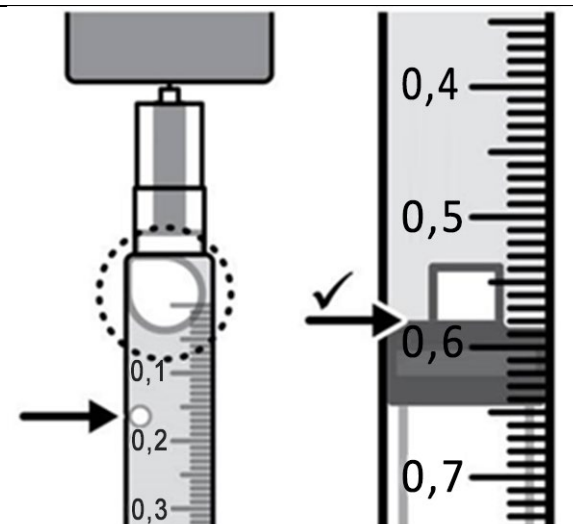
Schritt 10: Entfernen Sie größere Luftblasen in der Spritze, indem Sie leicht dagegenklopfen. Drücken Sie dann **langsam** die Luftblasen zurück in die Durchstechflasche.



Schritt 11: Wiederholen Sie die Schritte 9 und 10, bis Sie die korrekte verschriebene Dosis und keine großen Luftblasen mehr in der Spritze haben.

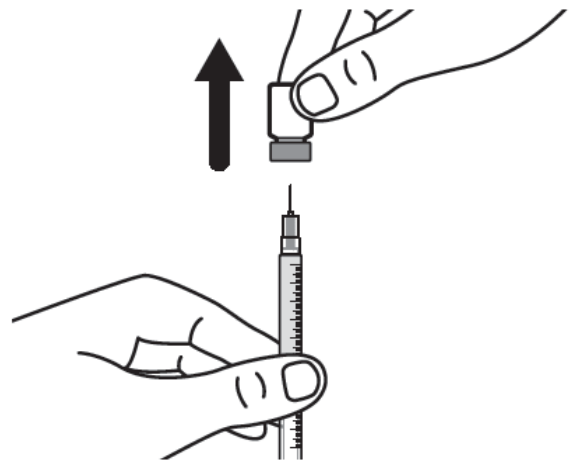
Vergewissern Sie sich, dass die Dosis in der Spritze der verschriebenen entspricht. Messen Sie von der Grundfläche des Kolbens aus wie gezeigt.

⚠ ACHTUNG: Entfernen Sie größere Luftblasen. 1 oder 2 kleinere Luftblasen sind in Ordnung.



Schritt 12: Vergewissern Sie sich, dass sich die verschriebene Dosis in der Spritze befindet. Entfernen Sie dann die Durchstechflasche und bereiten Sie die Dosisverabreichung vor.

⚠ ACHTUNG: Überprüfen Sie vor dem Entfernen der Durchstechflasche, ob die Menge der verschriebenen Dosis entspricht.



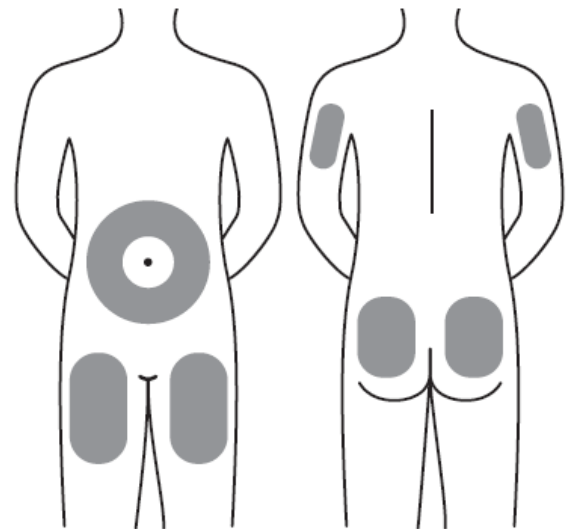
AUSWAHL UND VORBEREITUNG DER INJEKTIONSSTELLE

Schritt 13: Voxzogo darf nur in die Fettschicht unter der Haut (subkutan) injiziert werden.

