

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voxzogo 0,4 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Voxzogo 0,56 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Voxzogo 1,2 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voxzogo 0,4 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,4 mg vosoritide*.
Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 0,4 mg vosoritide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,56 mg vosoritide*.
Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 0,56 mg vosoritide in 0,7 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat 1,2 mg vosoritide*.
Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 1,2 mg vosoritide in 0,6 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 2 mg/ml.

* geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit tot geel en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voxzogo is geïndiceerd voor de behandeling van achondroplasie bij patiënten van 4 maanden en ouder bij wie de epifyses niet gesloten zijn. De diagnose of achondroplasie dient te worden bevestigd door middel van passende genetische tests.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met vosoritide dient te worden ingesteld en geleid door een arts die naar behoren gekwalificeerd is in de behandeling van groeistoornissen of skeletdysplasie.

Dosering

Voxzogo wordt gegeven als dagelijkse subcutane injectie. De aanbevolen dosis is gebaseerd op het gewicht van de patiënt en is circa 15 tot 30 µg/kg, waarbij de hogere dosis aan de kleinste kinderen wordt gegeven (zie tabel 1).

De dosis kan worden toegediend met spuiten die een maataanduiding in ml of een maataanduiding in eenheden (E) hebben (zie tabel 1). De maateenheid voor de spuiten met een maataanduiding in eenheden komt als volgt overeen met ml: 0,1 ml = 10 eenheden. Om praktische redenen en om rekening te houden met gewichtsgelateerde farmacokinetische veranderingen (zie rubriek 5.2) wordt de volgende dosering aangeraden.

Tabel 1: Enkelvoudigedosisvolume op basis van lichaamsgewicht in ml- en eenheden (E)-volumes

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (mg)	Vosoritide 0,4 mg oplosmiddel (water voor injecties): 0,5 ml concentratie: 0,8 mg/ml		Vosoritide 0,56 mg oplosmiddel (water voor injecties): 0,7 ml concentratie: 0,8 mg/ml		Vosoritide 1,2 mg oplosmiddel (water voor injecties): 0,6 ml concentratie: 2 mg/ml	
		ml	Eenheden	ml	Eenheden	ml	Eenheden
		Dagelijks injectievolume					
4	0,12 mg	0,15 ml	15 E				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 E				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 E				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 E				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 E		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 E		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 E		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 E
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 E
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 E
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 E

Duur van de behandeling

De behandeling met dit geneesmiddel dient te worden gestaakt na bevestiging van geen verder groeipotentieel, aangegeven door een groeisnelheid van < 1,5 cm/jaar en sluiting van epifyses.

Gemiste dosis

Indien een dosis vosoritide is gemist, kan deze binnen 12 uur worden toegediend. Indien sinds het oorspronkelijke doseringsschema meer dan 12 uur zijn verstreken, mag de gemiste dosis NIET worden toegediend. Aan patiënten/zorgverleners dient te worden geadviseerd om de dag daarop verder te gaan met de volgende geplande dosis.

Controle van de groei

Patiënten dienen gevolgd en elke 3-6 maanden beoordeeld te worden om het lichaamsgewicht, de groei en de lichamelijke ontwikkeling te controleren. De dosis dient te worden aangepast aan het lichaamsgewicht van de patiënt (zie tabel 1).

Speciale populaties

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van vosoritide bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie zijn niet geëvalueerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Voxzogo bij kinderen jonger dan 4 maanden zijn beperkt. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voxzogo is uitsluitend bedoeld voor subcutaan, eenmalig gebruik. Dit geneesmiddel dient binnen 3 uur na reconstitutie te worden toegediend.

Voorafgaand aan de injectie dient een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg het volgende te doen:

- zorgverleners trainen in het voorbereiden en subcutaan injecteren van dit geneesmiddel.
- zorgverleners en patiënten trainen in het herkennen van klachten en verschijnselen van een verlaagde bloeddruk.
- zorgverleners en patiënten informeren over wat ze moeten doen in het geval van symptomatische verlagingen van de bloeddruk.

Patiënten en zorgverleners moeten worden geïnstrueerd om de plaatsen voor subcutane injecties te roteren. Aanbevolen injectieplaatsen op het lichaam zijn vooraan in het midden van de dij, het onderste deel van de buik, behalve in een straal van 5 cm rond de navel, de bovenkant van de billen of de achterkant van de bovenarmen. Een injectiegebied mag niet twee dagen achtereen worden gebruikt. Voxzogo mag niet worden geïnjecteerd op plaatsen die rood, gezwollen of gevoelig zijn.

Patiënten dienen op het moment van injectie goed gehydrateerd te zijn. Aanbevolen wordt dat patiënten ongeveer 30 minuten voor de injectie een licht tussendoortje eten en een toereikende hoeveelheid vloeistof (bijv. water, melk, sap etc.) drinken. Dit is om ervoor te zorgen dat zich minder klachten en verschijnselen van eventuele verlagingen van de bloeddruk (duizeligheid, vermoeidheid en/of nausea) voordoen (zie rubriek 4.4, Effecten op de bloeddruk).

Indien mogelijk dient dit geneesmiddel elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden geïnjecteerd.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Effecten op de bloeddruk

Patiënten met significante hart- of vaataandoeningen en patiënten die antihypertensiva gebruiken, werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken voorafgaand aan het in de handel brengen.

Om de kans op een eventuele verlaging van de bloeddruk en daarbij horende symptomen (duizeligheid, vermoeidheid en/of nausea) te voorkomen, dienen patiënten op het moment van de injectie goed gehydrateerd te zijn (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per volume-eenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn *in-vitro*-onderzoeken naar de remming en inductie van cytochroom-P450(CYP)-enzymen en *in-vitro*-onderzoeken naar de remming van transporteiwitten uitgevoerd. De resultaten wijzen erop dat vosoritide waarschijnlijk geen CYP- of transporteiwitgemedieerde geneesmiddeleninteracties bij mensen veroorzaakt wanneer het gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt toegediend.

Er is geen ander onderzoek naar interacties uitgevoerd. Omdat vosoritide een recombinant humaan eiwit is, is het niet waarschijnlijk dat het geneesmiddeleninteracties zal veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vosoritide bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van vosoritide te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat vosoritide in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vosoritide mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er is geen aantasting van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen in niet-klinische onderzoeken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Voxzogo heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om te fietsen en machines te bedienen. Vosoritide kan een tijdelijke afname van de bloeddruk veroorzaken die gewoonlijk licht is, maar syncope, presyncope en duizeligheid en andere klachten en verschijnselen van een verlaagde bloeddruk zijn gemeld als bijwerkingen bij het gebruik van Voxzogo. De respons van de patiënt op de behandeling dient in beschouwing te worden genomen en indien passend dient de patiënt te worden geadviseerd om na de injectie gedurende 60 minuten geen voertuig te besturen, niet te fietsen en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen van vosoritide waren injectieplaatsreacties (85%), braken (27%) en verlaagde bloeddruk (13%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

De bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met vosoritide, worden hieronder in tabelvorm vermeld.

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en per frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in de volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met Voxzogo

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		Syncope
		Presyncope
		Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Hypotensie ^a	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Nausea
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie ^b	Vermoeidheid
Onderzoeken	Verhoogde alkalische fosfatase	

^a. Hypotensie omvat zowel asymptomatische als symptomatische bijwerkingen.

^b. Injectieplaatsreacties omvatten de voorkeurstermen; injectieplaatserytheem, injectieplaatsreactie, zwelling van injectieplaats, injectieplaatsurticaria, injectieplaatspijn, injectieplaatskneuzing, injectieplaatspruritus, injectieplaatshemorragie, injectieplaatsverkleuring en injectieplaatsverharding.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypotensie

In ACH-onderzoek 111-301, patiënten van ≥ 5 jaar, meldde 13% van de patiënten die werden behandeld met vosoritide, en 5% van de patiënten die werden behandeld met een placebo, voorvallen van verlagingen van de bloeddruk die tijdelijk waren en zonder interventie verdwenen. De mediane tijd van de injectie tot het begin van het voorval bedroeg 31 (18 tot 120) minuten. Het voorval verdween binnen 31 (5 tot 90) minuten. De gemelde voorvallen werden hoofdzakelijk vastgesteld tijdens periodes van regelmatige controle van vitale functies bij klinische bezoeken na toediening gedurende een behandelingsperiode van 52 weken. 2% van de patiënten kreeg een symptomatische episode met duizeligheid en braken.

In onderzoek 111-206 deden zich voorvallen van verlaging van de bloeddruk voor bij 2 patiënten (5%) van < 5 jaar die werden behandeld met vosoritide, en bij 2 patiënten (6%) die een placebo kregen. Bij patiënten van > 2 jaar, maar < 5 jaar werden voorvallen van verlaging van de bloeddruk gemeld bij 1 patiënt (5%) die werd behandeld met vosoritide, en bij 1 patiënt (6%) die een placebo kreeg. Bij patiënten van 6 maanden tot < 2 jaar werden voorvallen van verlaging van de bloeddruk gemeld bij 0 patiënten die werden behandeld met vosoritide, en bij 1 patiënt (13%) die een placebo kreeg. Bij patiënten van < 6 maanden werden voorvallen van verlaging van de bloeddruk gemeld bij 1 patiënt (8%) die werd behandeld met vosoritide, en bij 0 patiënten die een placebo kregen. Alle voorvallen waren van voorbijgaande aard, losten zichzelf op zonder ingrijpen en vormden geen beperking voor de behandeling.

Injectieplaatsreacties

In ACH-onderzoek 111-301, patiënten van ≥ 5 jaar, werden injectieplaatsreacties gemeld bij 85% van de patiënten die werden behandeld met vosoritide, en bij 82% van de patiënten die een placebo kregen. Patiënten die na toediening van dit geneesmiddel injectieplaatsreacties kregen, meldden een mediaan van 76 voorvallen, terwijl patiënten die een placebo kregen, een mediaan van 7,5 voorvallen meldden gedurende een periode van 52 weken. De vaakst voorkomende injectieplaatsreacties (die optraden bij minstens 10% van de met vosoritide behandelde patiënten) waren injectieplaatsreactie (73%), injectieplaatserytheem (68%), zwelling van injectieplaats (38%) en injectieplaatsurticaria (13%). De ernst van alle injectieplaatsreacties was graad 1 (licht), met uitzondering van 5 voorvallen bij twee

patiënten die graad 2 (matig) waren. Bij de gemelde voorvallen van graad 2 waren twee patiënten die twee voorvallen van injectieplaatsurticaria en één geval van injectieplaatsvesikels meldden. In onderzoek 111-206, patiënten van < 5 jaar, werden injectieplaatsreacties gemeld bij 86% van de patiënten die werden behandeld met vosoritide, en bij 53% van de patiënten die een placebo kregen. Patiënten die na toediening van vosoritide injectieplaatsreacties kregen, meldden een mediaan van 224 voorvallen, terwijl patiënten die een placebo kregen, een mediaan van 114 voorvallen meldden gedurende een periode van 52 weken. De ernst van alle injectieplaatsreacties was graad 1 (licht). Bij patiënten > 2 jaar, maar < 5 jaar werden injectieplaatsreacties gemeld bij 84% van de patiënten die werden behandeld met vosoritide, en bij 44% van de patiënten die een placebo kregen. Bij patiënten van 6 maanden tot < 2 jaar werden voorvallen van injectieplaatsreacties gemeld bij 83% van de patiënten die werden behandeld met vosoritide, en bij 50% van de patiënten die een placebo kregen. Bij patiënten van < 6 maanden werden injectieplaatsreacties gemeld bij 92% van de patiënten die werden behandeld met vosoritide, en bij 75% van de patiënten die een placebo kregen.

