

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Voxzogo 0,4 mg pó e solvente para solução injetável  
Voxzogo 0,56 mg pó e solvente para solução injetável  
Voxzogo 1,2 mg pó e solvente para solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Voxzogo 0,4 mg pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis de pó contém 0,4 mg de vosoritida\*.  
Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 0,4 mg de vosoritida em 0,5 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 0,8 mg/ml.

### Voxzogo 0,56 mg pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis de pó contém 0,56 mg de vosoritida\*.  
Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 0,56 mg de vosoritida em 0,7 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 0,8 mg/ml.

### Voxzogo 1,2 mg pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis de pó contém 1,2 mg de vosoritida\*.  
Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 1,2 mg de vosoritida em 0,6 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 2 mg/ml.

\*produzido em células de *Escherichia coli* com tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é branco a amarelo e o solvente é transparente e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Voxzogo é indicado para o tratamento da acondroplasia em doentes com idade igual e superior a 4 meses, cujas epífises não estão fechadas. O diagnóstico de acondroplasia deve ser confirmado por testes genéticos apropriados.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com vosoritida deve ser iniciado e supervisionado por um médico devidamente qualificado no controlo de perturbações do crescimento ou de displasias esqueléticas.

## Posologia

Voxzogo é administrado como uma injeção subcutânea diária. A dose recomendada baseia-se no peso do doente e é aproximadamente entre 15-30 µg/kg, em que a dose mais elevada é administrada às crianças mais pequenas, ver Tabela 1.

A dose pode ser administrada utilizando seringas graduadas em ml ou seringas graduadas em Unidades (U) (ver Tabela 1). As medições nas seringas graduadas em Unidades são equivalentes a ml de acordo com a seguinte fórmula: 0,1 ml = 10 Unidades. Devido a questões práticas e tendo em conta as alterações da farmacocinética (FC) relacionadas com o peso (ver secção 5.2), é recomendada a dosagem seguinte.

Tabela 1: Volume de dose única por peso corporal em volumes em ml e em Unidades (U)

Peso corporal (kg)	Dose (mg)	Vosoritida 0,4 mg solvente (água para preparações injetáveis): 0,5 ml concentração: 0,8 mg/ml						Vosoritida 0,56 mg solvente (água para preparações injetáveis): 0,7 ml concentração: 0,8 mg/ml		Vosoritida 1,2 mg solvente (água para preparações injetáveis): 0,6 ml concentração: 2 mg/ml	
		Volume da injeção diária									
		ml	Unidades	ml	Unidades	ml	Unidades	ml	Unidades		
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U								
5	0,16 mg	0,20 ml	20 U								
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 U								
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 U								
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 U						
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 U						
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 U						
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 U				
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 U				
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 U				
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 U				

### Duração do tratamento

O tratamento com este medicamento deve ser interrompido após confirmação de que não existe potencial de crescimento adicional, indicado por uma velocidade de crescimento < 1,5 cm/ano e fecho das epífises.

### Dose em falta

Se se esquecer de tomar uma dose de vosoritida, esta pode ser administrada até 12 horas após a hora em que deveria ter sido administrada. Se tiverem decorrido mais de 12 horas desde o horário original de administração da dose, a dose em falta NÃO deve ser administrada. Os doentes/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a continuar com a próxima dose agendada para o dia seguinte.

### Monitorização do crescimento

Os doentes devem ser monitorizados e avaliados periodicamente a cada 3 a 6 meses para verificar o peso corporal, o crescimento e o desenvolvimento físico. A dose deve ser ajustada de acordo com o peso corporal do doente (ver Tabela 1).

## Populações especiais

### *Doentes com compromisso renal ou hepático*

A segurança e eficácia da vosoritida em doentes com compromisso renal ou hepático não foram avaliadas.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Voxzogo em crianças com idade inferior a 4 meses são limitadas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

## Modo de administração

Voxzogo destina-se apenas para uma única utilização por via subcutânea. Este medicamento tem de ser administrado num prazo de 3 horas após a reconstituição.

Antes da injeção, um profissional de saúde deverá:

- dar formação aos prestadores de cuidados sobre a preparação e injeção subcutânea deste medicamento.
- dar formação aos prestadores de cuidados e aos doentes para reconhecerem os sinais e sintomas de tensão arterial baixa.
- informar os prestadores de cuidados e os doentes sobre o que fazer no caso de diminuições da tensão arterial sintomáticas.

Deve indicar-se aos doentes e aos prestadores de cuidados que devem efetuar uma rotação dos locais utilizados para as injeções subcutâneas. Os locais de injeção recomendados no corpo incluem a parte anterior média das coxas e a parte inferior do abdómen, exceto a área de 5 cm imediatamente em redor do umbigo, a parte superior das nádegas ou a parte posterior dos braços. Não se deve utilizar a mesma área de injeção em dois dias consecutivos. Voxzogo não deve ser injetado em locais que estejam vermelhos, inchados ou sensíveis.

Os doentes devem estar bem hidratados no momento da injeção. Recomenda-se que os doentes comam um lanche leve e bebam uma quantidade adequada de líquidos (p. ex., água, leite, sumo, etc.) cerca de 30 minutos antes de administrar a injeção. Deste modo pretende-se reduzir a ocorrência dos sinais e sintomas de potenciais diminuições da tensão arterial (tonturas, fadiga e/ou náuseas) (ver secção 4.4, Efeitos na tensão arterial).

Se possível, este medicamento deve ser injetado aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Efeitos na tensão arterial

Os doentes com doença cardíaca ou vascular significativa e os doentes a tomar medicamentos anti-hipertensivos foram excluídos da participação em ensaios clínicos pré-comercialização.

Para reduzir o risco de uma potencial diminuição da tensão arterial e os sintomas associados (tonturas, fadiga e/ou náuseas), os doentes devem estar bem hidratados no momento da injeção (ver secções 4.2 e 4.8).

### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de volume, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Foram realizados estudos *in vitro* de inibição e indução do citocromo P450 (CYP), assim como estudos *in vitro* de inibição de transportadores. Os resultados sugerem que é improvável que a vosoritida provoque interações medicamentosas mediadas pelo CYP ou por transportadores no ser humano quando o medicamento é administrado concomitantemente com outros medicamentos.

Não foram realizados outros estudos de interação. Por ser uma proteína recombinante humana, a vosoritida é um candidato improvável à ocorrência de interações medicamentosas.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de vosoritida em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de vosoritida durante a gravidez.

### Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de vosoritida no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Vosoritida não deve ser utilizada durante a amamentação.

### Fertilidade

Não foi observado nenhum compromisso da fertilidade masculina ou feminina em estudos não clínicos (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Voxzogo sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar máquinas são moderados. Vosoritida pode causar diminuições temporárias e tipicamente ligeiras da tensão arterial, mas também foram notificadas síncope, pré-síncope e tonturas, assim como outros sinais e sintomas de diminuição da tensão arterial como reações adversas ao Voxzogo. Deve ser considerada a resposta dos doentes ao tratamento e, se apropriado, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas durante, pelo menos, 60 minutos após a injeção.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes à vosoritida foram reações no local da injeção (85%), vómitos (27%) e diminuição da tensão arterial (13%).

## Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas nos doentes tratados com vosoritida estão apresentadas na tabela abaixo.

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência. As frequências estão definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com Voxzogo

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>
Doenças do sistema nervoso		Síncope
		Pré-síncope
		Tonturas
Vasculopatias	Hipotensão <sup>a</sup>	
Doenças gastrointestinais	Vómitos	Náuseas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local da injeção <sup>b</sup>	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Fosfatase alcalina aumentada	

a. A hipotensão inclui tanto reações adversas assintomáticas como sintomáticas.

b. As reações no local da injeção incluem os termos preferidos: eritema no local de injeção, reação no local de injeção, tumefação do local de injeção, urticária no local de injeção, dor no local de injeção, equimose no local de injeção, prurido no local de injeção, hemorragia no local de injeção, descoloração do local da injeção e induração no local de injeção.

## Descrição de uma seleção de reações adversas

### *Hipotensão*

No estudo 111-301 ACH, doentes com idade  $\geq 5$  anos, 13% dos doentes tratados com vosoritida, em comparação com 5% dos doentes tratados com placebo, notificaram acontecimentos de diminuição da tensão arterial, que foram transitórios e se resolveram sem intervenção. O tempo mediano até ao aparecimento desde a injeção foi 31 (18 a 120) minutos com resolução no período de 31 (5 a 90) minutos. Os acontecimentos notificados foram identificados predominantemente durante os períodos de monitorização frequente dos sinais vitais em consultas clínicas após a administração da dose durante um período de tratamento de 52 semanas. 2% dos doentes tiveram um episódio sintomático com tonturas e vómitos.

No estudo 111-206, ocorreram acontecimentos de diminuição da tensão arterial em 2 doentes (5%) com idade  $< 5$  anos tratados com vosoritida em comparação com 2 doentes (6%) que receberam placebo. Em doentes com idades compreendidas entre  $> 2$  anos e  $< 5$  anos, foram notificados acontecimentos de diminuição da tensão arterial em 1 doente (5%) tratado com vosoritida em comparação com 1 doente (6%) que recebeu placebo. Em doentes com idades compreendidas entre 6 meses e  $< 2$  anos, foram notificados acontecimentos de diminuição da tensão arterial em 0 doentes tratados com vosoritida em comparação com 1 doente (13%) que recebeu placebo. Em doentes com idade  $< 6$  meses, foram notificados acontecimentos de diminuição da tensão arterial em 1 doente (8%) tratado com vosoritida em comparação com 0 doentes que receberam placebo. Todos os eventos foram transitórios, resolveram-se sem intervenção e não limitaram o tratamento.

### *Reações no local da injeção*

No estudo 111-301 ACH, doentes com idade  $\geq 5$  anos, foram notificadas reações no local da injeção em 85% dos doentes tratados com vosoritida em comparação com os 82% dos doentes tratados com placebo. Os doentes que receberam este medicamento e que apresentaram reações no local da injeção notificaram uma mediana de 76 acontecimentos em comparação com os doentes que receberam placebo, os quais notificaram uma mediana de 7,5 acontecimentos durante um período de 52 semanas. As reações no local da injeção mais frequentes (as que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes tratados com vosoritida) foram reação no local da injeção (73%), eritema no local de injeção (68%), tumefação do local de injeção (38%) e urticária no local de injeção (13%). Todas as reações no local da injeção tiveram gravidade de grau 1 (ligeira), com exceção de 5 acontecimentos em dois doentes que foram de grau 2 (moderada). Os acontecimentos de grau 2 notificados incluíram: dois doentes que notificaram dois acontecimentos de urticária no local de injeção e um acontecimento de vesículas no local de injeção.

No estudo 111-206, doentes com idade  $< 5$  anos, foram notificadas reações no local da injeção em 86% dos doentes tratados com vosoritida em comparação com 53% dos doentes que receberam placebo. Os doentes que receberam vosoritida e que apresentaram reações no local da injeção notificaram uma mediana de 224 acontecimentos em comparação com os doentes que receberam placebo, os quais notificaram uma mediana de 114 acontecimentos durante um período de 52 semanas, sendo que todos os acontecimentos tiveram gravidade de grau 1 (ligeira). Em doentes com idade compreendida entre  $> 2$  anos e  $< 5$  anos, foram notificadas reações no local da injeção em 84% dos doentes tratados com vosoritida em comparação com 44% dos doentes que receberam placebo. Em doentes com idade compreendida entre 6 meses e  $< 2$  anos, foram notificadas reações no local da injeção em 83% dos doentes tratados com vosoritida em comparação com 50% dos doentes que receberam placebo. Em doentes com idade  $< 6$  meses, foram notificadas reações no local da injeção em 92% dos doentes tratados com vosoritida em comparação com 75% dos doentes que receberam placebo.