- Injizieren Sie nicht durch Kleider.
- Injizieren Sie nicht zweimal hintereinander an genau derselben Stelle.
- Injizieren Sie nicht in wunde Haut, blaue Flecken, gerötete, verhärtete oder vernarbte Hautstellen.

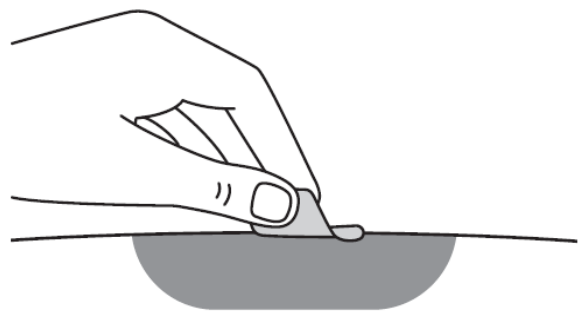
Folgende Körperstellen werden für die Injektion empfohlen:

- **Rückseite der Oberarme** oder
- **Oberschenkel** oder
- **Bauch** (5 Zentimeter vom Bauchnabel entfernt) oder
- **Gesäß**

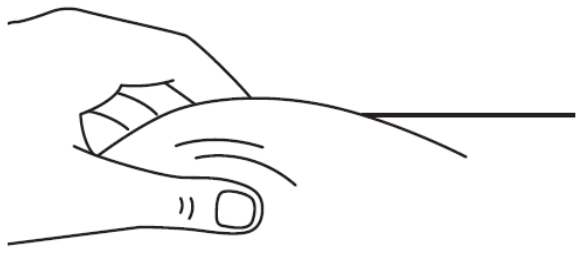
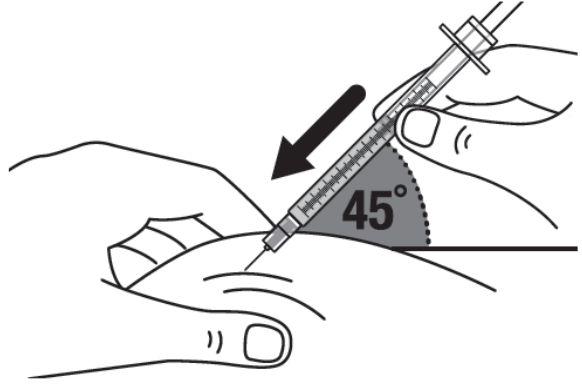
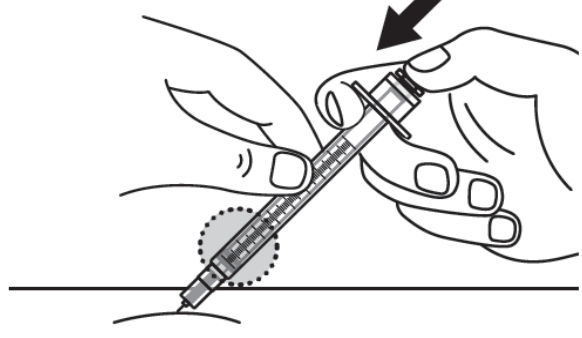
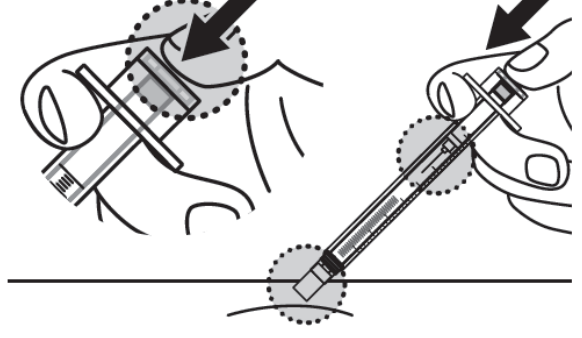


Schritt 14: Wischen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab und lassen Sie die Haut an der Luft trocknen.