In alle leeftijdsgroepen waren de injectieplaatsreacties van voorbijgaande aard en vormden ze geen beperking voor de behandeling.

Immunogeniciteit

Van 131 patiënten van 5 jaar en ouder met achondroplasie die werden behandeld met vosoritide 15 µg/kg/dag en gedurende maximaal 240 weken evalueerbaar waren op de aanwezigheid van antistoffen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA's), werd er bij 35% ADA's vastgesteld. Het vroegste tijdstip waarop deze patiënten ADA's vormden, was dag 85. Alle ADA-positieve patiënten testten negatief op vosoritide-neutraliserende antistoffen. Er was geen correlatie tussen aantal, duur of ernst van ongewenste overgevoeligheidsreactie of injectieplaatsreacties en ADA-positiviteit of gemiddelde ADA-titer. Er was geen verband tussen ADA-positiviteit of gemiddelde ADA-titer en verandering ten opzichte van baseline in groeisnelheid op jaarbasis (*annual growth velocity*, AGV) of Z-score voor lengte op maand 12. Er werden geen effecten van serum-ADA op de farmacokinetische metingen van vosoritide in plasma gedetecteerd.

Bij patiënten jonger dan 5 jaar testte 19% (8/43) van de met vosoritide behandelde patiënten positief op ADA's en testten alle met placebo behandelde patiënten negatief op ADA's. Het vroegste tijdstip waarop deze patiënten ADA's vormden, was week 26. Alle ADA-positieve patiënten testten op alle tijdstippen negatief op neutraliserende antistoffen tegen het geneesmiddel (*neutralising anti-drug antibodies*, NAb's). De vorming van ADA's had geen effect op de veiligheid, werkzaamheid of farmacokinetische eigenschappen van vosoritide.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken werden doses vosoritide tot maximaal 30 µg/kg/dag onderzocht. Twee patiënten kregen gedurende maximaal 5 weken maximaal 3 maal de aanbevolen dagelijkse dosis van 15 µg/kg/dag. Er werden geen klachten, verschijnselen of bijwerkingen gezien die verband hielden met de hogere dan beoogde dosis.

In het geval dat een patiënt te veel van het middel gebruikt, dient de patiënt contact op te nemen met zijn of haar zorgprofessional.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, andere geneesmiddelen die de botstructuur en botmineraaldichtheid beïnvloeden, ATC-code: M05BX07

Werkingsmechanisme

Vosoritide is een gemodificeerd C-type-natriuretisch peptide (CNP). Bij patiënten met achondroplasie wordt de endochondrale botgroei op nadelige wijze gereguleerd ten gevolge van een toename van functiemutatie in fibroblastengroefactorreceptor 3 (*FGFR3*). De binding van vosoritide aan natriuretisch-peptidereceptor-B (NPR-B) heeft een antagonistisch effect op *FGFR3* - downstreamsignalering door remming van de extracellulair-signaalgeruleerde kinases 1 en 2 (ERK1/2) in het mitogeen-geactiveerd proteïne kinase (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK)-reactiepad op het niveau van snelgroeiend fibrosarcoom-serine/treonine proteïne kinase (RAF-1). Derhalve werkt vosoritide net als CNP als positieve regulator van endochondrale botgroei, doordat het de proliferatie en differentiatie van chondrocyten bevordert.

Farmacodynamische effecten

Bij behandeling met vosoritide werden blootstellingsafhankelijke (AUC en C_{max}) verhogingen ten opzichte van baseline van de concentratie cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP, een biomarker voor NPR-B-activiteit) in urine en collageen type X-marker (CXM, een biomarker voor endochondrale ossificatie) in serum gezien. De verhoging van de concentraties cGMP in urine ten opzichte van baseline vóór toediening vond plaats in de eerste vier uur na toediening. De mediane concentratie CXM in serum ten opzichte van baseline nam bij dagelijkse toediening van het geneesmiddel toe op dag 29. Dit effect bleef langer dan 24 maanden na de behandeling bestaan.

De activiteit van vosoritide, gemeten op basis van cGMP in urine, was de verzadiging nabij, terwijl de maximale toename van groeischijfactiviteit, zoals aangegeven door CXM, werd bereikt bij de dosis van 15 µg/kg, eenmaal daags subcutaan toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van vosoritide bij patiënten met achondroplasie met bevestigde *FGFR3*-mutatie werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een duur van 52 weken (ACH-onderzoek 111-301). In ACH-onderzoek 111-301 kregen de patiënten via randomisatie hetzij vosoritide (n = 60), hetzij placebo (n = 61) toegewezen en bedroeg de dosis vosoritide 15 µg/kg, eenmaal daags subcutaan toegediend. Voorafgaand aan de randomisatie hadden alle patiënten gedurende een periode van ten minste 6 maanden deelgenomen aan een observationeel onderzoek (ACH-onderzoek 111-901) voor pediatrische patiënten met achondroplasie waarin de lichaamslengte bij baseline en andere groeibeoordelingsgegevens vóór behandeling waren verzameld. Patiënten die in de 18 maanden daarvoor een arm- of beenverlengingsoperatie hadden ondergaan of die voornemens waren om tijdens de onderzoeksperiode een arm- of beenverlengingsoperatie te ondergaan, werden geëxcludeerd. Het onderzoek bestond uit een placebogecontroleerde behandelingsfase van 52 weken, gevolgd door een open-label vervolgonderzoek waarin alle patiënten vosoritide kregen. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in AGV ten opzichte van baseline op week 52 in vergelijking met placebo.

Patiënten met achondroplasie werden ook behandeld met vosoritide 15 µg/kg/dag in een open-label dosisescalatieonderzoek en het langetermijnonderzoek dat als vervolg daarop werd uitgevoerd (ACH-onderzoek 111-205). Er werden gegevens van observationele onderzoeken bij patiënten verzameld om de natuurlijke geschiedenis van achondroplasie te karakteriseren. Lengtegegevens van onbehandelde patiënten met achondroplasie in dezelfde leeftijdsgroep als in de klinische onderzoeken werden gebruikt als historische controle voor het beoordelen van het effect op lengte na maximaal 5 jaar behandeling met vosoritide.

In tabel 3 zijn de demografische gegevens en kenmerken bij baseline van de patiënten weergegeven.

Tabel 3: Demografische gegevens en kenmerken in ACH-onderzoek 111-301 en ACH-onderzoek 111-205

Parameter	ACH-onderzoek 111-301		ACH-onderzoek 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/dag Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/dag Voxzogo (N = 10)
Leeftijd op dag 1 (jaar)			
Gemiddelde (SD)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min.; max.	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Leeftijd op dag 1, n (%) ^a			
≥ 5 tot 8 jaar	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 tot 11 jaar	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 tot 15 jaar	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)	
Geslacht, n (%) ^a			
Mannelijk	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Vrouwelijk	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Gewicht (kg)			
Gemiddelde (SD)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Min.; max.	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

max., maximum; min., minimum; SD, standaarddeviatie.

^a De percentages werden berekend waarbij het totale aantal patiënten in de volledige analyseset (N voor elke behandelingsgroep) als noemer diende

^b Analyse van 10 op 35 patiënten die enkel 15 µg/kg/dag kregen in een open-label dosisescalatieonderzoek en doorgingen in het langetermijnvervolgonderzoek, te weten ACH-onderzoek 111-205

In ACH-onderzoek 111-301 werden vergeleken met placebo verbeteringen in de AGV en Z-score voor lengte ten opzichte van baseline gezien bij patiënten die werden behandeld met Voxzogo 15 µg/kg/dag. In tabel 4 zijn de werkzaamheidsresultaten weergegeven.

Tabel 4: Resultaten van placebogecontroleerd klinisch onderzoek

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg, dagelijks (N = 60 ^c)			Voxzogo t.o.v. placebo
	Baseline	Week 52	Verandering	Baseline	Week 52	Verandering	Gem. verschil in veranderingen, KK (95%-BI)
Groeisnelheid op jaarbasis (cm/jaar)							
Gemiddelde ± SD	4,06 ± 1,20	3,94 ± 1,07	-0,12 ± 1,74	4,26 ± 1,53	5,61 ± 1,05	1,35 ± 1,71	1,57^a (1,22; 1,93) (p = < 0,0001)^b
Z-score voor lengte							
Gemiddelde ± SD	-5,14 ± 1,07	-5,14 ± 1,09	0,00 ± 0,28	-5,13 ± 1,11	-4,89 ± 1,09	0,24 ± 0,32	0,28^a (0,17; 0,39) (p = < 0,0001)^b

AGV (*annualised growth velocity*), groeisnelheid op jaarbasis; 95%-BI, 95%-betrouwbaarheidsinterval; KK, kleinste kwadraten; SD, standaarddeviatie.

^a Verschil is 15 µg/kg Voxzogo min placebo.

^b Tweezijdige p-waarde.

^c Twee patiënten in de Voxzogo-groep stopten vóór week 52 met het onderzoek. De waarden voor deze 2 patiënten werden geïmputeerd voor deze analyse.

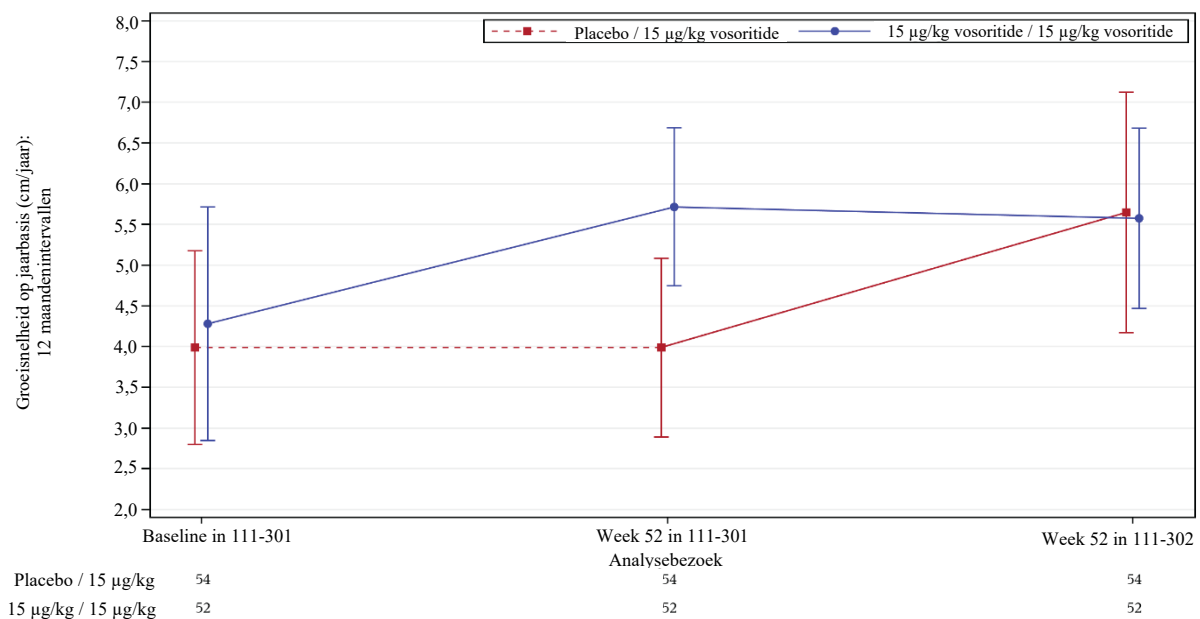
Kleinstekwadratengemiddelde, geschat op basis van het ANCOVA-model (covariantieanalyse), gecorrigeerd voor baselineverschillen tussen de twee armen, covariantieanalyse.