Em todos os grupos etários, as reações no local da injeção foram transitórias e não limitaram o tratamento.

### Imunogenicidade

Dos 131 doentes com idade igual ou superior a 5 anos com acondroplasia que foram tratados com vosoritida 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  e nos quais foi possível avaliar a presença de anticorpos antifármaco (anti-drug antibody, ADA) até às 240 semanas, os ADA foram detetados em 35% dos doentes. O desenvolvimento de ADA foi registado pela primeira vez no dia 85. Todos os doentes com teste ADA positivo tiveram um resultado negativo no teste de anticorpos neutralizantes antivósoritida. Não se observou nenhuma correlação entre o número, duração ou gravidade das reações adversas de hipersensibilidade ou das reações no local da injeção e a positividade ou o título médio de ADA. Não se observou nenhuma associação entre a positividade de ADA ou o título médio de ADA e a alteração comparativamente ao valor inicial na velocidade de crescimento anual (VCA) ou no índice Z para a altura no Mês 12. Não se observou nenhum impacto dos ADA séricos detetados nas medições da FC plasmática da vosoritida.

Nos doentes com menos de 5 anos de idade, 19% (8/43) dos doentes tratados com vosoritida mostraram-se positivos no teste ADA e todos os doentes tratados com placebo mostraram-se negativos no teste ADA. O desenvolvimento de ADA foi registado pela primeira vez na semana 26. Todos os doentes com teste ADA positivo tiveram um resultado negativo no teste de anticorpos antifármaco neutralizantes (neutralising anti-drug antibodies, NAb) em todos os momentos de teste. O desenvolvimento de ADA não teve qualquer impacto sobre a segurança, a eficácia ou a FC de vosoritida.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos, foram exploradas doses de vosoritida até 30 µg/kg/dia. Dois doentes receberam até 3 vezes a dose diária recomendada de 15 µg/kg/dia num período até 5 semanas. Não foram observados sinais, sintomas ou reações adversas associadas a uma dose mais elevada do que a pretendida.

No caso de um doente tomar mais do que deveria, o doente deve contactar o seu profissional de saúde.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: fármacos para o tratamento de doenças ósseas, outros medicamentos que afetam a estrutura e a mineralização óssea, código ATC: M05BX07

#### Mecanismo de ação

A vosoritida é um peptídeo natriurético tipo C (CNP) modificado. Nos doentes com acondroplasia, a ossificação endocondral é regulada negativamente devido a uma mutação de ganho de função no recetor do fator de crescimento fibroblástico 3 (*FGFR3*). A ligação da vosoritida aos recetores dos peptídeos natriuréticos tipo B (NPR-B) antagoniza a sinalização a jusante dos *FGFR3* inibindo as cinases 1 e 2 reguladas por sinais extracelulares (ERK1/2) na via da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK) ao nível da proteína cinase de serina/treonina em fibrossarcoma de crescimento acelerado (RAF-1). Como resultado, a vosoritida, tal como o CNP, atua como um regulador positivo da ossificação endocondral uma vez que promove a proliferação e diferenciação em condrócitos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

No tratamento com vosoritida, foram observados aumentos dependentes da exposição (AUC e  $C_{máx}$ ) nas concentrações de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, um biomarcador da atividade dos NPR-B) na urina e do marcador sérico de colagénio tipo X (CXM, um biomarcador da ossificação endocondral) comparativamente ao valor inicial. O aumento das concentrações de cGMP na urina comparativamente ao valor inicial pré-dose ocorreu nas primeiras quatro horas após a administração da dose. No dia 29 de administração diária deste medicamento, a mediana da concentração sérica de CXM aumentou comparativamente ao valor inicial. Este efeito manteve-se além de 24 meses de tratamento.

A atividade da vosoritida medida pelo cGMPc na urina estava próxima da saturação enquanto que o aumento máximo na atividade das placas de crescimento indicado pelo CXM foi alcançado com a dose de 15 µg/kg administrada subcutaneamente uma vez por dia .

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da vosoritida em doentes com acondroplasia com mutação no *FGFR3* confirmada foram avaliadas num estudo duplo-cego aleatorizado, controlado por placebo com a duração de 52 semanas (estudo 111-301 ACH). No estudo 111-301 ACH, os doentes foram aleatorizados para receber vosoritida (n=60) ou placebo (n=61) e a dose de vosoritida foi de 15 µg/kg administrada subcutaneamente uma vez por dia. Antes da aleatorização, todos os doentes estiverem inscritos num estudo observacional (estudo 111-901 ACH) realizado em doentes pediátricos com acondroplasia durante um período de, pelo menos, 6 meses no qual foram realizadas avaliações iniciais da altura em pé e outras avaliações do crescimento pré-tratamento. Os doentes submetidos a cirurgia de alongamento dos membros nos 18 meses anteriores ou que tinham prevista a realização de



uma cirurgia de alongamento dos membros durante o período do estudo foram excluídos. O estudo incluiu uma fase de tratamento controlada por placebo de 52 semanas, seguida de um estudo de extensão de tratamento sem ocultação, no qual todos os doentes receberam vosoritida. O parâmetro de avaliação principal da eficácia foi a alteração na VCA entre o início do estudo e a semana 52 comparativamente ao placebo.

Os doentes com acondroplasia também foram tratados com vosoritida 15 µg/kg/dia num estudo de aumento de dose sem ocultação e no seu estudo de extensão a longo prazo (estudo 111-205 ACH). Foram recolhidos dados de estudos observacionais em doentes para caracterizar a história natural da acondroplasia. Os dados da altura de doentes com acondroplasia não tratados na mesma faixa etária que os dos estudos clínicos foram utilizados como controlo histórico para avaliar o efeito na altura até 5 anos de tratamento com vosoritida.

Os dados demográficos e as características dos doentes no início do estudo são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Dados demográficos e características dos doentes no estudo 111-301 ACH e no estudo 111-205 ACH

Parâmetro	Estudo 111-301 ACH		Estudo 111-205 ACH <sup>b</sup>
	Placebo (N=61)	Voxzogo 15 µg/kg/dia (N=60)	Voxzogo 15 µg/kg/dia (N=10)
Idade no dia 1 (anos)			
Média (DP)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Mín., Máx.	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Idade no dia 1, n (%) <sup>a</sup>			
≥ 5 a < 8 anos	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 a < 11 anos	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 a < 15 anos	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Estádio de Tanner b, n (%) <sup>a</sup>			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
>I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Sexo, n (%) <sup>a</sup>			
Masculino	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Feminino	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Peso (kg)			
Média (DP)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Mín., Máx.	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

máx, máximo; mín, mínimo; DP, desvio padrão.

<sup>a</sup> As percentagens foram calculadas utilizando o número total de doentes no conjunto de análise completo (N para cada grupo de tratamento) como denominador

<sup>b</sup> Análise de 10 dos 35 doentes que receberam apenas 15 µg/kg/dia num estudo de aumento de dose sem ocultação e que continuaram no estudo de extensão a longo prazo 111-205 ACH

No estudo 111-301 ACH, foram observadas melhorias na VCA e no índice Z para a altura em relação ao início do estudo nos doentes tratados com Voxzogo 15 µg/kg/dia em comparação com o placebo. Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados do ensaio clínico controlado por placebo

	Placebo (N=61)			Voxzogo 15 µg/kg diariamente (N=60 <sup>c</sup> )			Voxzogo vs. placebo
	Início do estudo	Semana 52	Alteração	Início do estudo	Semana 52	Alteração	Diferença média MQ nas alterações (IC de 95%)
<b>Velocidade de crescimento anual (cm/ano)</b>							
Média ± DP	4,06 ± 1,20	3,94 ± 1,07	-0,12 ± 1,74	4,26 ± 1,53	5,61 ± 1,05	1,35 ± 1,71	<b>1,57<sup>a</sup></b> <b>(1,22; 1,93)</b>  <b>(p = &lt; 0,0001)<sup>b</sup></b>
<b>Índice Z para a altura</b>							
Média ± DP	-5,14 ± 1,07	-5,14 ± 1,09	0,00 ± 0,28	-5,13 ± 1,11	-4,89 ± 1,09	0,24 ± 0,32	<b>0,28<sup>a</sup></b> <b>(0,17; 0,39)</b>  <b>(p = &lt; 0,0001)<sup>b</sup></b>

VCA, velocidade de crescimento anual; IC de 95%, intervalo de confiança de 95%; MQ, mínimos quadrados; DP, desvio padrão.

<sup>a</sup> A diferença é de Voxzogo 15 µg/kg menos o placebo.

<sup>b</sup> Valor P bicaudal.

<sup>c</sup> Dois doentes do grupo de Voxzogo foram retirados do estudo antes da Semana 52. Os valores destes 2 doentes foram imputados nesta análise.

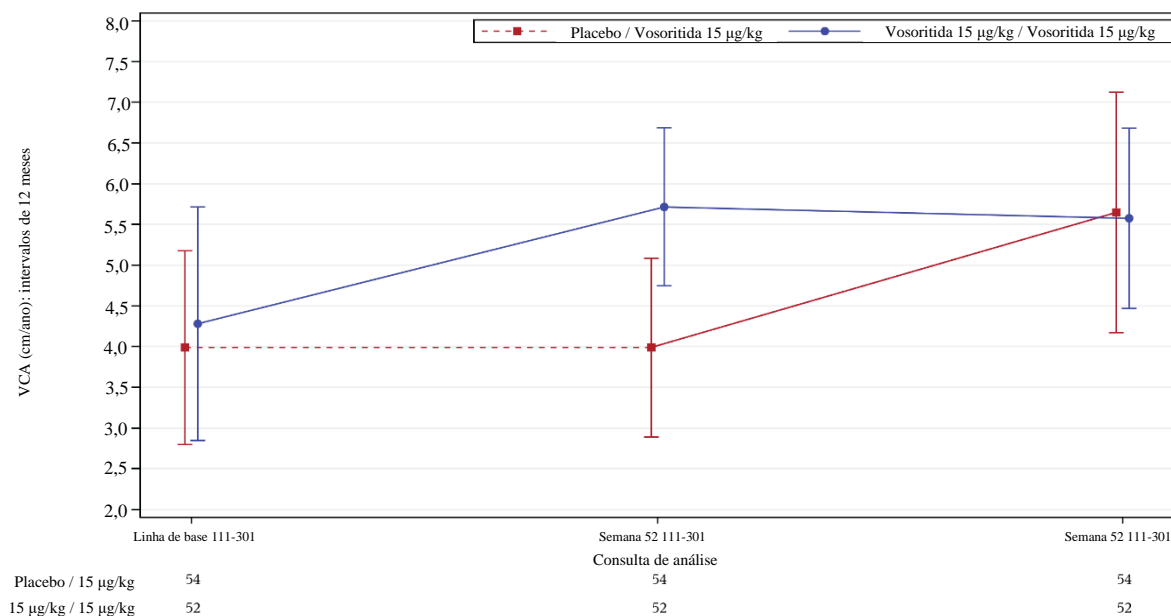
Média MQ estimada a partir do modelo ANCOVA (análise da covariância) ajustada para diferenças em relação ao início do estudo entre os dois braços, análise da covariância.

O benefício da melhoria da VCA em favor do Voxzogo foi consistente em todos os subgrupos predefinidos analisados, incluindo o sexo, faixa etária, estágio de Tanner, índice Z para a altura em relação ao início do estudo e VCA em relação ao início do estudo. No subgrupo de doentes do sexo masculino com estágio de Tanner > I, a estimativa pontual do efeito do tratamento favoreceu a vosoritida. No entanto, este subgrupo tinha apenas 8 indivíduos (3 e 5 indivíduos nos grupos de vosoritida e placebo, respetivamente).