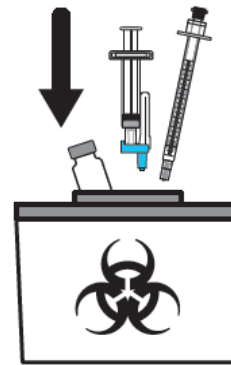
Berühren Sie diesen Bereich vor der Injektion nicht erneut.



VERABREICHUNG DER VOXZOGO-INJEKTION

<p>Schritt 15: Drücken Sie nach dem Abtupfen der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer die Haut um die gewählte Injektionsstelle zusammen.</p>	 A line drawing showing a hand pinching the skin on the back of another hand. The thumb and index finger are used to pull the skin taut around a specific point.
<p>Schritt 16: Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen Bewegung in einem 45-Grad-Winkel komplett in die Haut.</p>	 A line drawing showing a hand holding a syringe and inserting the needle into the skin. A dashed line and an arrow indicate the 45-degree angle of insertion. The needle is shown fully inserted into the skin.
<p>Schritt 17: Lassen Sie die zusammengedrückte Haut wieder los und drücken Sie den Kolben langsam vollständig herunter. Injizieren Sie die vollständige Dosis.</p>	 A line drawing showing a hand holding the syringe and pushing the plunger down. The needle is still in the skin, and the plunger is being moved towards the tip of the needle.
<p>Schritt 18: Drücken Sie den Kolben weiter, bis die Nadel in die Spritze zurückgezogen wird.</p>	 A line drawing showing a hand pulling the syringe away from the skin. The needle is being retracted into the syringe barrel. The skin is shown with a small hole where the needle was.

Schritt 19: Entsorgen Sie die verwendete Durchstechflasche, Spritzen und Nadeln in einer Kanülenabwurfbox. Weitere Informationen dazu finden Sie unter „Entsorgung von Voxzogo“.



Nach der Injektion von Voxzogo

- Prüfen Sie die Injektionsstelle. Wenn an der Injektionsstelle eine kleine Menge Blut ausgetreten ist, drücken Sie einige Sekunden lang einen Gazetupfer darauf oder kleben Sie ein Pflaster auf.
- **Nicht** an der Injektionsstelle reiben.
- Achten Sie auf Anzeichen eines niedrigen Blutdrucks wie Schwindelgefühl, Müdigkeit oder Übelkeit. Wenn diese Symptome auftreten, rufen Sie Ihren Arzt oder die medizinische Fachkraft an. Legen Sie sich dann auf den Rücken und legen Sie Kissen unter Ihre Beine, damit sie etwas erhöht liegen.

Entsorgung von Voxzogo

Entsorgen Sie gebrauchte oder abgelaufene Durchstechflaschen, Nadeln und Spritzen sofort nach Gebrauch in einer Kanülenabwurfbox.

Wenn Sie keine Kanülenabwurfbox haben, können Sie einen normalen Mülleimer für Haushaltsabfall nehmen, der

- aus robustem Kunststoff besteht,
- mit einem fest sitzenden, durchstichsicheren Deckel verschlossen werden kann, ohne dass die spitzen Gegenstände herauskommen können,
- während der Benutzung aufrecht und stabil steht,
- auslaufsicher ist und
- entsprechend gekennzeichnet wurde, um vor dem gefährlichen Abfall im Behältnis zu warnen.

Wenn Ihre Kanülenabwurfbox fast voll ist, müssen Sie diese nach den vor Ort geltenden Vorschriften korrekt entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel, Durchstechflaschen, lose Nadeln und Spritzen nicht im Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.