Het voordeel van verbetering in AGV in het voordeel van Voxzogo was consistent in alle vooraf gedefinieerde subgroepen die werden geanalyseerd, waaronder geslacht, leeftijdsgroep, Tanner-stadium, Z-score voor lengte bij baseline en AGV bij baseline. In de subgroep van mannen in Tanner-stadium > I was de puntschatting van behandelingseffect in het voordeel van vosoritide, maar deze subgroep omvatte slechts 8 proefpersonen (3 en 5 proefpersonen in respectievelijk de vosoritide- en placeboarm).

De waargenomen toename van de groei trad proportioneel op in zowel de wervelkolom als de onderste ledematen. Vergeliken met placebo was er geen verschil in botmineraaldichtheid na behandeling met Voxzogo. Gedurende de behandeling met dit geneesmiddel was de gemiddelde toename van de botleeftijd vergelijkbaar met de gemiddelde toename van de chronologische leeftijd, hetgeen wijst op versnelling van de botontwikkeling.

Figuur 1 toont het effect van Voxzogo gedurende de periode van twee jaar in de Voxzogo-behandelingsgroep en het effect in de placebo-controlegroep na het ontvangen van dagelijkse subcutane injecties met Voxzogo gedurende 52 weken in het open-label vervolgonderzoek. Verbeteringen in de AGV bleven in stand gedurende de voortgezette therapie met Voxzogo, zonder aanwijzingen voor tachyfylaxie.

Figuur 1: Gemiddelde (± SD) 12-maandeninterval-AGV



De figuur omvat alle patiënten in het hoofdonderzoek die een lengtemeting hadden op week 52 in het vervolgonderzoek. Ononderbroken lijnen staan voor behandeling met vosoritide 15 µg/kg; stippellijnen staan voor observationeel/placebo. Baseline is gedefinieerd als de laatste meting voor de eerste dosis van het werkzame onderzoeksgeneesmiddel (d.w.z. vosoritide) of de placebo in 111-301. De AGV over 12 maanden op post-baselinebezoek wordt gebaseerd op de voorafgaande 12 maanden. Voorbeeld: 12 maandeninterval-AGV op week 52 in 111-302 = [(lengte bij bezoek op week 52 in 111-302 - lengte bij bezoek op week 52 in 111-301)/(datum van bezoek op week 52 in 111-302 - datum van bezoek op week 52 in 111-301)] x 365,25.

Open-label vervolgonderzoek

In het langetermijnvervolgonderzoek (ACH-onderzoek 111-205) werden 10 patiënten gedurende maximaal 5 jaar continu behandeld met een dosis Voxzogo van 15 µg/kg/dag. De gemiddelde (SD) verbetering van de AGV ten opzichte van baseline na 60 maanden was 1,34 (1,31) cm/jaar.

De toename in lengte na 5 jaar behandeling met 15 µg/kg/dag Voxzogo werd vergeleken met een in leeftijd en geslacht overeenstemmende historische controle. De cross-sectionele vergelijkende analyse over 5 jaar, gecorrigeerd voor lengteverschillen bij baseline, toonde aan dat er een statistisch significant gemiddeld (95%-BI) verschil in lengte was in het voordeel van Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$) ten opzichte van onbehandelde patiënten met achondroplasie.

Pediatrische patiënten 5 jaar

In totaal namen 75 patiënten die op de dag van dosering 4,4 maanden tot 59,8 maanden oud waren, deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een duur van 52 weken. Bij patiënten die op het tijdstip van randomisatie 6 maanden of ouder waren, werden baselinegroeigegevens van ten minste 6 maanden verzameld en bij proefpersonen die op het tijdstip van randomisatie jonger dan 6 maanden waren, werden baselinegegevens van ten minste 3 maanden verzameld. In totaal kregen 64 patiënten via randomisatie een behandeling met vosoritide of placebo toegewezen en 11 patiënten een open-label behandeling. Na 52 weken lieten patiënten die werden behandeld met vosoritide, een verbetering van de Z-score voor lengte van +0,30 SDS (95%-BI 0,07, 0,54) zien ten opzichte van placebo.

Negen kinderen van > 24 tot < 60 maanden werden gedurende 3 jaar behandeld met vosoritide en lieten een verbetering van de Z-score voor lengte zien van +1,22 SDS (95%-BI 0,78, 1,66) en een gemiddeld verschil in veranderingen in lengte van 5,73 cm (95%-BI 3,54, 7,93), vergeleken met een in leeftijd en geslacht overeenstemmende historische controle van onbehandelde patiënten met achondroplasie.

Elf kinderen van > 6 tot < 24 maanden werden gedurende 2 jaar behandeld met vosoritide en lieten een verbetering van de Z-score voor lengte zien van +0,79 SDS (95%-BI 0,29, 1,28) en een gemiddeld verschil in veranderingen in lengte van 2,69 cm (95%-BI 1,00, 4,38), vergeleken met een in leeftijd en geslacht overeenstemmende historische controle van onbehandelde patiënten met achondroplasie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vosoritide is een gemodificeerd recombinant humaan CNP. De peptideanaloog van 39 aminozuren omvat de 37 C-terminale aminozuren van de humane CNP53-sequentie, aangevuld met 2 aminozuren (Pro Gly) om resistentie voor afbraak door neutraal endopeptidase over te brengen, wat resulteert in een langere halfwaardetijd ten opzichte van endogeen CNP.

De farmacokinetiek van vosoritide werd geëvalueerd bij in totaal 58 patiënten van 5 tot 18 jaar met achondroplasie die gedurende 52 weken eenmaal daags een subcutane injectie met vosoritide 15 µg/kg kregen. De farmacokinetische blootstelling voor vosoritide bij 15 patiënten van 2 tot < 5 jaar waren vergelijkbaar met die bij de oudere kinderen.

Bij 8 patiënten van 6 maanden tot < 2 jaar, die eenmaal daags 30 µg/kg kregen, was de farmacokinetische blootstelling voor vosoritide 65 tot 70% hoger dan bij de oudere kinderen (≥ 2 jaar) die eenmaal daags 15 µg/kg kregen. Bij 9 patiënten van < 6 maanden die eenmaal daags 30 µg/kg kregen, was de farmacokinetische blootstelling voor vosoritide 57% tot 105% hoger dan bij de oudere kinderen (≥ 2 jaar) die eenmaal daags 15 µg/kg kregen.

Absorptie

Vosoritide werd geabsorbeerd met een mediane T_{max} van 15 minuten. De gemiddelde (\pm SD) piekconcentratie (C_{max}) en oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip nul tot de laatste meetbare concentratie (AUC_{0-t}) die werd gezien na 52 weken behandeling, was respectievelijk 5 800 (\pm 3 680), en 290 000 (\pm 235 000) pg-min/ml. De biobeschikbaarheid van vosoritide werd niet beoordeeld in klinische onderzoeken.

Distributie

Het gemiddelde (\pm SD) schijnbare distributievolume na 52 weken behandeling was 2 910 (\pm 1 660) ml/kg.

Biotransformatie

Naar verwachting treedt het metabolisme van vosoritide op via katabole reactiepaden en wordt het afgebroken in kleine peptidedeeltjes en aminozuren.

Eliminatie

De gemiddelde (\pm SD) schijnbare klaring na 52 weken behandeling was 79,4 (53,0) ml/min/kg. De gemiddelde (\pm SD) halfwaardetijd was 27,9 (9,9) minuten.

De interpatiëntvariabiliteit (variatiecoëfficiënt) in schijnbare klaring was 33,6 %.

Lineariteit/non-lineariteit

De toename van plasmablootstelling (AUC en C_{max}) met dosis was groter dan dosisproportioneel over het dosisbereik van 2,5 (0,17 maal de aanbevolen dosis) tot 30,0 μ g/kg/dag (tweemaal de goedgekeurde dosis).

Speciale populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van vosoritide gezien op basis van leeftijd (0,9 tot 16 jaar), geslacht, ras of etniciteit.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht is de enige significante covariabele voor de klaring of het distributievolume van vosoritide. Schijnbare klaring en distributievolume van vosoritide namen toe met de toename van het lichaamsgewicht bij patiënten met achondroplasia (9 tot 74,5 kg). De voorgestelde dosering (zie rubriek 4.2) houdt rekening met deze afwijking en beveelt het gebruik aan van doses hoger (bij patiënten met een lichaamsgewicht tussen 10 en 16 kg) of lager (bij personen met een lichaamsgewicht van meer dan 44 kg) dan de 'standaarddosis' van 15 μ g/kg om een gelijkmatig blootstellingsniveau mogelijk te maken voor alle gewichtbereiken.

Patiënten met verminderde nier- en leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van vosoritide bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie zijn niet geëvalueerd. Op basis van het eliminatiemechanisme wordt niet verwacht dat een verminderde nier- of leverfunctie de farmacokinetiek van vosoritide verandert.

Onderzoeken naar geneesmiddelinteractie

In-vitro-onderzoeken naar de remming en inductie van cytochroom-P450(CYP)-enzymen wezen erop dat vosoritide CYP-1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4/5 niet remde en CYP-1A2, 2B6 of 3A4/5 niet induceerde bij klinisch relevante concentraties. Uit *in-vitro*-onderzoeken naar interactie bleek ook dat het potentieel voor interactie met de geneesmiddeltransporteiwitten OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp en BSEP laag is bij klinisch relevante concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden.

In meerdere onderzoeken werden bij gezonde apen bij doses van 28 tot 300 µg/kg op dosisgerelateerde wijze tijdelijke verlagingen van de bloeddruk en verhogingen van de hartfrequentie waargenomen. Maximale effecten werden doorgaans gezien binnen 1 uur na toediening en waren meestal asymptomatisch. Bij een aantal apen die hogere doses vosoritide kregen, werden korte periodes van sternale/laterale ligging of hypoactiviteit waargenomen. Deze effecten zouden verband kunnen houden met een verlaagde bloeddruk.

In toxicologische onderzoeken met herhaalde doses bij ratten en apen zijn bij normale dieren ongewenste effecten waargenomen op de lichaamshouding, botvorm, mobiliteit en botsterkte. Bij apen is de 'no observed adverse effect level' (NOAEL) van vosoritide 25 µg/kg (gemiddelde C_{max}-waarde van 1 170 pg/ml; ongeveer gelijk aan de aanbevolen dosis voor een mens van 20 kg) bij dagelijkse toediening door middel van een subcutane injectie gedurende 44 weken.

Carcinogeniciteit/mutageniteit

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniciteit en genotoxiciteit uitgevoerd met vosoritide. Op basis van het werkingsmechanisme wordt niet verwacht dat vosoritide tumorigeen is.

Aantasting van vruchtbaarheid

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en voortplantingsvermogen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij dosisniveaus tot maximaal 540 µg/kg/dag had vosoritide geen effect op de paringsprestaties, de vruchtbaarheid of kenmerken van worpen.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Vosoritide werd niet in verband gebracht met effecten op het voortplantingsvermogen, in utero of ontwikkelingsparameters gemeten bij ratten en konijnen voor het onderzoeken van de vruchtbaarheid, of embryo-foetale ontwikkeling in onderzoeken naar pre- en postnatale ontwikkeling.

Vosoritide werd gedetecteerd in de moedermelk van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Citroenzuur (E330)
Natriumcitraat (E331)
Trehalosedihydraat

Mannitol (E421)
Methionine
Polysorbaat 80 (E433)

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysieke stabiliteit werd gedurende 3 uur aangetoond bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing meteen te worden gebruikt, tenzij het risico op microbiële contaminatie wordt uitgesloten door de reconstitutiemethode.