O aumento observado no crescimento ocorreu proporcionalmente tanto na coluna vertebral como nos membros inferiores. Não se observou nenhuma diferença na densidade mineral óssea após o tratamento com Voxzogo comparativamente ao placebo. Durante o tratamento com este medicamento, o aumento médio da idade óssea foi comparável ao aumento médio da idade cronológica, o que indica inexistência de aceleração da maturação óssea.

A Figura 1 mostra o efeito de Voxzogo durante o período de dois anos no grupo de tratamento com Voxzogo, assim como o efeito no grupo de controlo placebo após a administração de injeções subcutâneas diárias de Voxzogo durante 52 semanas no estudo de extensão sem ocultação. As melhorias na VCA foram mantidas durante o tratamento contínuo com Voxzogo, sem evidências de taquifilaxia.

Figura 1: Intervalo da VCA média ( $\pm$  DP) aos 12 meses ao longo do tempo



A figura inclui todos os indivíduos inscritos no ensaio principal cuja altura foi avaliada na semana 52 no estudo de extensão. As linhas contínuas representam o tratamento com vosoritida 15 µg/kg; as linhas tracejadas representam o placebo. A linha de base é definida como a última avaliação antes da primeira dose do medicamento do estudo ativo (isto é, vosoritida) ou placebo no estudo 111-301. A VCA aos 12 meses nas consultas após a linha de base é derivada dos 12 meses anteriores. Por exemplo, o intervalo da VCA aos 12 meses na Semana 52 111-302 = [(Altura na consulta da Semana 52 111-302 - Altura na consulta da Semana 52 111-301)/(Data da consulta da Semana 52 111-302 - Data da consulta da Semana 52 111-301)] x 365,25.

#### Estudo de extensão sem ocultação

No estudo de extensão a longo prazo (estudo 111-205 ACH), 10 doentes foram tratados com uma dose contínua de Voxzogo 15 µg/kg/dia num período até 5 anos. A melhoria média (DP) na VCA aos 60 meses em comparação com o valor inicial foi de 1,34 (1,31) cm/ano.

O ganho em altura após 5 anos de tratamento com Voxzogo 15 µg/kg/dia foi comparado com um controlo histórico da idade e sexo correspondente. A análise comparativa transversal de 5 anos ajustada às diferenças de altura do início do tratamento, demonstrou que existia uma média na diferença de altura estatisticamente significativa (IC de 95%) a favor do Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm;  $p=0,0002$ ) comparativamente aos doentes com acondroplasia não tratados.

#### População pediátrica < 5 anos

No total, 75 doentes com idades entre os 4,4 meses e 59,8 meses no dia 1 de administração da dose foram inscritos num estudo duplo-cego, aleatorizado, controlado por placebo com a duração de 52 semanas. Foram recolhidos, pelo menos, 6 meses de dados sobre o crescimento na linha de base no estudo observacional para doentes com idade igual ou superior a 6 meses no momento da aleatorização e, pelo menos, 3 meses de dados na linha de base para os indivíduos com menos de 6 meses de idade no momento da aleatorização. No total, 64 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com vosoritida ou com placebo e 11 doentes receberam tratamento sem ocultação. Às 52 semanas, os doentes tratados com vosoritida apresentaram uma melhoria do índice Z para a altura de +0,30 SDS (IC de 95% 0,07; 0,54) comparativamente ao placebo.

Nove crianças com > 24 a < 60 meses de idade foram tratadas com vosoritida durante 3 anos e mostraram uma melhoria do índice Z para a altura de +1,22 SDS (IC de 95% 0,78; 1,66) e uma diferença média MQ na altura de 5,73 cm (IC de 95% 3,54; 7,93) comparativamente a um controlo histórico da idade e sexo correspondente de doentes com acondroplasia não tratados.

Onze crianças com > 6 a < 24 meses de idade foram tratadas com vosoritida durante 2 anos e mostraram uma melhoria do índice Z para a altura de +0,79 SDS (IC de 95% 0,29; 1,28) e uma diferença média MQ na altura de 2,69 cm (IC de 95% 1,00; 4,38) comparativamente a um controlo histórico da idade e sexo correspondente de doentes com acondroplasia não tratados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A vosoritida é um CNP recombinante humano modificado. O análogo do peptídeo de 39 aminoácidos inclui os 37 aminoácidos com C-terminal da sequência CNP53 humana mais a adição de 2 aminoácidos (Pro Gly) para criar uma degradação resistente à endopeptidase neutra (NEP), resultando numa semivida prolongada em comparação com o CNP endógeno.

A farmacocinética da vosoritida foi avaliada num total de 58 doentes com acondroplasia e com idades entre os 5 e 18 anos, que receberam injeções subcutâneas de vosoritida 15 µg/kg uma vez por dia durante 52 semanas. A exposição farmacocinética da vosoritida em 15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e < 5 anos foi comparável à observada em crianças mais velhas.

Em 8 doentes com idades compreendidas entre 6 meses e < 2 anos a receber 30 µg/kg uma vez por dia, a exposição farmacocinética da vosoritida foi 65% a 70% mais elevada do que a observada em crianças mais velhas (< 2 anos) a receber 15 µg/kg uma vez por dia. Em 9 doentes com idade < 6 meses a receber 30 µg/kg uma vez por dia, a exposição farmacocinética da vosoritida foi 57% a 105% mais elevada do que a observada em crianças mais velhas (< 2 anos) a receber 15 µg/kg uma vez por dia.

### Absorção

A vosoritida foi absorvida com um  $T_{m\acute{a}x}$  mediano de 15 minutos. A concentração máxima média ( $\pm$  DP) ( $C_{m\acute{a}x}$ ) e a área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até a última concentração mensurável ( $AUC_{0-t}$ ) observada após 52 semanas de tratamento foi de 5 800 ( $\pm$  3 680), e 290 000 ( $\pm$  235 000) pg-min/ml, respetivamente. A biodisponibilidade da vosoritida não foi avaliada em estudos clínicos.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente médio ( $\pm$  DP) após 52 semanas de tratamento foi de 2 910 ( $\pm$  1 660) ml/kg.

### Biotransformação

Espera-se que o metabolismo da vosoritida ocorra através de vias catabólicas e que seja degradada em pequenos fragmentos de peptídeos e aminoácidos.

### Eliminação

A depuração aparente média ( $\pm$  DP) após 52 semanas de tratamento foi de 79,4 (53,0) ml/min/kg. A semivida média ( $\pm$  DP) foi de 27,9 (9,9) minutos.

A variabilidade interindivíduo (coeficiente de variação) na depuração aparente foi de 33,6%.

### Linearidade/não linearidade

O aumento da exposição plasmática ( $AUC$  e  $C_{m\acute{a}x}$ ) com a dose foi superior à dose proporcional em toda a gama de doses de 2,5 (0,17 vezes a dose recomendada) a 30,0 µg/kg/dia (o dobro da dose aprovada).

## Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da vosoritida com base na idade (0,9 a 16 anos), sexo, raça ou etnia.

### *Peso corporal*

O peso do corpo é a única covariável significativa para a depuração ou volume de distribuição da vosoritida. A depuração e volume de distribuição aparente da vosoritida aumentou com o aumento do peso corporal nos doentes com acondroplasia (9 a 74,5 kg). A posologia proposta (ver secção 4.2) tem este desvio em conta e recomenda a utilização de doses superiores (nos doentes com peso corporal entre 10 e 16 kg) ou inferiores (nos doentes com peso corporal acima de 44 kg) à “dose padrão” de 15 µg/kg, de modo a permitir um nível de exposição semelhante em toda a gama de pesos.

### *Doentes com compromisso renal e hepático*

A segurança e eficácia da vosoritida em doentes com compromisso renal ou hepático não foram avaliadas. Com base no mecanismo de eliminação, não se espera que o compromisso renal ou hepático altere a farmacocinética da vosoritida.

## Estudos de interações medicamentosas

Estudos *in vitro* de inibição e indução do citocromo P450 (CYP) indicaram que a vosoritida não inibiu o CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4/5, nem induziu o CYP 1A2, 2B6, ou 3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes. Os estudos *in vitro* de interação também indicaram que o potencial de interação com os transportadores de fármacos OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp e BSEP é baixa em concentrações clinicamente relevantes.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica.

Em múltiplos estudos com doses de 28 a 300 µg/kg foram observadas diminuições transitórias na tensão arterial e aumentos na frequência cardíaca relacionados com a dose, em macacos saudáveis. Os efeitos máximos foram normalmente observados durante a primeira hora após a administração da dose e foram, em geral, assintomáticos. Em alguns macacos que receberam doses mais elevadas de vosoritida, foram observados breves episódios de recumbência esternal/lateral ou hipoatividade. Estes efeitos podem estar relacionados com a diminuição da tensão arterial.

Em estudos de toxicidade por dose repetida realizados em ratos e macacos foram observados efeitos adversos na postura corporal, forma óssea, mobilidade e força óssea em animais normais. Em macacos, o NOAEL da vosoritida é de 25 µg/kg (valor médio da  $C_{\text{máx}}$  de 1 170 pg/ml; aproximadamente equivalente à dose humana recomendada para um humano de 20 kg) quando administrada diariamente por injeção subcutânea durante 44 semanas.

## Carcinogenicidade/mutagenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e genotoxicidade com a vosoritida. Com base no mecanismo de ação, a vosoritida não deverá ter um efeito tumorigénico.

## Compromisso da fertilidade

Num estudo de fertilidade e reprodução realizado em ratos macho e fêmea com doses até 540 µg/kg/dia, a vosoritida não teve qualquer efeito no desempenho do acasalamento, na fertilidade, nem nas características da ninhada.

## Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal, a vosoritida não foi associada a efeitos no desempenho reprodutivo, nos parâmetros *in utero* ou de desenvolvimento medidos em ratos e coelhos para investigar a fertilidade, ou o desenvolvimento embrio-fetal.

A vosoritida foi detetada no leite materno em ratos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Ácido cítrico (E330)  
Citrato de sódio (E331)  
Trealose di-hidratada  
Manitol (E421)  
Metionina  
Polissorbato 80 (E433)

#### Solvente

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frascos para injetáveis por abrir

3 anos

#### Solução reconstituída

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 3 horas a 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, salvo se o método de reconstituição excluir o risco de contaminação microbiana, a solução deve ser utilizada imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente, Voxzogo tem de ser administrado durante as 3 horas após a reconstituição (ver secção 4.2).

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Voxzogo pode ser conservado à temperatura ambiente, abaixo de 30 °C, durante um único período de 90 dias, no máximo, mas não para além do prazo de validade. Não volte a colocar Voxzogo no frigorífico após ser conservado à temperatura ambiente.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

### Vosoritida 0,4 mg pó e solvente para solução injetável

#### *Pó*

Frasco para injetáveis (vidro) de 2 ml com rolha de borracha (bromobutilo) e tampa de abertura fácil branca.

#### *Solvente*

Seringa pré-cheia (vidro) com êmbolo (bromobutilo) e tampa com *luer lock* e selo de segurança inviolável contendo 0,5 ml de água para preparações injetáveis.

### Vosoritida 0,56 mg pó e solvente para solução injetável

#### *Pó*

Frasco para injetáveis (vidro) de 2 ml com rolha de borracha (bromobutilo) e tampa de abertura fácil magenta.

#### *Solvente*

Seringa pré-cheia (vidro) com êmbolos (bromobutilo) e tampa com *luer lock* e selo de segurança inviolável contendo 0,7 ml de água para preparações injetáveis.

### Vosoritida 1,2 mg pó e solvente para solução injetável

#### *Pó*

Frasco para injetáveis (vidro) de 2 ml com rolha de borracha (bromobutilo) e tampa de abertura fácil cinzenta.

#### *Solvente*

Seringa pré-cheia (vidro) com êmbolos (bromobutilo) e tampa com *luer lock* e selo de segurança inviolável contendo 0,6 ml de água para preparações injetáveis.