Indien Voxzogo niet meteen wordt gebruikt, dient het middel binnen 3 uur na reconstitutie te worden toegediend (zie rubriek 4.2).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voxzogo kan voor een eenmalige periode van maximaal 90 dagen bij kamertemperatuur onder 30 °C worden bewaard, maar niet na de uiterste gebruiksdatum. Plaats Voxzogo niet terug in de koelkast nadat het middel bij kamertemperatuur is bewaard.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vosoritide 0,4 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder

2 ml injectieflacon (glas) met rubber stop (broombutyl) en witte openklapbare dop.

Oplosmiddel

Voorgevulde spuit (glas) met plunjer (broombutyl) en afsluitdopje met een Luer-lock en tegen manipulatie beschermde verzegeling met 0,5 ml water voor injecties.

Vosoritide 0,56 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder

2 ml injectieflacon (glas) met rubber stop (broombutyl) en magenta openklapbare dop.

Oplosmiddel

Voorgevulde spuit (glas) met plunjers (broombutyl) en afsluitdopje met een Luer-lock en tegen manipulatie beschermde verzegeling met 0,7 ml water voor injecties.

Vosoritide 1,2 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder

2 ml injectieflacon (glas) met rubber stop (broombutyl) en grijze openklapbare dop.

Oplosmiddel

Voorgevulde spuit (glas) met plunjers (broombutyl) en afsluitdopje met een Luer-lock en tegen manipulatie beschermde verzegeling met 0,6 ml water voor injecties.

Elke doos bevat:

- 10 injectieflacons Voxzogo
- 10 voorgevulde spuiten met water voor injecties
- 10 afzonderlijke naalden voor eenmalig gebruik (23 gauge, voor reconstitutie)
- 10 afzonderlijke spuiten voor eenmalig gebruik (30 gauge, voor toediening)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van Voxzogo voor subcutane injectie

- De juiste sterkte Voxzogo en de juiste voorgevulde spuit met oplosmiddel (reconstitutievolume) dienen te worden gecontroleerd aan de hand van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie tabel 1).
- Alle noodzakelijke aanvullende benodigdheden dienen aanwezig te zijn voordat wordt begonnen.
 - Alcoholdoekjes
 - Gaasje of pleisters
 - Naaldencontainer
- De Voxzogo injectieflacon en oplosmiddel in een voorgevulde spuit (water voor injecties) dienen uit de koelkast te worden gehaald en er dient te worden gewacht tot deze op kamertemperatuur zijn gekomen alvorens Voxzogo te reconstitueren.
- De naald van het oplosmiddel dient te worden bevestigd op het oplosmiddel in de voorgevulde spuit (water voor injecties).
- De volledige hoeveelheid oplosmiddel dient in de injectieflacon te worden gespoten.
- Het oplosmiddel in de injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid totdat het witte poeder volledig opgelost is. De injectieflacon mag niet worden geschud.
- Het doseringsvolume van de gereconstitueerde oplossing dient met een spuit langzaam te worden opgetrokken uit de injectieflacon voor eenmalig gebruik.
- Na reconstitutie is dit geneesmiddel een heldere, kleurloze tot gele vloeistof. De oplossing mag niet worden gebruikt indien deze verkleurd of troebel is of als er deeltjes aanwezig zijn.
- Na reconstitutie kan Voxzogo bij kamertemperatuur tot 25 °C gedurende maximaal 3 uur worden bewaard in de injectieflacon. Het geneesmiddel bevat geen conserveermiddel.
- Voor toediening dient het benodigde dosisvolume uit de injectieflacon te worden opgetrokken met behulp van de meegeleverde toedieningsspuit (zie tabel 1).
- Elke injectieflacon en voorgevulde spuit zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Uitsluitend de meegeleverde toedieningsspuit mag worden gebruikt.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle naalden en spuiten dienen te worden weggegooid in een naaldencontainer.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/YYYY

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**0,4 MG VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Voxzogo 0,4 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
vosoritide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,4 mg vosoritide. Na reconstitutie bevat elke
injectieflacon 0,4 mg vosoritide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie
van 0,8 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: citroenzuur (E330), natriumcitraat (E331), trehalosedihydraat, mannitol (E421), methionine,
polysorbaat 80 (E433)
Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Deze doos bevat:

- 10 injectieflacons met poeder (0,4 mg)
- 10 spuitjes met oplosmiddel (0,5 ml)
- 10 naalden voor eenmalig gebruik
- 10 spuitjes voor eenmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan voor een eenmalige periode van maximaal 90 dagen bij kamertemperatuur onder 30 °C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Datum uit de koelkast gehaald: ____ / ____ / ____

Indien vosoritide niet meteen wordt gebruikt, dient het middel binnen 3 uur na reconstitutie te worden toegediend.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland
P43 R298

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1577/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Voxzogo 0,4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET 0,4 MG INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Voxzogo 0,4 mg poeder voor injectie
vosoritide
s.c. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJT MET 0,5 ML OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Voxzogo
s.c. gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

Voor reconstitutie van het poeder in de injectieflacon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOORGEVULDE SPIJT MET 0,5 ML OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Voxzogo
Water voor injecties
Subcutaan gebruik na reconstitutie
0,5 ml

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioMarin International Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

0,56 MG VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voxzogo 0,56 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
vosoritide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,56 mg vosoritide. Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 0,56 mg vosoritide in 0,7 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 0,8 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: citroenzuur (E330), natriumcitraat (E331), trehalosedihydraat, mannitol (E421), methionine, polysorbaat 80 (E433)
Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Deze doos bevat:

- 10 injectieflacons met poeder (0,56 mg)
- 10 spuitjes met oplosmiddel (0,7 ml)
- 10 naalden voor eenmalig gebruik
- 10 spuitjes voor eenmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan voor een eenmalige periode van maximaal 90 dagen bij kamertemperatuur onder 30 °C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Datum uit de koelkast gehaald: ____ / ____ / ____

Indien vosoritide niet meteen wordt gebruikt, dient het middel binnen 3 uur na reconstitutie te worden toegediend.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland
P43 R298

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1577/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Voxzogo 0,56 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET 0,56 MG INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Voxzogo 0,56 mg poeder voor injectie
vosoritide
s.c. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,56 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJT MET 0,7 ML OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Voxzogo
s.c. gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,7 ml

6. OVERIGE

Voor reconstitutie van het poeder in de injectieflacon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOORGEVULDE SPIJT MET 0,7 ML OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Voxzogo
Water voor injecties
Subcutaan gebruik na reconstitutie
0,7 ml

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioMarin International Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1,2 MG VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voxzogo 1,2 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie vosoritide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met poeder bevat 1,2 mg vosoritide. Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 1,2 mg vosoritide in 0,6 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 2 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: citroenzuur (E330), natriumcitraat (E331), trehalosedihydraat, mannitol (E421), methionine, polysorbaat 80 (E433)
Oplosmiddel: water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Deze doos bevat:

10 injectieflacons met poeder (1,2 mg)
10 spuitjes met oplosmiddel (0,6 ml)
10 naalden voor eenmalig gebruik
10 spuitjes voor eenmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan voor een eenmalige periode van maximaal 90 dagen bij kamertemperatuur onder 30 °C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Datum uit de koelkast gehaald: ____ / ____ / ____

Indien vosoritide niet meteen wordt gebruikt, dient het middel binnen 3 uur na reconstitutie te worden toegediend.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland
P43 R298

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1577/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Voxzogo 1,2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET 1,2 MG INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Voxzogo 1,2 mg poeder voor injectie
vosoritide
s.c. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,2 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJT MET 0,6 ML OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Voxzogo
s.c. gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

6. OVERIGE

Voor reconstitutie van het poeder in de injectieflacon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOORGEVULDE SPIJTER MET 0,6 ML OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Voxzogo
Water voor injecties
Subcutaan gebruik na reconstitutie
0,6 ml

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioMarin International Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE



B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Voxzogo 0,4 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Voxzogo 0,56 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Voxzogo 1,2 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
vosoritide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u of uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u of uw kind nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Voxzogo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Voxzogo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Voxzogo?

Voxzogo bevat de werkzame stof vosoritide. Het lijkt op een eiwit in het lichaam met de naam C-type-natriuretisch peptide (CNP). Vosoritide wordt gemaakt met behulp van een recombinatietechniek met bacteriën die zijn gemodificeerd (op een bepaalde manier bewerkt om de juiste eigenschappen te krijgen) zodat ze het gen voor de aanmaak van het eiwit bevatten.

Waarvoor wordt het middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van achondroplasie bij patiënten van 4 maanden en ouder van wie de botten nog groeien. Achondroplasie is een erfelijke aandoening die van invloed is op de groei van nagenoeg alle botten in het lichaam, waaronder de schedel, wervelkolom, armen en benen, met als gevolg een zeer korte gestalte met een kenmerkend uiterlijk.

Het geneesmiddel is alleen aangewezen bij achondroplasie die wordt veroorzaakt door mutaties in het *FGFR3*-gen zoals vastgesteld door middel van genetische tests.

Hoe werkt dit middel?

De werkzame stof in Voxzogo werkt rechtstreeks op de groeischijven van uw botten, om nieuwe botgroei te bevorderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u of uw kind een ernstige hartziekte of bloeddrukproblemen heeft.
- als u of uw kind momenteel bloeddrukverlagende geneesmiddelen gebruikt of dat kort geleden heeft gedaan.

Is een van de bovenstaande situaties van toepassing op u of uw kind? Of twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts voordat u Voxzogo gebruikt.

Effecten op de bloeddruk

Voxzogo kan de bloeddruk verlagen. Hierdoor kunt u zich duizelig, misselijk of moe voelen. Meestal is de bloeddruk binnen 90 minuten na de injectie met Voxzogo weer normaal. Treden deze effecten op en zijn ze ernstig? Vertel dat dan uw arts.

Het drinken van een ruime hoeveelheid vloeistoffen op het moment van de injectie kan de kans op deze effecten verlagen. Aanbevolen wordt dat patiënten ongeveer 30 minuten voor de injectie een licht tussendoortje eten en voldoende vloeistof (bijv. water, melk of sap) drinken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is niet voldoende informatie over het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 4 maanden. Daarom wordt het afgeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Voxzogo nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u of is uw kind zwanger, denkt u of uw kind zwanger te zijn, wilt u of wil uw kind zwanger worden of geeft u of uw kind borstvoeding terwijl u of uw kind met dit geneesmiddel wordt behandeld? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Rijvaardigheid, fietsen en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat u zich duizelig, licht in hoofd of moe voelt, of u kunt zich kort na de injectie misselijk voelen. Als dit gebeurt, mag u geen voertuig besturen en mag u niet fietsen, lichamelijke activiteiten verrichten of machines gebruiken gedurende ongeveer een uur na de injectie of totdat u zich beter voelt.

Voxzogo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een zorgverlener moet de injectie met Voxzogo aan u geven. Geef uw kind geen injectie met Voxzogo voordat u hiervoor de juiste training heeft gekregen van een zorgprofessional.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosis

Uw arts zal de juiste dosis kiezen op basis van het lichaamsgewicht van u of uw kind. De arts zal u vertellen hoeveel van de injectievloeistof er moet worden geïnjecteerd. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

In tabel 1 staat de dosis die u of uw kind dagelijks moet injecteren op basis van het lichaamsgewicht. De te injecteren hoeveelheid kan worden weergegeven als verschillende volumes. Dit hangt af van het soort spuit dat in uw verpakking wordt geleverd (milliliter (ml) of eenheden (E)). Controleer of u de juiste dosis heeft voor de spuit die u gebruikt.

Tabel 1: Enkelvoudigedosisvolume op basis van lichaamsgewicht in ml- en eenheden (E)-volumes

Lichaams- gewicht (kg)	Dosis (mg)	Vosoritide 0,4 mg oplosmiddel (water voor injecties): 0,5 ml concentratie: 0,8 mg/ml		Vosoritide 0,56 mg oplosmiddel (water voor injecties): 0,7 ml concentratie: 0,8 mg/ml		Vosoritide 1,2 mg oplosmiddel (water voor injecties): 0,6 ml concentratie: 2 mg/ml	
		ml	Eenheden	ml	Eenheden	ml	Eenheden
		Dagelijks injectievolume					
4	0,12 mg	0,15 ml	15 E				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 E				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 E				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 E				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 E		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 E		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 E		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 E
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 E
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 E
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 E

U of uw kind moet ongeveer 30 minuten voor de injectie een licht tussendoortje eten en voldoende water, melk of sap drinken. Dit kan bijwerkingen zoals duizeligheid, moeheid of misselijkheid (nausea) verminderen.

Hoe gebruikt u dit middel?

Injecteer Voxzogo langzaam onder de huid (subcutane injectie).

De injectie moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden gegeven.

Het wordt aanbevolen om de injectie elke dag op een andere plaats te geven en niet 2 dagen achter elkaar dezelfde plek te gebruiken. Injecteer dit geneesmiddel niet in moedervlekken, littekens, geboortevlekken of gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u te veel van dit middel geïnjecteerd? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als uw kind een dosis heeft gemist, moet de injectie alsnog worden gegeven als dit binnen 12 uur na het geplande tijdstip is. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken sinds het geplande tijdstip, mag u de gemiste dosis niet injecteren. Wacht tot de volgende dag en ga door met de gebruikelijke dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Neem altijd contact op met de arts van uw kind voordat u de beslissing neemt om te stoppen met de behandeling. Heeft u of uw kind nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10 gebruikers**:

- Overgeven
- Lage bloeddruk (tijdelijke effecten zijn onder andere duizeligheid, moe zijn of misselijk zijn kort na een injectie)
- Reacties op de injectieplaats: roodheid, jeuk, ontsteking, zwelling, blauwe plek, huiduitslag, galbulten, pijn. Reacties op de injectieplaats zijn meestal licht en gaan na een paar uur vanzelf over
- Hoge concentraties van alkalische fosfatase in het bloed (zoals blijkt uit bloedtests)

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10 gebruikers**:

- Misselijkheid (nausea)
- Zich flauw of licht in het hoofd voelen, of flauwvallen
- Duizeligheid
- Moeheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). **Niet in de vriezer bewaren.** Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voxzogo kan gedurende maximaal 90 dagen bij kamertemperatuur (onder 30 °C) worden bewaard, maar niet na de uiterste gebruiksdatum. Plaats Voxzogo **niet** terug in de koelkast nadat het middel bij kamertemperatuur is bewaard. **Noteer** op de doos **de datum** waarop u Voxzogo uit de koelkast heeft gehaald om het middel bij kamertemperatuur te bewaren.

Gebruik Voxzogo zodra de oplossing is bereid. Het middel moet in elk geval binnen 3 uur na bereiding worden gegeven. Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing voor injectie troebel is of deeltjes bevat.

Gooi geneesmiddelen niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vosoritide.
 - Elke injectieflacon van 0,4 mg poeder, gereconstitueerd in een oplossing van 0,5 ml oplosmiddel, komt overeen met een concentratie van 0,8 mg/ml.
 - Elke injectieflacon van 0,56 mg poeder, gereconstitueerd in een oplossing van 0,7 ml oplosmiddel, komt overeen met een concentratie van 0,8 mg/ml.
 - Elke injectieflacon van 1,2 mg poeder, gereconstitueerd in een oplossing van 0,6 ml oplosmiddel, komt overeen met een concentratie van 2 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuur (E330), natriumcitraat (E331), trehalosedihydraat, mannitol (E421), methionine, polysorbaat 80 (E433).
- Het oplosmiddel is water voor injecties.

Hoe ziet Voxzogo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voxzogo poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie wordt geleverd als:

- een wit tot geel poeder voor oplossing voor injectie in een glazen injectieflacon en
- een helder, kleurloos oplosmiddel (water voor injecties) om het poeder in op te lossen.

Na het oplossen van het poeder in het oplosmiddel is de oplossing een heldere, kleurloze tot gele vloeistof.

Elke doos bevat:

- 10 injectieflacons Voxzogo
- 10 voorgevulde spuitjes met water voor injecties
- 10 afzonderlijke naalden voor eenmalig gebruik
- 10 afzonderlijke spuitjes voor eenmalig gebruik

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland
P43 R298

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Instructies voor gebruik voor de spuit met een maataanduiding in milliliter (ml)

Lees deze instructies voor gebruik voordat u Voxzogo gebruikt en elke keer dat u een nieuwe voorraad krijgt. Er kan nieuwe informatie in staan.

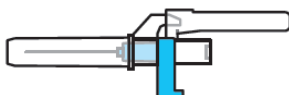
Meegeleverde artikelen voor het injecteren van Voxzogo (zie figuur A)

Figuur A

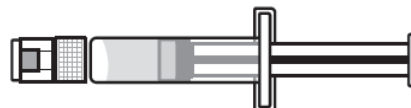
Injectieflacon Voxzogo



Naald voor oplosmiddel
(blauw schuifje voor het intrekken van de naald)



Spuit met oplosmiddel
(bevat water voor injecties voor de reconstitutie van Voxzogo)



Injectiespuit



Raadpleeg uw arts of zorgverlener als u niet weet wat uw aanbevolen dosis is of hoe u de naald voor oplosmiddel en de injectiespuit moet gebruiken.

Benodigde artikelen die *niet* worden meegeleverd in de verpakking (zie figuur B)

Heeft u deze artikelen niet? Vraag uw apotheker ernaar.

Figuur B

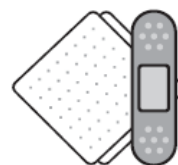
Alcoholdoekjes



Naaldencontainer

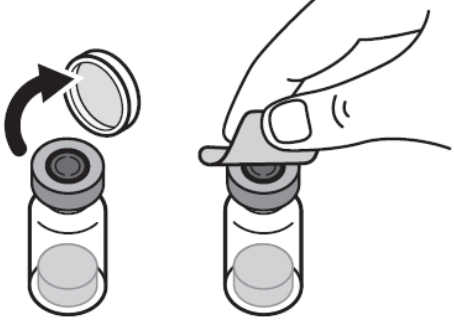
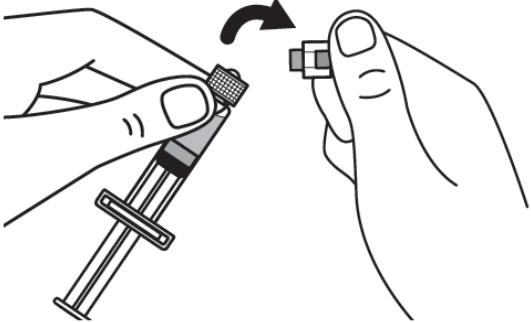
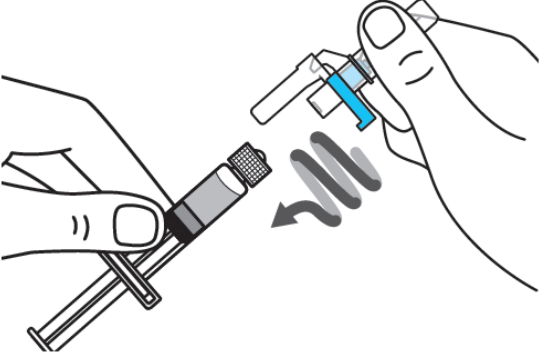
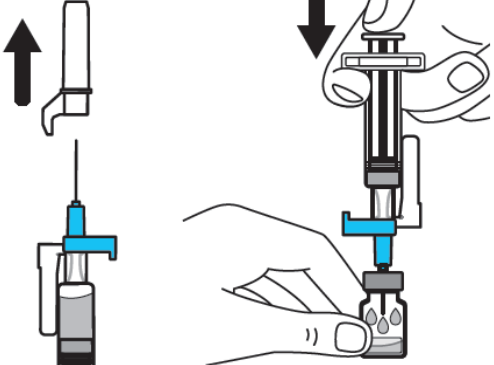


Gaasje of pleister



VOORBEREIDEN VOOR INJECTIE

Voordat u begint, zorgt u ervoor dat u een schoon werkvlak heeft en dat u uw handen heeft gewassen.

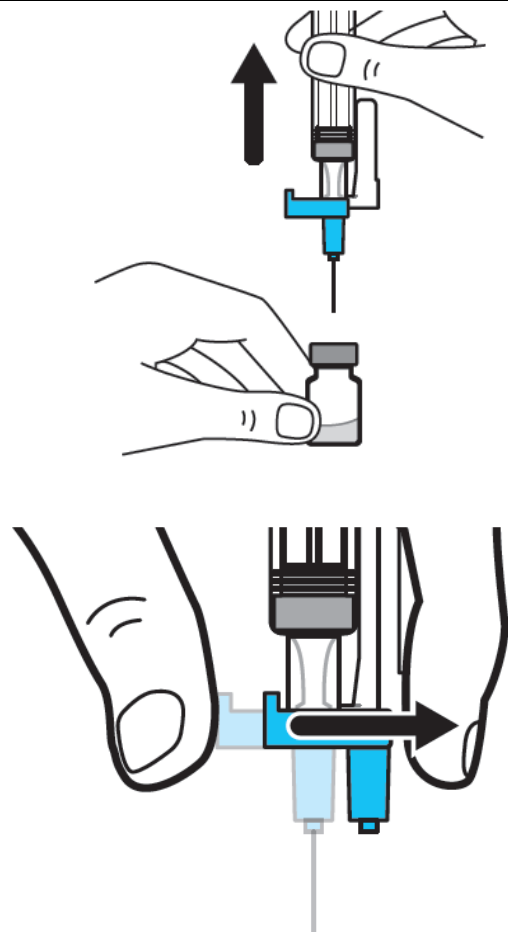
<p>Stap 1: Plaats de injectieflacon op een schone, vlakke ondergrond. Wip de dop eraf en veeg de bovenzijde af met een alcoholdoekje.</p> <p>Raak de stop van de injectieflacon niet aan met uw vingers nadat u deze heeft afgeveegd met een alcoholdoekje.</p>	
<p>Stap 2: Breek de dop van de spuit met oplosmiddel door de dop voorzichtig te buigen.</p>	
<p>Stap 3: Draai de naald voor het oplosmiddel op de spuit met oplosmiddel totdat u de naald niet verder kunt draaien.</p>	
<p>Stap 4: Trek de dop van de naald en steek de naald door het midden van de stop in de injectieflacon. Duw de zuigerstang langzaam naar binnen zodat alle vloeistof in de injectieflacon wordt gespoten.</p> <p>Pas op dat u niet op het blauwe schuifje drukt tot stap 5.</p>	

Stap 5: Haal de naald uit de injectieflacon en druk vervolgens op het blauwe schuifje zodat de naald wordt ingetrokken. Gooi de naald en de spuit weg in een naaldencontainer.

Zie stap 19 en “Hoe voer ik dit middel af?”

Gebruik de spuit met oplosmiddel niet voor het geven van de injectie.