Cada embalagem exterior contém:

- 10 frascos para injetáveis de Voxzogo
- 10 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis
- 10 agulhas para utilização única individuais (calibre 23, para reconstituição)
- 10 seringas para utilização única individuais (calibre 30, para administração)

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Preparação de Voxzogo para injeção subcutânea

- A dosagem correta de Voxzogo e a seringa pré-cheia de solvente correta (volume de reconstituição) devem ser confirmadas com base no peso corporal do doente (ver Tabela 1).
- Todos os materiais acessórios necessários devem estar preparados antes de começar.
  - Toalhetes de álcool
  - Gaze ou pensos
  - Recipiente resistente a perfuração
- O frasco para injetáveis de Voxzogo e o solvente numa seringa pré-cheia (água para preparações injetáveis) devem ser retirados do frigorífico e deve deixar-se que atinjam a temperatura ambiente antes de se proceder à reconstituição do Voxzogo.
- A agulha do solvente tem de ser colocada na seringa pré-cheia com o solvente (água para preparações injetáveis).
- Todo o volume de solvente tem de ser injetado no frasco para injetáveis.

- O solvente no frasco para injetáveis deve ser invertido suavemente até que o pó branco esteja totalmente dissolvido. O frasco para injetáveis não deve ser agitado.
- O volume de dosagem da solução reconstituída deve ser aspirado lentamente do frasco para injetáveis para utilização única para uma seringa.
- Depois de reconstituído, este medicamento é um líquido transparente, incolor a amarelo. A solução não deve ser utilizada se tiver uma aparência descolorada ou turva ou se apresentar partículas.
- Após reconstituição, Voxzogo pode ser mantido no frasco para injetáveis a uma temperatura ambiente até 25 °C durante um máximo de 3 horas. O medicamento não contém conservantes.
- Para a administração, o volume de dose necessário deve ser extraído do frasco para injetáveis utilizando a seringa de administração fornecida (ver Tabela 1).
- Cada frasco para injetáveis e seringa pré-cheia destinam-se a uma única utilização.
- Apenas deve ser utilizada a seringa de administração fornecida.

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Todas as agulhas e seringas devem ser eliminadas num recipiente resistente a perfuração.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Pó e solvente para solução injetável  
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Pó e solvente para solução injetável  
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Pó e solvente para solução injetável

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 2021

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/YYYY

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Ireland

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA DE 0,4 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voxzogo 0,4 mg pó e solvente para solução injetável  
vosoritida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de pó contém 0,4 mg de vosoritida. Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 0,4 mg de vosoritida em 0,5 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 0,8 mg/ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: ácido cítrico (E330), citrato sódico (E331), trealose di-hidratada, manitol (E421), metionina, polissorbato 80 (E433)  
Solvente: água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável.

Esta caixa contém:  
10 frascos para injetáveis com pó (0,4 mg)  
10 seringas com solvente (0,5 ml)  
10 agulhas para utilização única  
10 seringas para utilização única

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uma única utilização.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente, abaixo de 30 °C, durante um único período de 90 dias, no máximo.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de remoção do frigorífico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Se não for utilizada imediatamente, a vosoritida deve ser administrada durante as 3 horas após a reconstituição.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ireland  
P43 R298

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1577/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Voxzogo 0,4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 0,4 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voxzogo 0,4 mg pó para uso injetável  
vosoritida  
Via SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,4 mg

**6. OUTROS**



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA COM SOLVENTE DE 0,5 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Voxzogo  
Via SC após reconstituição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,5 ml

**6. OUTROS**

Para reconstituição do pó no frasco para injetáveis

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DA SERINGA PRÉ-CHEIA DE 0,5 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Solvente para Voxzogo  
Água para preparações injetáveis  
Via subcutânea após reconstituição  
0,5 ml

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA DE 0,56 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voxzogo 0,56 mg pó e solvente para solução injetável  
vosoritida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de pó contém 0,56 mg de vosoritida. Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 0,56 mg de vosoritida em 0,7 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 0,8 mg/ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: ácido cítrico (E330), citrato sódico (E331), trealose di-hidratada, manitol (E421), metionina, polissorbato 80 (E433)  
Solvente: água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável.

Esta caixa contém:  
10 frascos para injetáveis com pó (0,56 mg)  
10 seringas com solvente (0,7 ml)  
10 agulhas para utilização única  
10 seringas para utilização única

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uma única utilização.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente, abaixo de 30 °C, durante um único período de 90 dias, no máximo.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de remoção do frigorífico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Se não for utilizada imediatamente, a vosoritida deve ser administrada durante as 3 horas após a reconstituição.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ireland  
P43 R298

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1577/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Voxzogo 0,56 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 0,56 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voxzogo 0,56 mg pó para uso injetável  
vosoritida  
Via SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,56 mg

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA DE 0,7 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Voxzogo  
Via SC após reconstituição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,7 ml

**6. OUTROS**

Para reconstituição do pó no frasco para injetáveis

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DA SERINGA PRÉ-CHEIA DE 0,7 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Solvente para Voxzogo  
Água para preparações injetáveis  
Via subcutânea após reconstituição  
0,7 ml

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**





**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA DE 1,2 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voxzogo 1,2 mg pó e solvente para solução injetável  
vosoritida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de pó contém 1,2 mg de vosoritida. Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 1,2 mg de vosoritida em 0,6 ml de solução, o que corresponde a uma concentração de 2 mg/ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: ácido cítrico (E330), citrato sódico (E331), trealose di-hidratada, manitol (E421), metionina, polissorbato 80 (E433)  
Solvente: água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável.

Esta caixa contém:  
10 frascos para injetáveis com pó (1,2 mg)  
10 seringas com solvente (0,6 ml)  
10 agulhas para utilização única  
10 seringas para utilização única

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uma única utilização.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Pode ser conservado à temperatura ambiente, abaixo de 30 °C, durante um único período de 90 dias, no máximo.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de remoção do frigorífico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Se não for utilizada imediatamente, a vosoritida deve ser administrada durante as 3 horas após a reconstituição.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ireland  
P43 R298

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1577/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Voxzogo 1,2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 1,2 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voxzogo 1,2 mg pó para uso injetável  
vosoritida  
Via SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1,2 mg

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA DE 0,6 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Voxzogo  
Via SC após reconstituição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,6 ml

**6. OUTROS**

Para reconstituição do pó no frasco para injetáveis

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DA SERINGA PRÉ-CHEIA DE 0,6 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Solvente para Voxzogo  
Água para preparações injetáveis  
Via subcutânea após reconstituição  
0,6 ml

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Voxzogo 0,4 mg pó e solvente para solução injetável**  
**Voxzogo 0,56 mg pó e solvente para solução injetável**  
**Voxzogo 1,2 mg pó e solvente para solução injetável**  
vosoritida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que você ou o seu filho tenham. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso você ou o seu filho ainda tiverem dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se você ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Voxzogo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Voxzogo
3. Como utilizar Voxzogo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Voxzogo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Voxzogo e para que é utilizado**

##### **O que é Voxzogo**

Voxzogo contém a substância ativa vosoritida. É semelhante a uma proteína existente no corpo chamada peptídeo natriurético tipo C (CNP). A vosoritida é produzida por tecnologia recombinante envolvendo bactérias que foram modificadas para incluir o gene para produzir a proteína.

##### **Para que é utilizado Voxzogo**

Este medicamento é utilizado para o tratamento da acondroplasia em doentes com idade igual e superior a 4 meses cujos ossos ainda estão em crescimento. A acondroplasia é uma doença genética que afeta o crescimento dos ossos do crânio, da coluna vertebral, dos braços e das pernas resultando numa estatura baixa com uma aparência característica.

O medicamento é indicado apenas para a acondroplasia que é causada por mutação no gene *FGFR3*, confirmada por testes genéticos.

##### **Como funciona Voxzogo**

A substância ativa de Voxzogo atua diretamente nos pontos de crescimento dos seus ossos para promover um novo crescimento ósseo.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Voxzogo**

##### **Não utilize Voxzogo**

- se você ou o seu filho tiverem alergia à vosoritida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).



### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Voxzogo:

- Se você ou o seu filho tiverem doenças cardíacas ou problemas de tensão arterial significativos.
- Se você ou o seu filho estiverem a tomar ou tiverem tomado recentemente medicamentos que baixem a tensão arterial.

Se qualquer um dos anteriores se aplicar a si ou ao seu filho, ou se não a tiver a certeza sobre isso, fale com o seu médico antes de utilizar Voxzogo.

### Efeitos na tensão arterial

Voxzogo pode baixar a tensão arterial. Como resultado, pode sentir tonturas, enjoos ou cansaço. Normalmente, a tensão arterial volta ao normal no período de 90 minutos após a injeção de Voxzogo. Se estes efeitos ocorrerem e forem graves, informe o seu médico. Beber muitos líquidos na altura da injeção pode reduzir a probabilidade de sofrer estes efeitos. Recomenda-se que os doentes comam um lanche leve e bebam líquidos suficientes (p. ex., água, leite ou sumo) cerca de 30 minutos antes da injeção.

### **Crianças e adolescentes**

Não existem informações suficientes sobre a utilização deste medicamento em crianças com menos de 4 meses de idade e, por conseguinte, não é recomendado.

### **Outros medicamentos e Voxzogo**

Informe o seu médico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente ou se vierem a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se você ou a sua filha estiver a ser tratada com este medicamento e estiver grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

A utilização deste medicamento não é recomendada durante a gravidez e amamentação.

### **Condução de veículos, bicicletas e utilização de máquinas**

Este medicamento pode causar-lhe tonturas, atordoamento, cansaço ou pode sentir-se doente pouco tempo após a sua injeção. Se isto acontecer, não deve conduzir, andar de bicicleta, realizar atividades físicas nem utilizar máquinas durante cerca de uma hora após a injeção ou até se sentir melhor.

### **Voxzogo contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Voxzogo**

A injeção de Voxzogo deve ser administrada por um prestador de cuidados. Não injete Voxzogo no seu filho até ter recebido formação adequada por parte de um profissional de saúde.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Dose**

O seu médico irá escolher a dose correta dependendo do seu peso corporal ou do peso corporal do seu filho. O médico irá dizer-lhe a quantidade de solução injetável a injetar. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A Tabela 1 mostra a dose que você ou o seu filho terão de injetar diariamente com base no peso corporal. A quantidade a injetar pode ser indicada em volumes diferentes, dependendo do tipo de seringa incluída na sua embalagem (mililitros [ml] ou Unidades [U]). Verifique se tem a dose correta para a seringa que está a utilizar.

Tabela 1: Volume de dose única por peso corporal em volumes em ml e em Unidades (U)

Peso corporal (kg)	Dose (mg)	Vosoritida 0,4 mg solvente (água para preparações injetáveis): 0,5 ml concentração: 0,8 mg/ml		Vosoritida 0,56 mg solvente (água para preparações injetáveis): 0,7 ml concentração: 0,8 mg/ml		Vosoritida 1,2 mg solvente (água para preparações injetáveis): 0,6 ml concentração: 2 mg/ml		
		ml	Unidades	ml	Unidades	ml	Unidades	
		Volume da injeção diária						
<b>4</b>	0,12 mg	0,15 ml	15 U					
<b>5</b>	0,16 mg	0,20 ml	20 U					
<b>6-7</b>	0,20 mg	0,25 ml	25 U					
<b>8-11</b>	0,24 mg	0,30 ml	30 U					
<b>12-16</b>	0,28 mg			0,35 ml	35 U			
<b>17-21</b>	0,32 mg			0,40 ml	40 U			
<b>22-32</b>	0,40 mg			0,50 ml	50 U			
<b>33-43</b>	0,50 mg					0,25 ml	25 U	
<b>44-59</b>	0,60 mg					0,30 ml	30 U	
<b>60-89</b>	0,70 mg					0,35 ml	35 U	
<b>≥ 90</b>	0,80 mg					0,40 ml	40 U	

Você ou o seu filho devem comer um lanche leve e beber líquidos suficientes (p. ex., água, leite ou sumo) cerca de 30 minutos antes da injeção. Isto pode reduzir os efeitos secundários, tais como tonturas, cansaço ou náuseas (sensação de doença).

### Como utilizar Voxzogo

Injete Voxzogo lentamente debaixo da pele (injeção subcutânea).

A injeção deve ser dada aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Recomenda-se que administre a injeção num local diferente todos os dias e que não utilize o mesmo local 2 dias seguidos. Não injete este medicamento em sinais, cicatrizes, marcas de nascença ou áreas em que a pele esteja sensível, com nódos negros, vermelha ou dura.

### Se utilizar mais Voxzogo do que deveria

Se injetar mais Voxzogo do que deveria, contacte o seu médico imediatamente.

### Caso se tenha esquecido de utilizar Voxzogo

Se o seu filho falhar uma dose, a injeção deve ser administrada se tiverem passado até 12 horas da hora agendada. Se tiverem passado mais de 12 horas desde a hora agendada para a administração da dose, não injete a dose em falta. Espere até ao dia seguinte e continue com a dose habitual à hora habitual.

### Se parar de utilizar Voxzogo

Fale sempre com o médico do seu filho antes de decidir parar o tratamento do seu filho. Caso você ou o seu filho ainda tenham dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis muito frequentes**

Estes podem afetar **mais do que 1 em cada 10 pessoas:**

- Vômitos
- Tensão arterial baixa (os efeitos temporários incluem tonturas, sensação de cansaço ou sensação de doença pouco depois de uma injeção)
- Reações no local da injeção: vermelhidão, comichão, inflamação, inchaço, nódulos negros, erupções na pele, urticária, dor. As reações no local da injeção são, normalmente, menores e resolvem-se por si só dentro de poucas horas
- Níveis elevados de fosfatase alcalina no sangue (observada em análises de sangue)

##### **Efeitos indesejáveis frequentes**

Estes podem afetar **até 1 em cada 10 pessoas:**

- Náuseas
- Sensação de desmaio ou atordoamento e desmaio
- Tonturas

Cansaço

##### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se você ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar Voxzogo

Mantenha este medicamento **fora da vista e do alcance das crianças**.

**Não** utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). **Não congelar**. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Voxzogo pode ser conservado à temperatura ambiente (abaixo de 30 °C), até 90 dias, no máximo, mas não para além do prazo de validade. **Não** volte a colocar Voxzogo no frigorífico após ser conservado à temperatura ambiente. **Registe** na embalagem exterior **a data** em que retirou Voxzogo do frigorífico para o armazenar à temperatura ambiente.

Utilize Voxzogo assim que tiver sido transformado numa solução. Em qualquer caso, tem de ser administrado durante as 3 horas após a reconstituição.

Não utilize este medicamento se a solução injetável estiver turva ou tiver quaisquer partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Voxzogo

- A substância ativa é a vosoritida.
  - Cada frasco para injetáveis de 0,4 mg de pó reconstituído numa solução de 0,5 ml de solvente corresponde a uma concentração de 0,8 mg/ml.
  - Cada frasco para injetáveis de 0,56 mg de pó reconstituído numa solução de 0,7 ml de solvente corresponde a uma concentração de 0,8 mg/ml.
  - Cada frasco para injetáveis de 1,2 mg de pó reconstituído numa solução de 0,6 ml de solvente corresponde a uma concentração de 2 mg/ml.
- Os outros componentes são ácido cítrico (E330), citrato sódico (E331), trealose di-hidratada, manitol (E421), metionina, polissorbato 80 (E433).
- O solvente é água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Voxzogo e conteúdo da embalagem

Voxzogo pó e solvente para solução injetável é fornecido como:

- um pó para solução injetável branco a amarelo num frasco para injetáveis de vidro e
- um solvente transparente e incolor (água para preparações injetáveis) para dissolver o pó.

Após dissolver o pó no solvente, a solução é um líquido transparente, incolor a amarelo.

Cada embalagem exterior contém:

- 10 frascos para injetáveis de Voxzogo
- 10 seringas pré-cheias de água para preparações injetáveis
- 10 agulhas individuais para utilização única
- 10 seringas individuais para utilização única

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ireland  
P43 R298

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

## Instruções de utilização da seringa graduada em mililitros (ml)

Leia estas instruções de utilização antes de utilizar Voxzogo e sempre que obtiver uma recarga. Poderão existir novas informações.

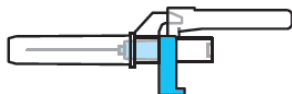
Materiais fornecidos para injetar Voxzogo (ver Figura A)

Figura A

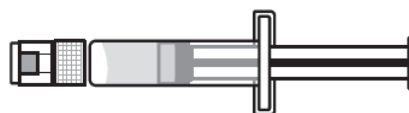
**Frasco para injetáveis de Voxzogo**



**Agulha do solvente**  
(a aba azul retrai a agulha)



**Seringa do solvente**  
(contém água para injetáveis para reconstituição do Voxzogo)



**Seringa para as injeções**



Fale com o seu médico ou profissional de saúde se tiver dúvidas sobre a sua dose recomendada ou sobre a utilização da agulha do solvente e da seringa de injeção.

Materiais necessários mas *não* fornecidos na embalagem (ver Figura B)

Se não tiver estes materiais, fale com o seu farmacêutico.

Figura B

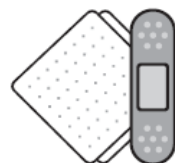
**Toalhetes de álcool**



**Recipiente resistente a perfuração**

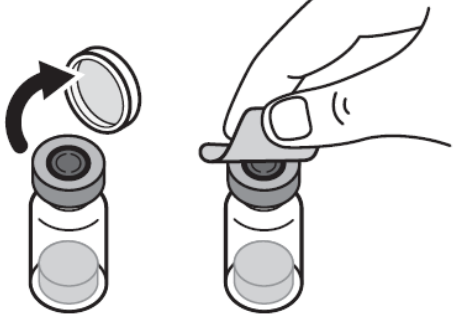
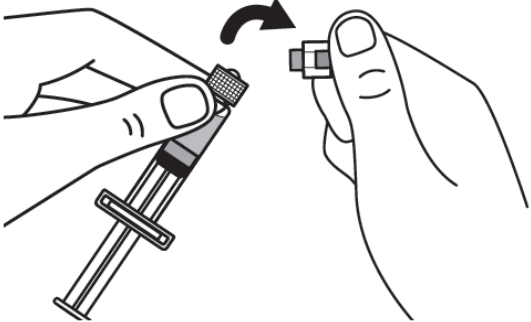
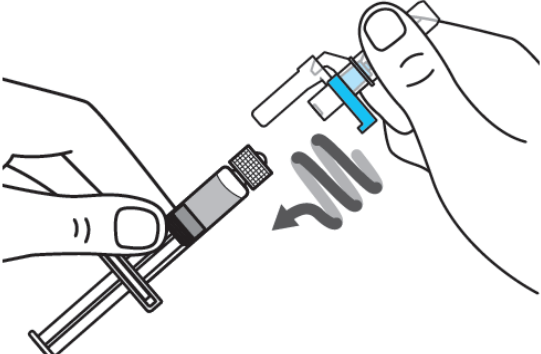
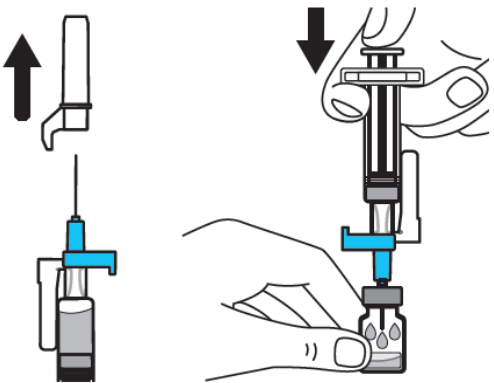


**Gaze ou penso**



## PREPARAÇÃO PARA A INJEÇÃO

Antes de começar, certifique-se de que tem uma superfície de trabalho limpa e que lavou as mãos.

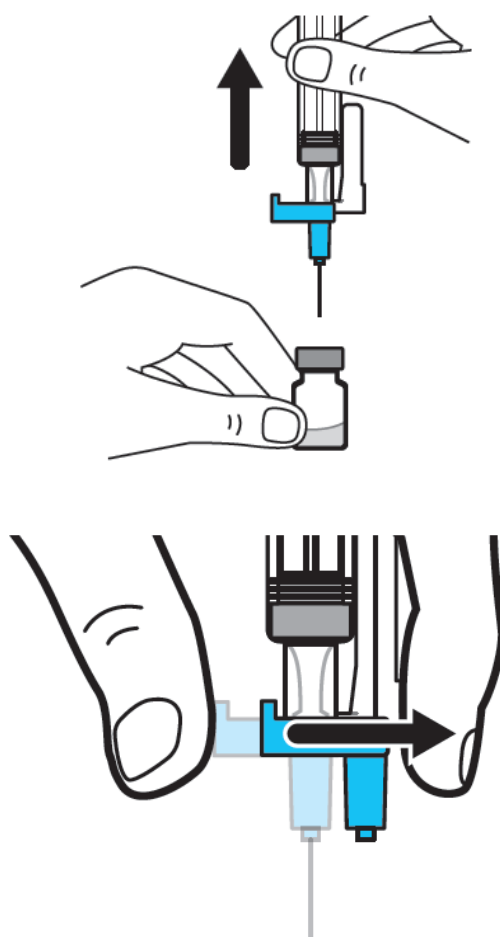
<p><b>Passo 1:</b> Numa superfície plana limpa, retire a tampa do frasco para injetáveis e limpe a parte superior com um toalhete de álcool.</p> <p><b>Não toque na rolha do frasco para injetáveis com os dedos depois de o limpar com um toalhete de álcool.</b></p>	
<p><b>Passo 2:</b> Dobre suavemente para retirar a tampa da seringa do solvente.</p>	
<p><b>Passo 3:</b> Rode a agulha do solvente sobre a seringa do solvente até já não a conseguir rodar.</p>	
<p><b>Passo 4:</b> Retire a tampa da agulha e introduza a agulha no interior do frasco para injetáveis através do meio da rolha do frasco para injetáveis. Empurre lentamente a haste do êmbolo para baixo para injetar todo o líquido.</p> <p><b>Tenha cuidado para não empurrar a aba azul até ao passo 5.</b></p>	

**Passo 5:** Retire a agulha do frasco para injetáveis e, em seguida, pressione a aba azul para que a agulha recue (retraia). Elimine a agulha e a seringa num recipiente resistente a perfuração.

Ver o passo 19 e "Como descartar (eliminar) Voxzogo".

**Não utilize a seringa do solvente para administrar a injeção.**

**⚠ ATENÇÃO: Tenha cuidado para não tocar na ponta da agulha.**



**Passo 6:** Rode suavemente o frasco para injetáveis até que o pó esteja totalmente dissolvido e a solução esteja transparente.

**Não agite.**

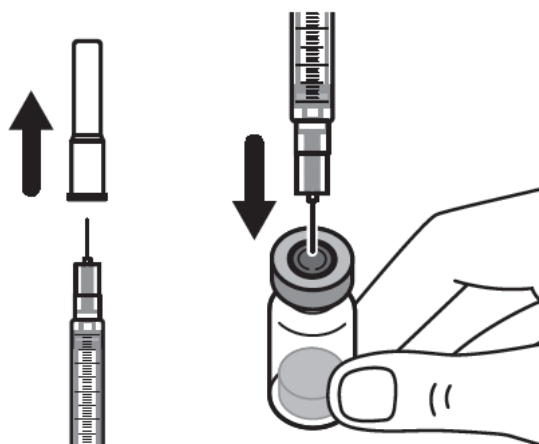
Certifique-se de que o medicamento é claro a amarelo, não está turvo e não tem partículas visíveis.