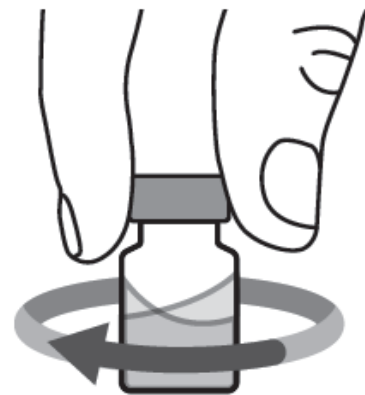
⚠ LET OP: Raak de punt van de naald niet aan.



Stap 6: Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat het poeder volledig opgelost is en de oplossing helder is.

Niet schudden.

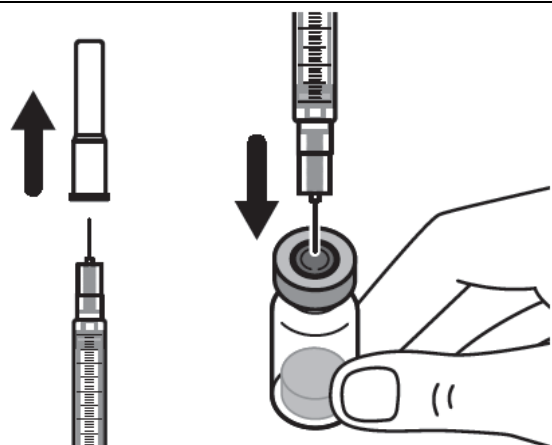
Controleer of het middel helder tot geel van kleur is, niet troebel is en geen deeltjes bevat.



Stap 7: Trek de naalddop van de injectiespuit en steek de naald recht door het midden van de stop in de injectieflacon.

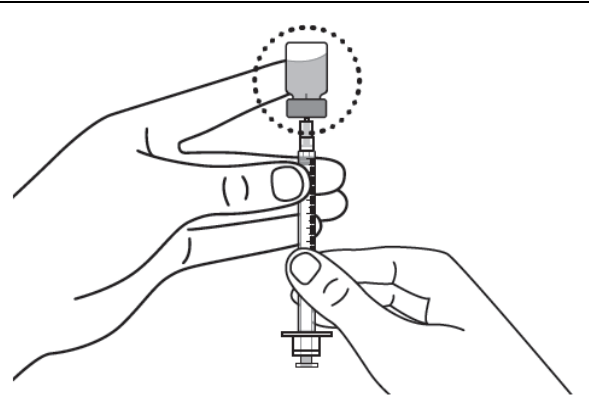
Buig de naald niet.

⚠ LET OP: Plaats de dop niet terug op de naald.



Stap 8: Houd de injectieflacon en spuit voorzichtig vast en draai de injectieflacon ondersteboven met de naald er nog in. De injectieflacon moet zich bovenop bevinden.

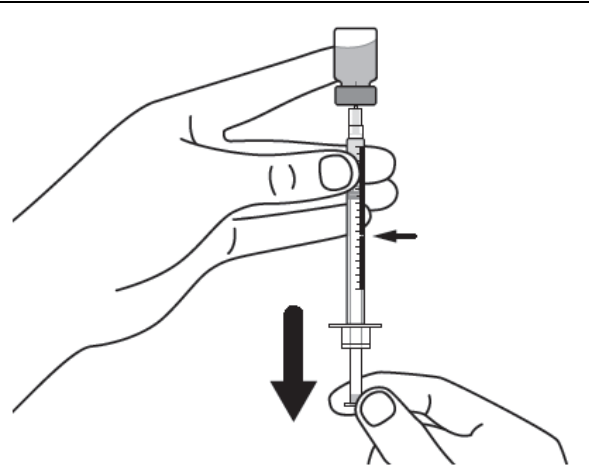
Buig de naald niet.



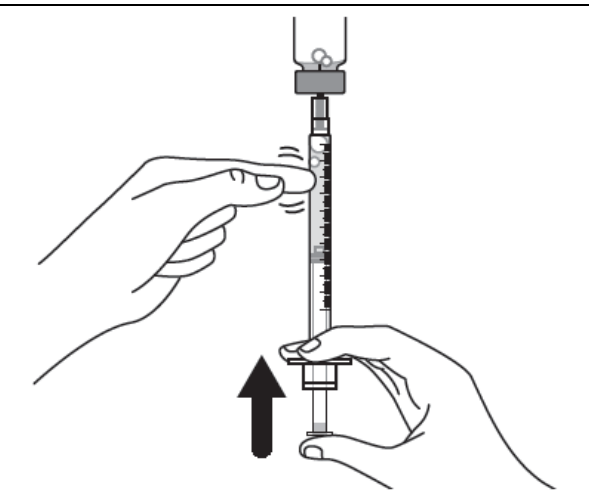
Stap 9: Houd de punt van de naald in het geneesmiddel en trek de zuigerstang langzaam naar buiten om de voorgeschreven dosis in de spuit te trekken.

Controleer op het receptlabel hoeveel van het middel u moet optrekken.

⚠ LET OP: Trek de voorgeschreven dosis op.



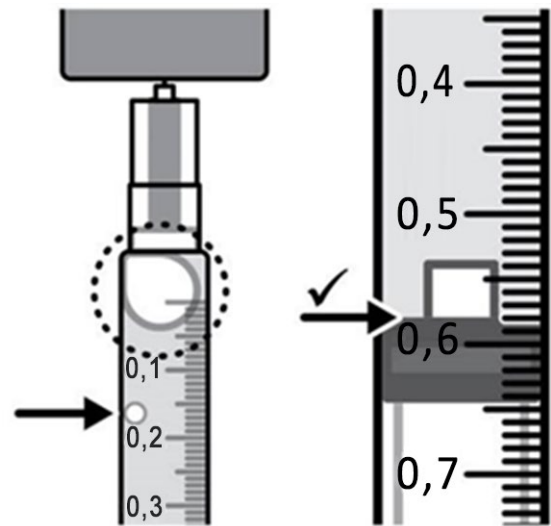
Stap 10: Verwijder grote luchtballen uit de spuit door voorzichtig tegen de spuit te tikken. Druk de ballen vervolgens **langzaam** terug in de injectieflacon.



Stap 11: Herhaal stap 9 en 10 totdat de correcte voorgeschreven dosis in de spuit zit zonder grote bellen.

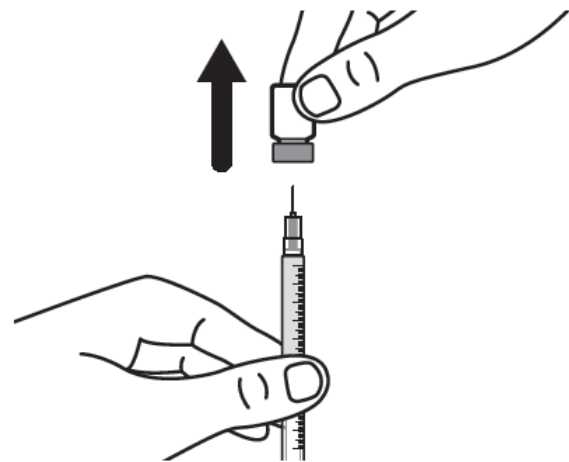
Zorg ervoor dat de dosis in de spuit overeenkomt met de voorgeschreven dosis. Meet vanaf de onderkant van de zuiger, zoals aangegeven.

⚠ LET OP: Verwijder grote bellen. 1 of 2 kleine belletjes zijn acceptabel.



Stap 12: Controleer of de voorgeschreven dosis in de spuit zit, verwijder de injectieflacon en bereid u voor op het toedienen van de dosis.

⚠ LET OP: Controleer voordat u de injectieflacon verwijdert, of de hoeveelheid overeenkomt met de voorgeschreven dosis.



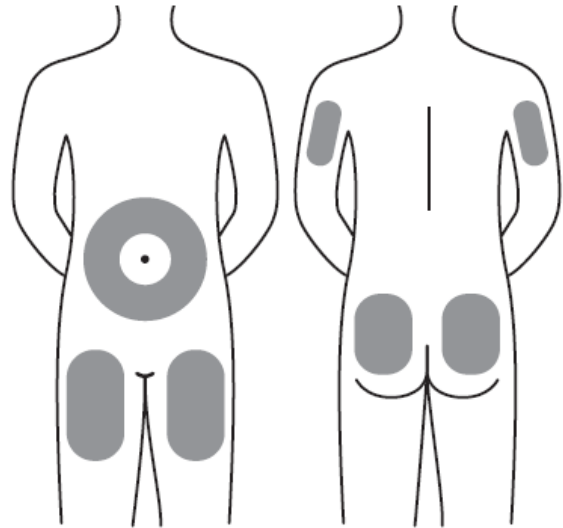
INJECTIEPLAATS KIEZEN EN VOORBEREIDEN

Stap 13: Voxzogo mag uitsluitend in de vetlaag onder de huid (subcutaan) worden geïnjecteerd.

- Injecteer het middel niet door kleding heen.
- Dien niet tweemaal achter elkaar op dezelfde plaats een injectie toe.
- Dien geen injectie toe in huid die pijnlijk, gekneusd, rood of hard is, of littekens bevat.

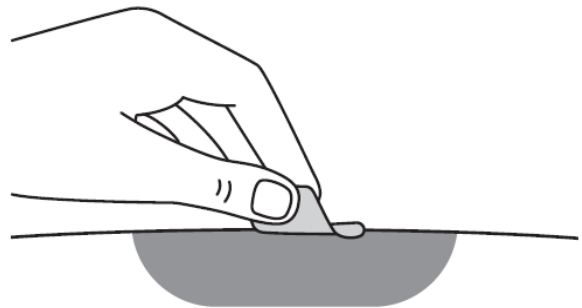
De volgende plaatsen worden aangeraden voor toediening van een injectie:

- **achterkant van de bovenarmen of**
- **dijen of**
- **buik (5 centimeter van de navel) of**
- **billen**



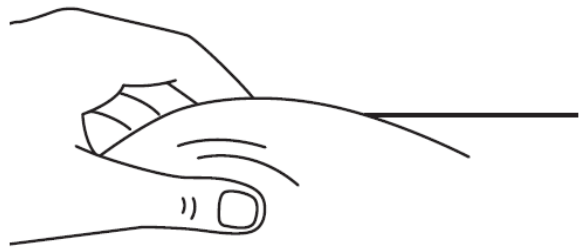
Stap 14: Veeg de injectieplaats af met een alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen.