**Passo 7:** Retire a tampa da agulha da seringa de injeção e introduza a agulha no interior do frasco para injetáveis na vertical através do meio da rolha do frasco para injetáveis.

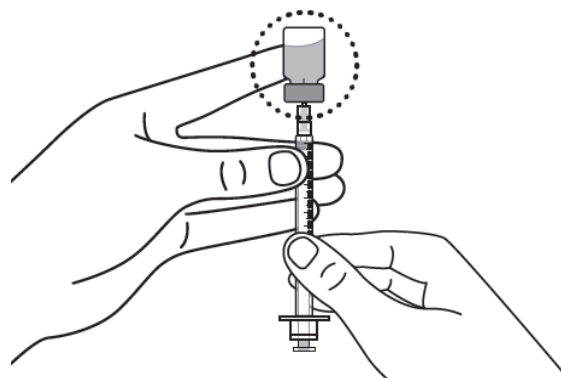
**Tenha cuidado para não dobrar a agulha.**

**⚠ ATENÇÃO: Não volte a colocar a tampa na agulha.**



**Passo 8:** Segure cuidadosamente no frasco para injetáveis e na seringa e vire o frasco para injetáveis ao contrário com a agulha ainda introduzida. O frasco para injetáveis deve estar em cima.

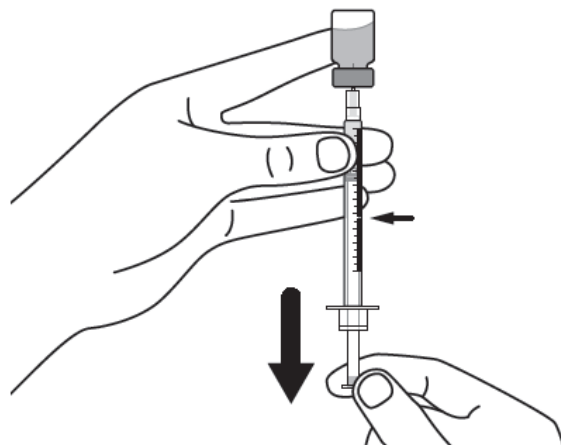
**Tenha cuidado para não dobrar a agulha.**



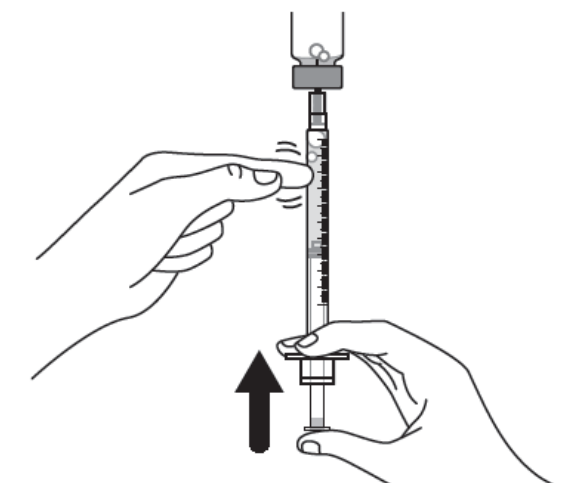
**Passo 9:** Mantenha a ponta da agulha no medicamento e puxe lentamente a haste do êmbolo para trás de modo a retirar a dose prescrita para a seringa.

**Verifique a etiqueta de prescrição para saber a quantidade que deve ser aspirada.**

**⚠ ATENÇÃO:** Aspire a dose receitada.



**Passo 10:** Remova bolhas de ar grandes da seringa, batendo suavemente na seringa. Em seguida, empurre **lentamente** as bolhas de ar de volta para o interior do frasco para injetáveis.

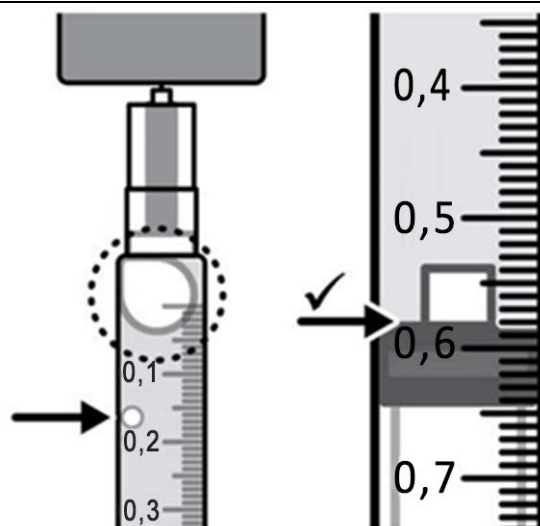




**Passo 11:** Repita os passos 9 e 10 até ter a dose receitada correta na seringa e sem bolhas grandes.

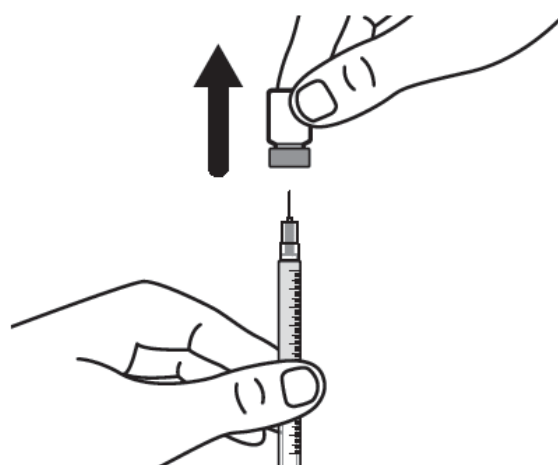
**Certifique-se de que a dose na seringa corresponde à dose receitada. Meça a partir da base do êmbolo, conforme ilustrado.**

**⚠ ATENÇÃO:** Remova todas as bolhas grandes. 1 ou 2 bolhas pequenas são aceitáveis.



**Passo 12:** Certifique-se de que tem a dose receitada na seringa. Em seguida, retire o frasco para injetáveis e, depois, prepare-se para administrar a dose.

**⚠ ATENÇÃO:** Confirme que a quantidade corresponde à dose receitada antes de retirar o frasco para injetáveis.



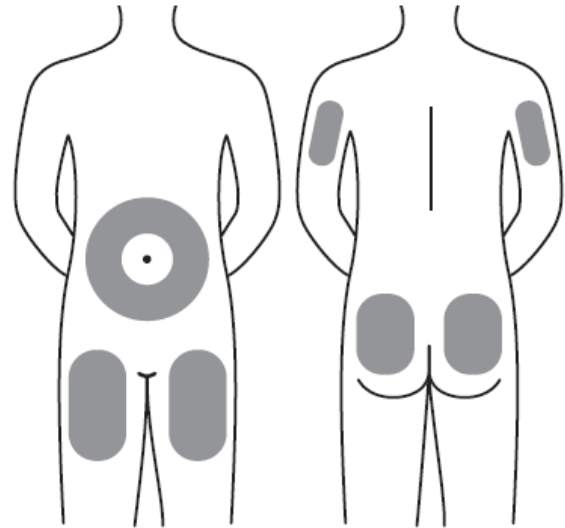
## SELEÇÃO E PREPARAÇÃO DO LOCAL DE INJEÇÃO

**Passo 13:** Voxzogo apenas deve ser injetado na camada de gordura debaixo da pele (subcutânea).

- Não injete através da roupa.
- Não injete no mesmo local duas vezes seguidas.
- Não injete em pele que esteja dorida, tenha nódoas negras, vermelha, dura ou com cicatrizes.

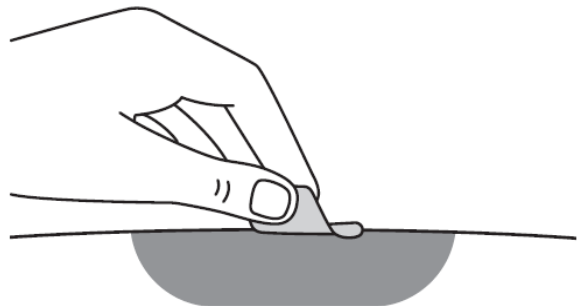
Os seguintes locais são recomendados para injeção:

- **Parte posterior dos braços** ou
- **Coxas** ou
- **Abdómen** (a 5 centímetros do umbigo) ou
- **Nádegas**



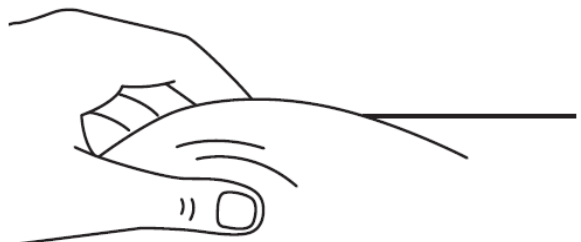
**Passo 14:** Limpe o local de injeção com um toalhete de álcool e deixe a pele secar ao ar.

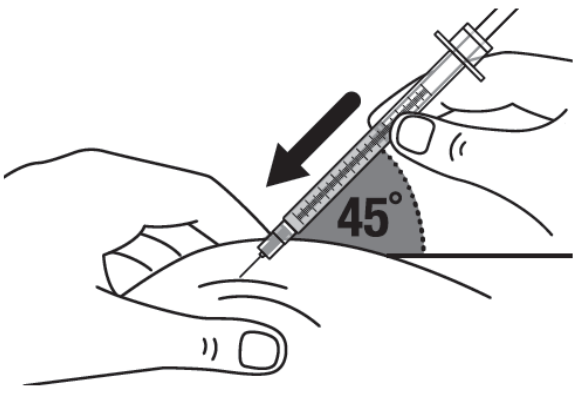
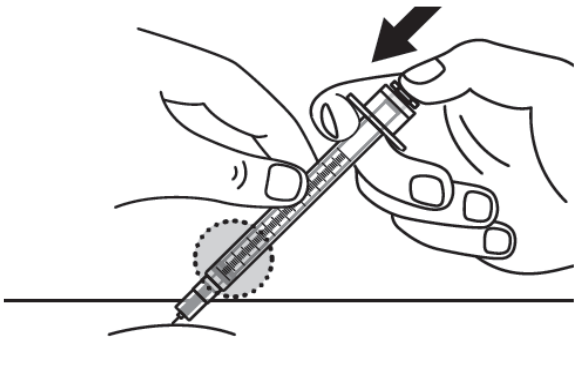
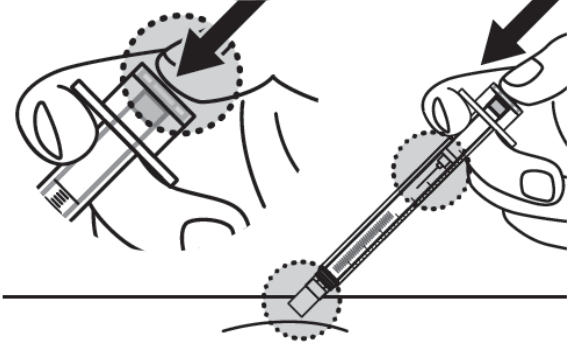
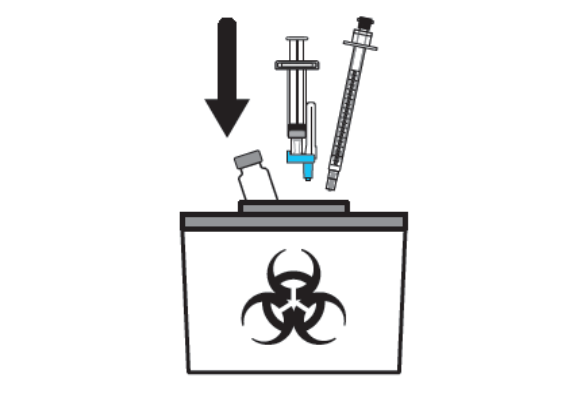
**Não volte a tocar na área antes da injeção.**



## INJETAR O VOXZOGO

**Passo 15:** Depois de limpar o local com um toalhete de álcool, belisque e segure uma prega de pele em redor do local de injeção selecionado.