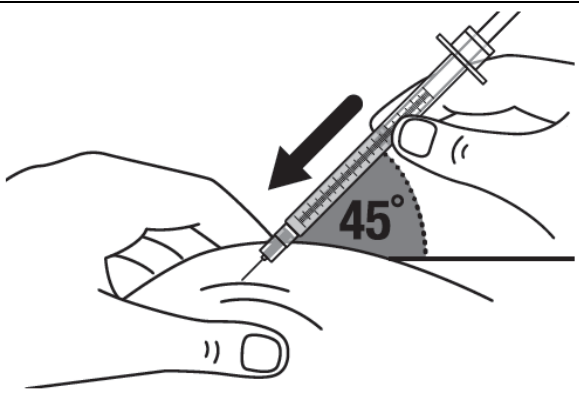
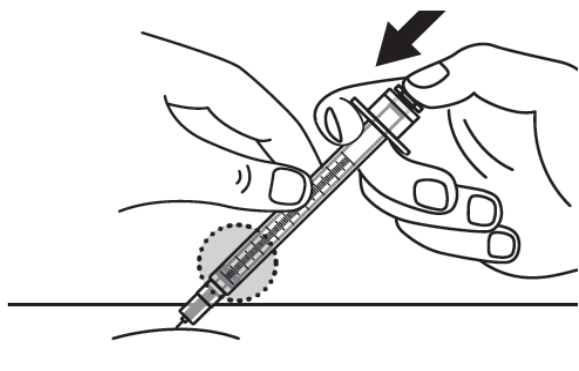
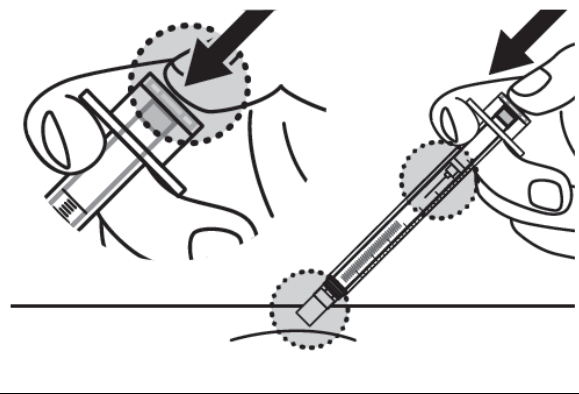
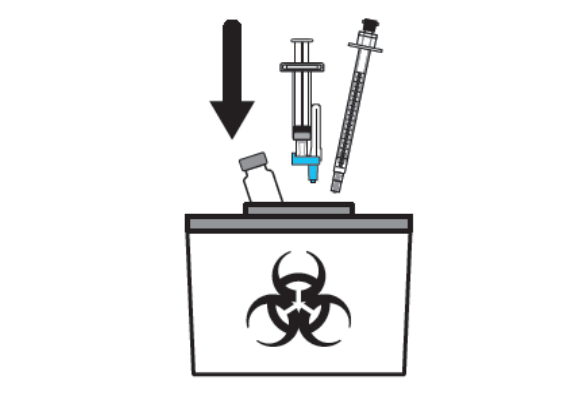
Raak het schoongemaakte gebied niet meer aan voordat u de injectie geeft.



INJECTIE MET VOXZOGO GEVEN

Stap 15: Nadat u de plaats met een alcoholdoekje heeft afgeveegd, knijpt u de huid rondom de gekozen injectieplaats omhoog.



<p>Stap 16: Steek de naald snel helemaal in de huid in een hoek van 45 graden.</p>	
<p>Stap 17: Laat de huid los en duw de zuigerstang langzaam helemaal naar binnen. Injecteer de volledige dosis.</p>	
<p>Stap 18: Blijf op de zuigerstang drukken totdat de naald in de spuit wordt getrokken.</p>	
<p>Stap 19: Gooi de gebruikte injectieflacon, spuiten en naalden weg in een naaldencontainer. Zie “Hoe voer ik dit middel af?” voor meer informatie.</p>	

Na de injectie met Voxzogo

- Controleer de injectieplaats. Als zich op de injectieplaats een kleine hoeveelheid bloed bevindt, drukt u er gedurende enkele seconden voorzichtig een gaasje op of brengt u een pleister aan.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.
- Let op tekenen van een lage bloeddruk, zoals duizeligheid, moeheid of misselijkheid. Heeft u deze symptomen? Bel dan uw arts of zorgverlener, ga op uw rug liggen en leg uw benen omhoog door er kussens onder te plaatsen.

Hoe voer ik dit middel af?

Doe uw gebruikte of niet langer houdbare injectieflacons, naalden en spuiten meteen na gebruik in een naaldencontainer.

Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een afvalcontainer gebruiken die:

- van stevige kunststof gemaakt is
- kan worden afgesloten met een goed afsluitend, doorprikbestendig deksel waar geen naalden door kunnen steken
- rechtop staat en stabiel is tijdens het gebruik
- bestand is tegen lekken en
- voorzien is van een behoorlijke aanduiding om te waarschuwen dat zich in de container gevaarlijk afval bevindt

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u de naaldencontainer naar behoren afvoeren volgens de lokale richtlijnen.

Gooi geneesmiddelen, injectieflacons, losse naalden en spuiten niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Instructies voor gebruik voor de spuit met een maataanduiding in eenheden (E)

Lees deze instructies voor gebruik voordat u Voxzogo gebruikt en elke keer dat u een nieuwe voorraad krijgt. Er kan nieuwe informatie in staan.

De meegeleverde naalden voor oplosmiddel en toedieningsspuiten in deze verpakking zijn nieuwe onderdelen en zijn gemarkeerd met eenheden ('Units', U) voor het afmeten van uw aanbevolen dosis. Uw arts vertelt u wat de aanbevolen dosis is die moet worden toegediend op basis van uw gewichtsbereik.

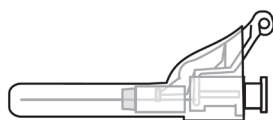
Meegeleverde artikelen voor het injecteren van Voxzogo (zie figuur A)

Figuur A

Injectieflacon Voxzogo

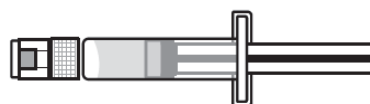


Naald voor oplosmiddel

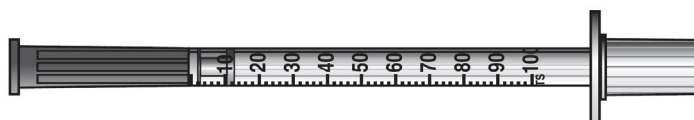


Spuit met oplosmiddel

(bevat water voor injecties voor de reconstitutie van Voxzogo)



Injectiespuit



Uw dosis kan worden toegediend met de injectiespuit in figuur A. De maateenheden voor deze spuit komen als volgt overeen met ml: 0,1 ml = 10 eenheden.

Raadpleeg uw arts of zorgverlener als u niet weet wat uw aanbevolen dosis is of hoe u de naald voor oplosmiddel en de injectiespuit moet gebruiken.

Benodigde artikelen die *niet* worden meegeleverd in de verpakking (zie figuur B)

Heeft u deze artikelen niet? Vraag uw apotheker ernaar.

Figuur B

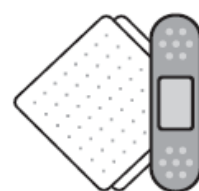
Alcoholdoekjes



Naaldencontainer

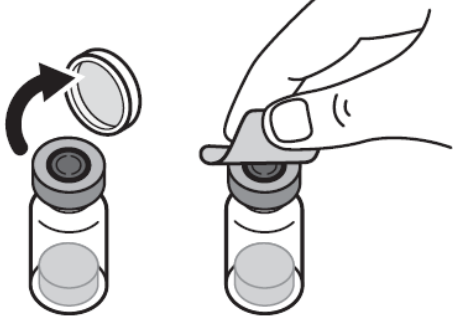
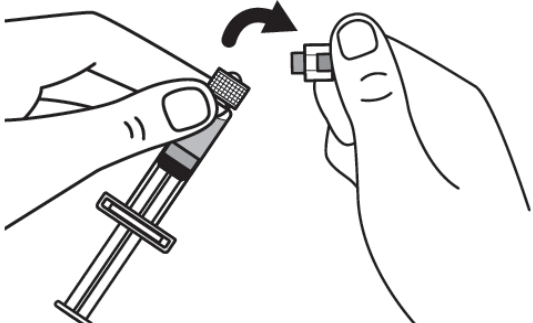
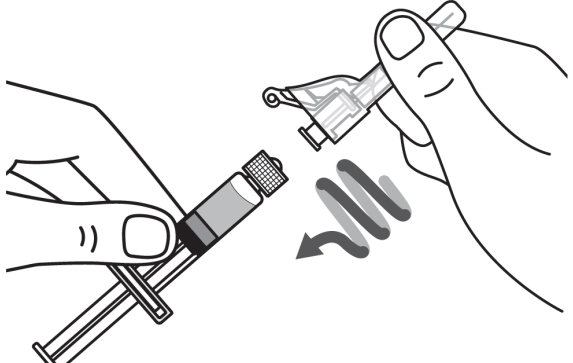
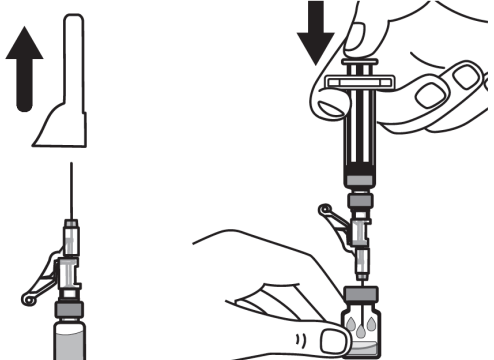


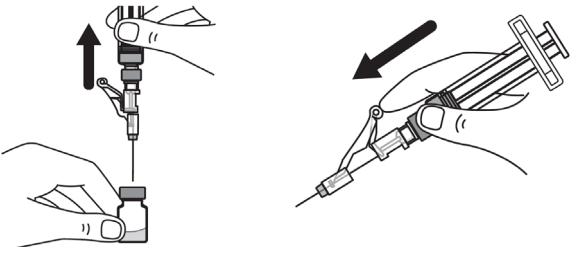

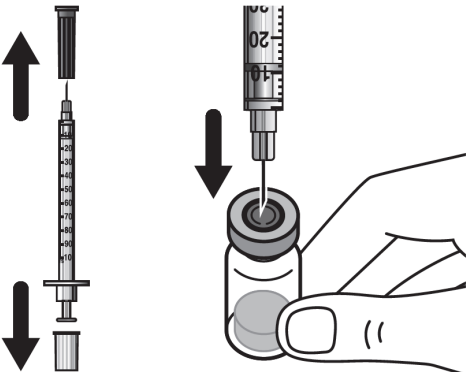
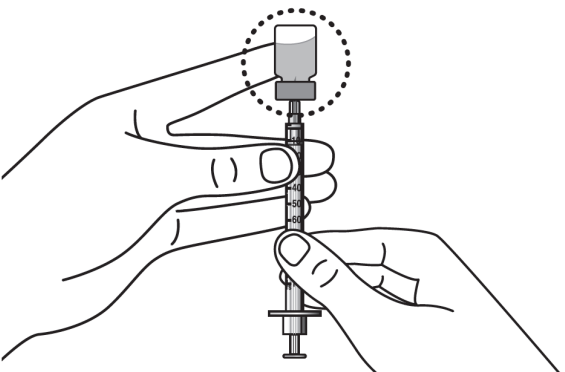
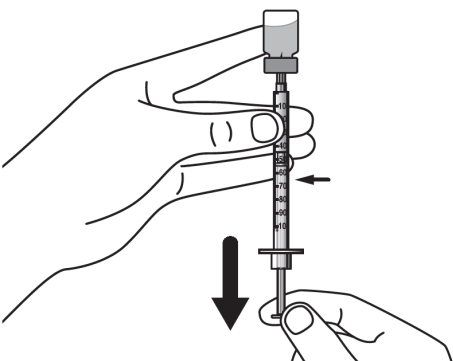
Gaasje of pleister



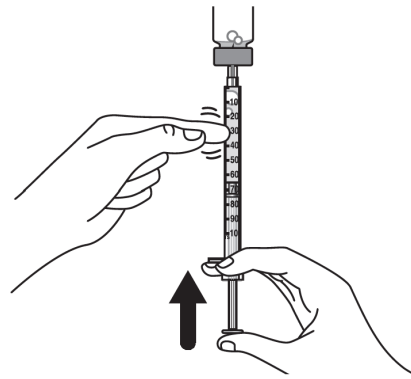
VOORBEREIDEN VOOR INJECTIE

Voordat u begint, zorgt u ervoor dat u een schoon werkvlak heeft en dat u uw handen heeft gewassen.

<p>Stap 1: Plaats de injectieflacon op een schone, vlakke ondergrond. Wip de dop eraf en veeg de bovenzijde af met een alcoholdoekje.</p> <p>Raak de stop van de injectieflacon niet aan met uw vingers nadat u deze heeft afgeveegd met een alcoholdoekje.</p>	
<p>Stap 2: Breek de dop van de spuit met oplosmiddel door de dop voorzichtig te buigen.</p>	
<p>Stap 3: Draai de naald voor het oplosmiddel op de spuit met oplosmiddel totdat u de naald niet verder kunt draaien.</p>	
<p>Stap 4: Trek de dop van de naald en steek de naald door het midden van de stop in de injectieflacon. Duw de zuigerstang langzaam naar binnen zodat alle vloeistof in de injectieflacon wordt gespoten.</p>	

<p>Stap 5: Haal de naald uit de injectieflacon. Gooi de naald en de spuit weg in een naaldencontainer.</p> <p>Zie stap 18 en “Hoe voer ik dit middel af?”</p> <p>Gebruik de spuit met oplosmiddel niet voor het geven van de injectie.</p> <p>⚠ LET OP: Raak de punt van de naald niet aan.</p>	
<p>Stap 6: Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat het poeder volledig opgelost is en de oplossing helder is.</p> <p>Niet schudden.</p> <p>Controleer of het middel helder tot geel van kleur is, niet troebel is en geen deeltjes bevat.</p>	
<p>Stap 7: Trek de naalddop van de injectiespuit en steek de naald recht door het midden van de stop in de injectieflacon.</p> <p>Buig de naald niet.</p> <p>⚠ LET OP: Plaats de dop niet terug op de naald.</p>	
<p>Stap 8: Houd de injectieflacon en spuit voorzichtig vast en draai de injectieflacon ondersteboven met de naald er nog in. De injectieflacon moet zich bovenop bevinden.</p> <p>Buig de naald niet.</p>	
<p>Stap 9: Houd de punt van de naald in het geneesmiddel en trek de zuigerstang langzaam naar buiten om de voorgeschreven dosis in de spuit te trekken.</p> <p>Controleer op het receptlabel hoeveel van het middel u moet optrekken.</p> <p>⚠ LET OP: Controleer de spuit die in de verpakking is meegeleverd en trek de voorgeschreven dosis op.</p>	

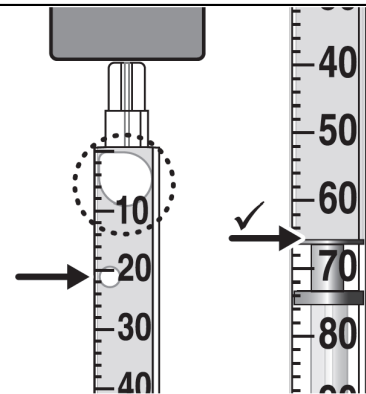
Stap 10: Verwijder grote luchtballen uit de spuit door voorzichtig tegen de spuit te tikken. Druk de ballen vervolgens **langzaam** terug in de injectieflacon.



Stap 11: Herhaal stap 9 en 10 totdat de correcte voorgeschreven dosis in de spuit zit zonder grote ballen.

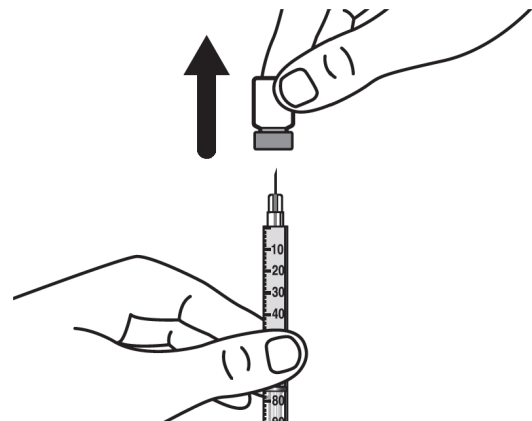
Zorg ervoor dat de dosis in de spuit overeenkomt met de voorgeschreven dosis. Meet vanaf de onderkant van de zuiger, zoals aangegeven.

⚠ LET OP: Verwijder grote ballen. 1 of 2 kleine belletjes zijn acceptabel.



Stap 12: Controleer of de voorgeschreven dosis in de spuit zit, verwijder de injectieflacon en bereid u voor op het toedienen van de dosis.

⚠ LET OP: Controleer voordat u de injectieflacon verwijdert, of de hoeveelheid overeenkomt met de voorgeschreven dosis.



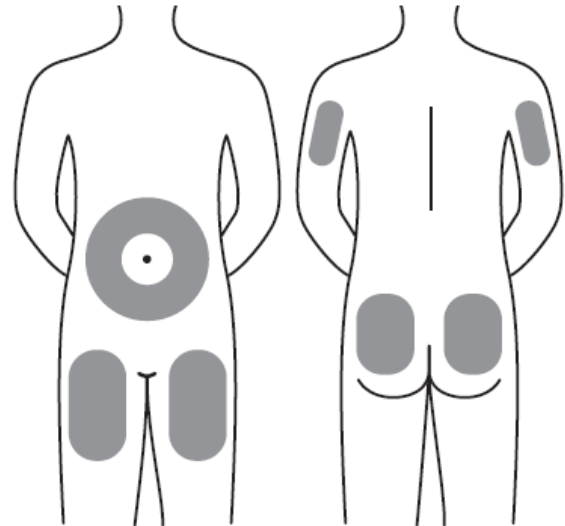
INJECTIEPLAATS KIEZEN EN VOORBEREIDEN

Stap 13: Voxzogo mag uitsluitend in de vetlaag onder de huid (subcutaan) worden geïnjecteerd.

- Injecteer het middel niet door kleding heen.
- Dien niet tweemaal achter elkaar op dezelfde plaats een injectie toe.
- Dien geen injectie toe in huid die pijnlijk, gekneusd, rood of hard is, of littekens bevat.

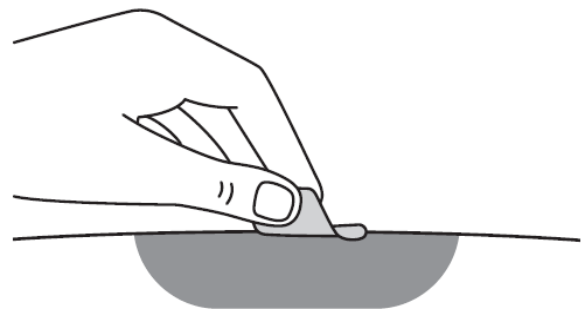
De volgende plaatsen worden aangeraden voor toediening van een injectie:

- **achterkant van de bovenarmen of**
- **dijen of**
- **buik (5 centimeter van de navel) of**
- **billen**



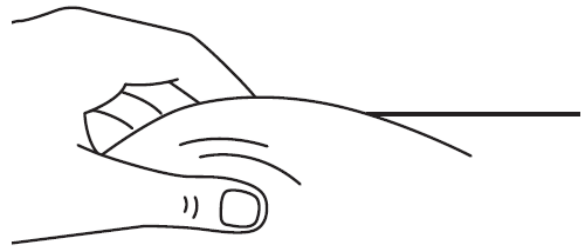
Stap 14: Veeg de injectieplaats af met een alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen.

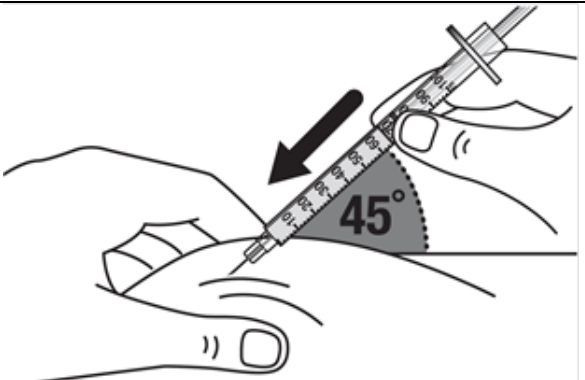
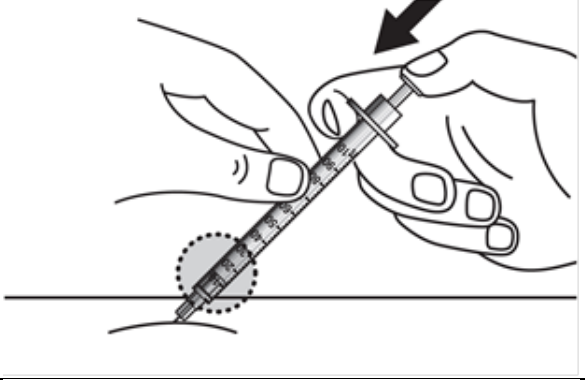
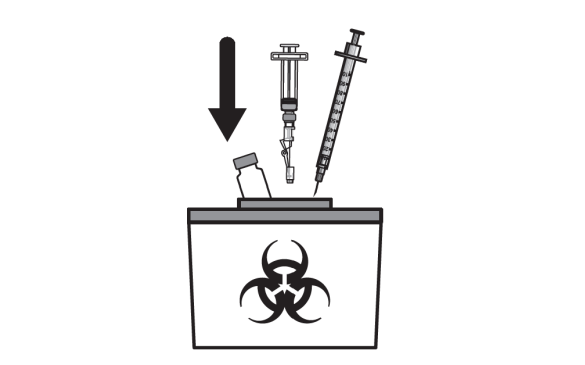
Raak het schoongemaakte gebied niet meer aan voordat u de injectie geeft.



INJECTIE MET VOXZOGO GEVEN

Stap 15: Nadat u de plaats met een alcoholdoekje heeft afgeveegd, knijpt u de huid rondom de gekozen injectieplaats omhoog.



<p>Stap 16: Steek de naald snel helemaal in de huid in een hoek van 45 graden.</p>	
<p>Stap 17: Laat de huid los en duw de zuigerstang langzaam helemaal naar binnen. Injecteer de volledige dosis.</p>	
<p>Stap 18: Gooi de gebruikte injectieflacon, spuiten en naalden weg in een naaldencontainer. Zie “Hoe voer ik dit middel af?” voor meer informatie.</p>	

Na de injectie met Voxzogo

- Controleer de injectieplaats. Als zich op de injectieplaats een kleine hoeveelheid bloed bevindt, drukt u er gedurende enkele seconden voorzichtig een gaasje op of brengt u een pleister aan.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.
- Let op tekenen van een lage bloeddruk, zoals duizeligheid, moeheid of misselijkheid. Heeft u deze symptomen? Bel dan uw arts of zorgverlener, ga op uw rug liggen en leg uw benen omhoog door er kussens onder te plaatsen.

Hoe voer ik dit middel af?

Doe uw gebruikte of niet langer houdbare injectieflacons, naalden en spuiten meteen na gebruik in een naaldencontainer.

Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een afvalcontainer gebruiken die:

- van stevige kunststof gemaakt is
- kan worden afgesloten met een goed afsluitend, doorprikbestendig deksel waar geen naalden door kunnen steken
- rechtop staat en stabiel is tijdens het gebruik
- bestand is tegen lekken en
- voorzien is van een behoorlijke aanduiding om te waarschuwen dat zich in de container gevaarlijk afval bevindt

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u de naaldencontainer naar behoren afvoeren volgens de lokale richtlijnen.

Gooi geneesmiddelen, injectieflacons, losse naalden en spuitjes niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.