<p><b>Passo 16:</b> Introduza rápida e completamente a agulha na pele num ângulo de 45 graus.</p>	
<p><b>Passo 17:</b> Solte a prega de pele e empurre lentamente a haste do êmbolo totalmente para baixo. Injete a dose completa.</p>	
<p><b>Passo 18:</b> Continue a pressionar a haste do êmbolo até que a agulha se retraia para o interior da seringa.</p>	
<p><b>Passo 19:</b> Elimine o frasco para injetáveis, as seringas e as agulhas usadas num recipiente resistente a perfuração. Ver "Como descartar (eliminar) Voxzogo" para obter mais informações.</p>	

### Depois de injetar o Voxzogo

- Verifique o local de injeção. Se existir uma pequena quantidade de sangue no local de injeção, pressione suavemente uma compressa de gaze durante alguns segundos ou aplique um penso.
- **Não** esfregue o local de injeção.
- Preste atenção aos sinais de tensão arterial baixa, tais como tonturas, cansaço ou sensação de doença. Se tiver estes sintomas, contacte o seu médico ou profissional de saúde e, em seguida, deite-se de costas e coloque almofadas por baixo das pernas para as levantar.

### **Como descartar (eliminar) Voxzogo**

Logo após a utilização, coloque as seringas, as agulhas e os frascos para injetáveis usados ou expirados num recipiente resistente a perfuração.

Se não tiver um recipiente resistente a perfuração, pode utilizar um recipiente doméstico que:

- seja de plástico de alta resistência
- possa ser fechado com uma tampa estanque e resistente a perfurações, para que os objetos cortantes não possam sair
- esteja direito e estável durante a utilização
- seja à prova de fugas e
- esteja devidamente rotulado para avisar sobre resíduos perigosos no interior do recipiente

Quando o recipiente resistente a perfuração estiver quase cheio, deverá seguir as suas orientações locais sobre a forma correta de eliminar o recipiente resistente a perfuração.

Não deite fora quaisquer medicamentos, frascos para injetáveis, agulhas soltas e seringas no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## Instruções de utilização da seringa graduada em Unidades (U)

**Leia estas instruções de utilização antes de utilizar Voxzogo e sempre que obtiver uma recarga. Poderão existir novas informações.**

As agulhas do solvente e as seringas de administração fornecidas nesta embalagem são componentes novos e estão marcadas em “Units” (U) para a medição da dose recomendada. O seu médico irá dizer-lhe a dose recomendada para administração com base no seu intervalo de peso.

### Materiais fornecidos para injetar Voxzogo (ver Figura A)

#### Figura A

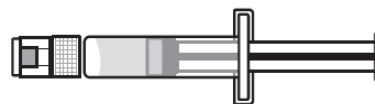
**Frasco para injetáveis de Voxzogo**



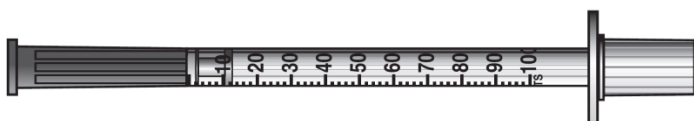
**Agulha do solvente**



**Seringa do solvente**  
(contém água para injetáveis para reconstituição do Voxzogo)



**Seringa de injeção**



A sua dose pode ser administrada utilizando a seringa de injeção na Figura A. As medições para esta seringa são equivalentes a ml de acordo com a seguinte fórmula:  $0,1 \text{ ml} = 10 \text{ Unidades}$ . Fale com o seu médico ou profissional de saúde se tiver dúvidas sobre a sua dose recomendada ou sobre a utilização da agulha do solvente e da seringa de injeção.

### Materiais necessários mas *não* fornecidos na embalagem (ver Figura B)

**Se não tiver estes materiais, fale com o seu farmacêutico.**

#### Figura B

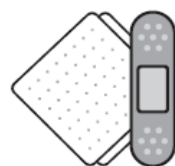
**Toalhetes de álcool**



**Recipiente resistente a perfuração**

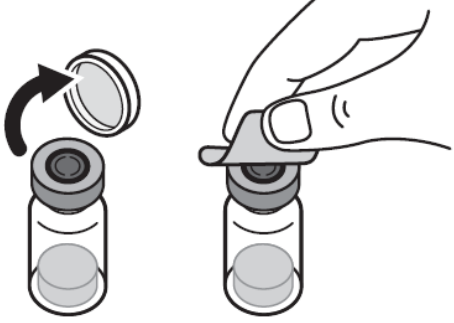
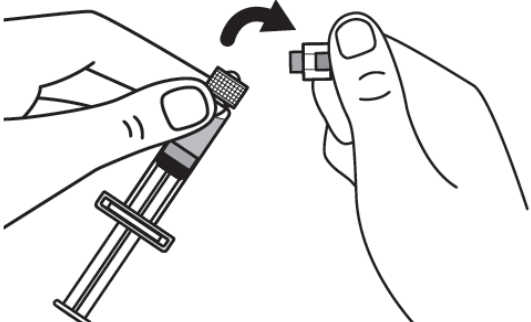
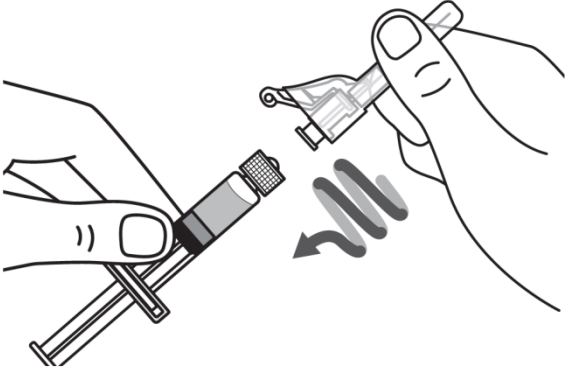
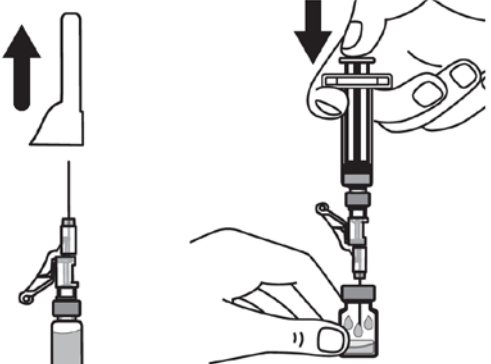


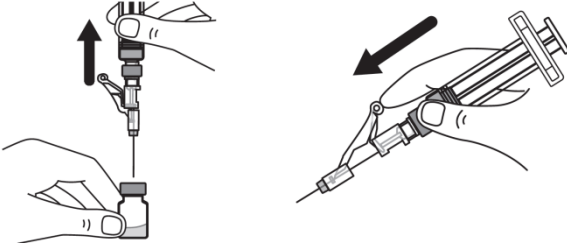
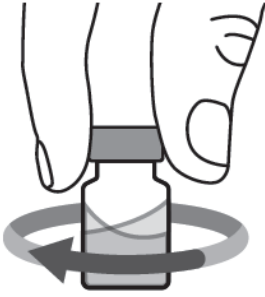
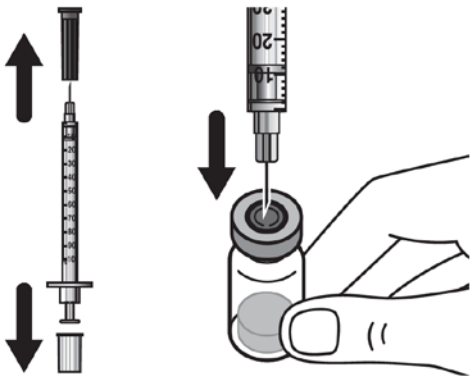
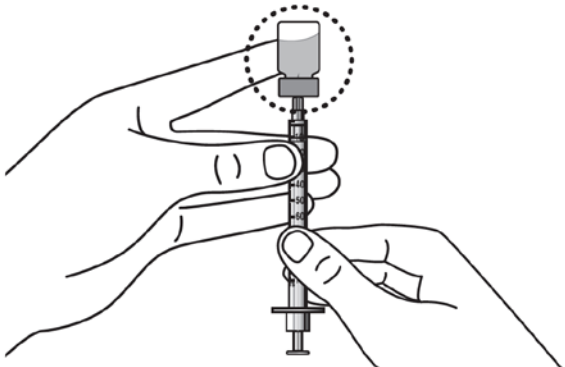
**Gaze ou penso**



## PREPARAÇÃO PARA A INJEÇÃO

Antes de começar, certifique-se de que tem uma superfície de trabalho limpa e que lavou as mãos.

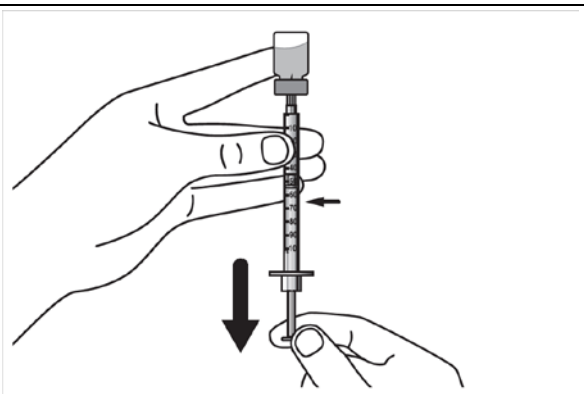
<p><b>Passo 1:</b> Numa superfície plana limpa, retire a tampa do frasco para injetáveis e limpe a parte superior com um toalhete de álcool.</p> <p><b>Não toque na rolha do frasco para injetáveis com os dedos depois de o limpar com um toalhete de álcool.</b></p>	 The diagram shows two stages of the first step. On the left, a hand is shown lifting the cap off the vial, with a curved arrow indicating the upward motion. On the right, a hand is shown using a cloth to wipe the top of the vial's stopper.
<p><b>Passo 2:</b> Dobre suavemente para retirar a tampa da seringa do solvente.</p>	 The diagram shows a hand holding a syringe and bending it forward. A curved arrow indicates the direction of the bend. The cap is shown being lifted away from the syringe's needle hub.
<p><b>Passo 3:</b> Rode a agulha do solvente sobre a seringa do solvente até já não a conseguir rodar.</p>	 The diagram shows a hand holding the syringe and another hand rotating the needle around it. A curved arrow indicates the direction of rotation. The needle is shown being pushed onto the syringe hub.
<p><b>Passo 4:</b> Retire a tampa da agulha e introduza a agulha no interior do frasco para injetáveis através do meio da rolha do frasco para injetáveis. Empurre lentamente a haste do êmbolo para baixo para injetar todo o líquido.</p>	 The diagram shows two stages of the fourth step. On the left, the needle is shown being inserted into the center of the vial's stopper. An upward arrow indicates the direction of the needle's insertion. On the right, a hand is shown pushing the plunger of the syringe down into the vial. A downward arrow indicates the direction of the plunger's movement.

<p><b>Passo 5:</b> Retire a agulha do frasco para injetáveis. Elimine a agulha e a seringa num recipiente resistente a perfuração.</p> <p>Ver o passo 18 e "Como descartar (eliminar) Voxzogo".</p> <p><b>Não utilize a seringa do solvente para administrar a injeção.</b></p> <p><b>⚠ ATENÇÃO: Tenha cuidado para não tocar na ponta da agulha.</b></p>	
<p><b>Passo 6:</b> Rode suavemente o frasco para injetáveis até que o pó esteja totalmente dissolvido e a solução esteja transparente.</p> <p><b>Não agite.</b></p> <p>Certifique-se de que o medicamento é claro a amarelo, não está turvo e não tem partículas visíveis.</p>	
<p><b>Passo 7:</b> Retire a tampa da agulha da seringa de injeção e introduza a agulha no interior do frasco para injetáveis na vertical através do meio da rolha do frasco para injetáveis.</p> <p><b>Tenha cuidado para não dobrar a agulha.</b></p> <p><b>⚠ ATENÇÃO: Não volte a colocar a tampa na agulha.</b></p>	
<p><b>Passo 8:</b> Segure cuidadosamente no frasco para injetáveis e na seringa e vire o frasco para injetáveis ao contrário com a agulha ainda introduzida. O frasco para injetáveis deve estar em cima.</p> <p><b>Tenha cuidado para não dobrar a agulha.</b></p>	

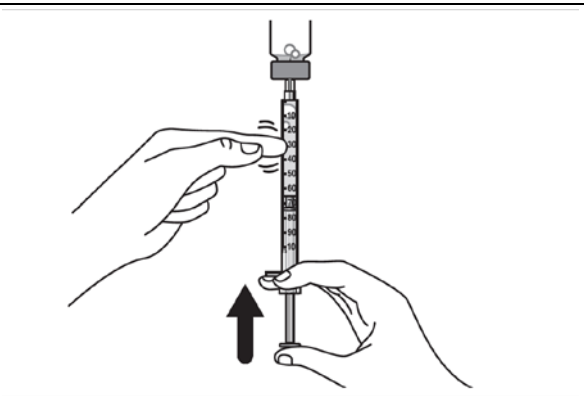
**Passo 9:** Mantenha a ponta da agulha no medicamento e puxe lentamente a haste do êmbolo para trás de modo a retirar a dose prescrita para a seringa.

**Verifique a etiqueta de prescrição para saber a quantidade que deve ser aspirada.**

**⚠ ATENÇÃO:** verifique a seringa fornecida na embalagem e retire a dose receitada.



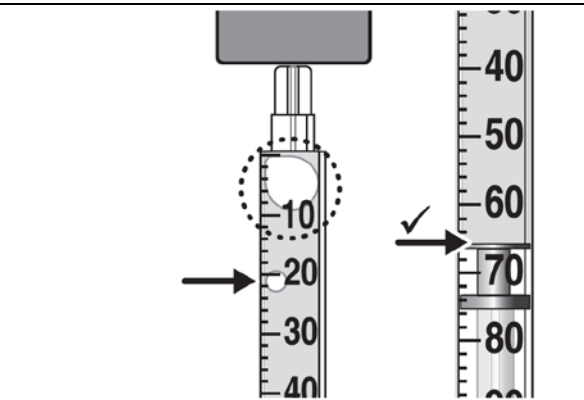
**Passo 10:** Remova bolhas de ar grandes da seringa, batendo suavemente na seringa. Em seguida, empurre **lentamente** as bolhas de ar de volta para o interior do frasco para injetáveis.



**Passo 11:** Repita os passos 9 e 10 até ter a dose receitada correta na seringa e sem bolhas grandes.

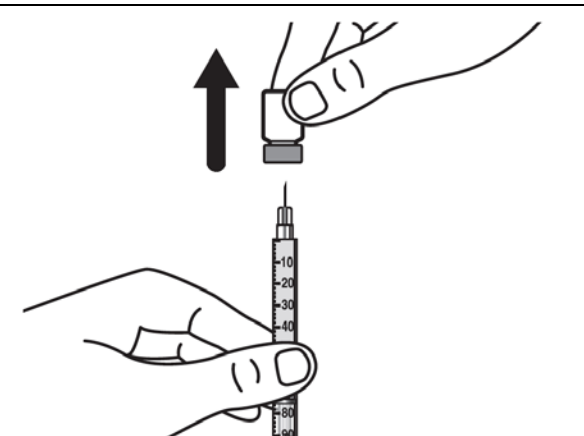
**Certifique-se de que a dose na seringa corresponde à dose receitada. Meça a partir da base do êmbolo, conforme ilustrado.**

**⚠ ATENÇÃO:** Remova todas as bolhas grandes. 1 ou 2 bolhas pequenas são aceitáveis.



**Passo 12:** Certifique-se de que tem a dose receitada na seringa. Em seguida, retire o frasco para injetáveis e, depois, prepare-se para administrar a dose.

**⚠ ATENÇÃO:** Confirme que a quantidade corresponde à dose receitada antes de retirar o frasco para injetáveis.





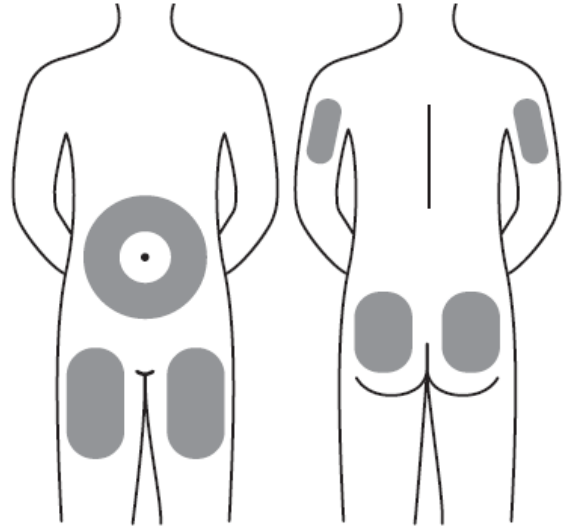
## SELEÇÃO E PREPARAÇÃO DO LOCAL DE INJEÇÃO

**Passo 13:** Voxzogo apenas deve ser injetado na camada de gordura debaixo da pele (subcutânea).

- Não injete através da roupa.
- Não injete no mesmo local duas vezes seguidas.
- Não injete em pele que esteja dorida, tenha nódoas negras, vermelha, dura ou com cicatrizes.

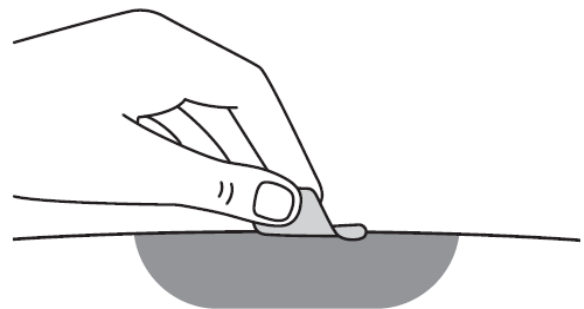
Os seguintes locais são recomendados para injeção:

- **Parte posterior dos braços** ou
- **Coxas** ou
- **Abdómen** (a 5 centímetros do umbigo) ou
- **Nádegas**



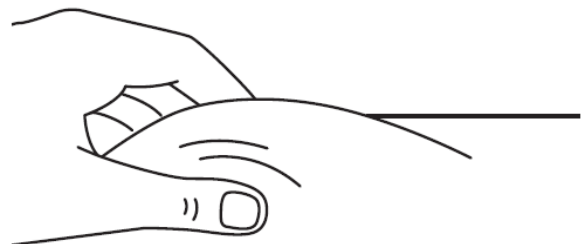
**Passo 14:** Limpe o local de injeção com um toalhete de álcool e deixe a pele secar ao ar.

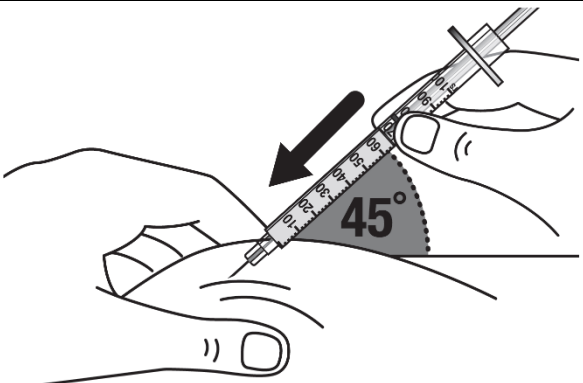
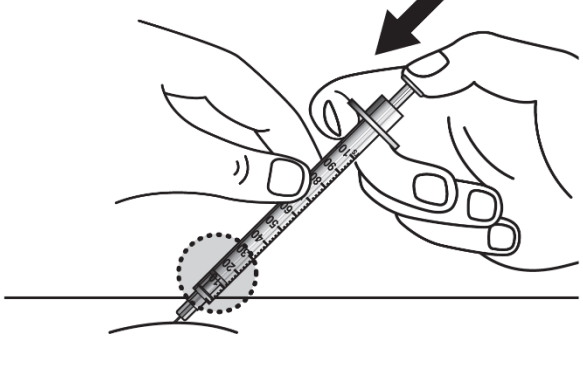
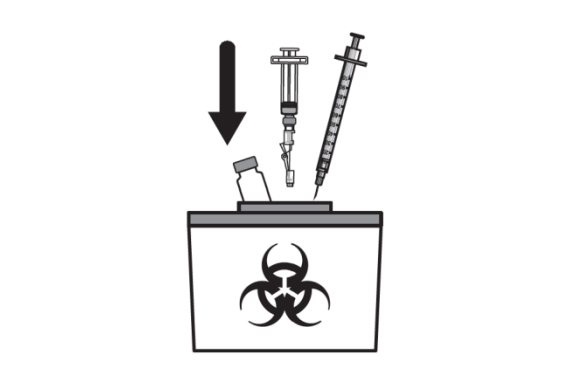
**Não volte a tocar na área antes da injeção.**



## INJETAR O VOXZOGO

**Passo 15:** Depois de limpar o local com um toalhete de álcool, belisque e segure uma prega de pele em redor do local de injeção selecionado.



<p><b>Passo 16:</b> Introduza rápida e completamente a agulha na pele num ângulo de 45 graus.</p>	
<p><b>Passo 17:</b> Solte a prega de pele e empurre lentamente a haste do êmbolo totalmente para baixo. Injete a dose completa.</p>	
<p><b>Passo 18:</b> Elimine o frasco para injetáveis, as seringas e as agulhas usadas num recipiente resistente a perfuração. Ver "Como descartar (eliminar) Voxzogo" para obter mais informações</p>	

### Depois de injetar o Voxzogo

- Verifique o local de injeção. Se existir uma pequena quantidade de sangue no local de injeção, pressione suavemente uma compressa de gaze durante alguns segundos ou aplique um penso.
- **Não** esfregue o local de injeção.
- Preste atenção aos sinais de tensão arterial baixa, tais como tonturas, cansaço ou sensação de doença. Se tiver estes sintomas, contacte o seu médico ou profissional de saúde e, em seguida, deite-se de costas e coloque almofadas por baixo das pernas para as levantar.

### Como descartar (eliminar) Voxzogo

Logo após a utilização, coloque as seringas, as agulhas e os frascos para injetáveis usados ou expirados num recipiente resistente a perfuração.

Se não tiver um recipiente resistente a perfuração, pode utilizar um recipiente doméstico que:

- seja de plástico de alta resistência
- possa ser fechado com uma tampa estanque e resistente a perfurações, para que os objetos cortantes não possam sair
- esteja direito e estável durante a utilização
- seja à prova de fugas e
- esteja devidamente rotulado para avisar sobre resíduos perigosos no interior do recipiente

Quando o recipiente resistente a perfuração estiver quase cheio, deverá seguir as suas orientações locais sobre a forma correta de eliminar o recipiente resistente a perfuração.

Não deite fora quaisquer medicamentos, frascos para injetáveis, agulhas soltas e seringas no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.