BIOMARIN

VOXZOGO® 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VOXZOGO® 0,4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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

VOXZOGO® 0,56 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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

VOXZOGO® 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VOXZOGO® wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Voxzogo wird als tägliche subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis hängt vom Körpergewicht des Patienten ab und liegt ungefähr zwischen 15 und 30 µg/kg, wobei die kleinsten Kinder die höhere Dosis erhalten (siehe Tabelle 1).

Die Dosis kann mit Spritzen entweder mit ml-Skala oder mit Einheiten-Skala (E) verabreicht werden (siehe Tabelle 1). Die Maßeinheiten für die Spritzen mit Einheiten-Skala können wie folgt in ml umgerechnet werden: 0,1 ml = 10 Einheiten. Aus praktischen Gründen und zur Berücksichtigung gewichtsbedingter Veränderungen der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2) werden folgende Dosierungen empfohlen.

Siehe Tabelle 1

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

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

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

Besondere Personengruppen

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von VOXZOGO® bei Kindern unter 4 Monaten ist noch nicht ausreichend bekannt. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

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

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

Tabelle 1: Volumen der Einzeldosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht in ml und Einheiten (E)

Körpergewicht (kg)	**Dosis (mg)**	**Vosoritid 0,4 mg Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke): 0,5 ml Konzentration: 0,8 mg/ml**		**Vosoritid 0,56 mg Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke): 0,7 ml Konzentration: 0,8 mg/ml**		**Vosoritid 1,2 mg Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke): 0,6 ml Konzentration: 2 mg/ml**	
		Tägliches Injektionsvolumen					
		ml	Einheiten	ml	Einheiten	ml	Einheiten
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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Auswirkungen auf den Blutdruck

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

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie
In der ACH-Studie 111-301 mit Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren trat bei 13 % der mit Vosoritid behandelten Patienten und 5 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Blutdrucksenkung auf, die vorübergehend war und ohne Eingreifen wieder verschwand. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Reaktion nach der Injektion betrug 31 (18 bis 120) Minuten, mit Abklingen innerhalb von 31 (5 bis 90) Minuten. Die berichteten Ereignisse traten hauptsächlich während der Phasen

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit VOXZOGO® behandelt wurden

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

a. Hypotonie umfasst sowohl asymptomatische als auch symptomatische Nebenwirkungen.
b. Zu Reaktionen an der Injektionsstelle gehören die bevorzugten Begriffe Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle und Verhärtung an der Injektionsstelle.

häufiger Überwachung der Vitalzeichen bei klinischen Besuchen nach der Verabreichung in einer 52-wöchigen Behandlungsphase auf. Bei 2 % der Patienten trat eine symptomatische Episode mit Schwindelgefühl und Erbrechen auf.

In der Studie 111-206 trat bei 2 Patienten (5 %) im Alter von < 5 Jahren, die mit Vosoritid behandelt wurden, eine Blutdrucksenkung auf, verglichen mit 2 Patienten (6 %) unter Placebo. Bei Patienten im Alter von > 2 Jahren und < 5 Jahren trat bei 1 Patienten (5 %), der mit Vosoritid behandelt wurde, eine Blutdrucksenkung auf, verglichen mit 1 Patienten (6 %) unter Placebo. Bei den Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren trat bei 0 Patienten, die mit Vosoritid behandelt wurden, eine Blutdrucksenkung auf, verglichen mit 1 Patienten (13 %) unter Placebo. Bei den Patienten im Alter von < 6 Monaten trat bei 1 Patienten (8 %), der mit Vosoritid behandelt wurde, eine Blutdrucksenkung auf, verglichen mit 0 Patienten unter Placebo. Alle Ereignisse waren vorübergehend, klangen ohne Behandlung ab und waren nicht behandlungslimitierend.

Reaktionen an der Injektionsstelle
In der ACH-Studie 111-301 wurden bei Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren Reaktionen an der Injektionsstelle von 85 % der mit Vosoritid behandelten Patienten im Vergleich zu 82 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten und bei denen Reaktionen an der Injektionsstelle auftraten, berichteten im Median von 76 Ereignissen, im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten, die im Median von 7,5 Ereignissen in der 52-wöchigen Behandlungsphase berichteten. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle (bei mindestens 10 % der mit Vosoritid behandelten Patienten) waren eine Reaktion an der Injektionsstelle (73 %), Erythem (68 %), Schwellung (38 %) und Urtikaria (13 %) an der Injektionsstelle. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle waren vom Schweregrad 1 (leicht), mit Ausnahme von 5 Ereignissen bei zwei Patienten, die als Grad 2 (mäßig) eingestuft wurden. Zu den berichteten Ereignissen von Grad 2 gehörten zwei von zwei Patienten berichtete Ereignisse von Urtikaria an der Injektionsstelle und ein Ereignis von Bläschen an der Injektionsstelle.

In der Studie 111-206 wurden unter den Patienten im Alter von < 5 Jahren bei 86 % der mit Vosoritid behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet, verglichen mit 53 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die Patienten, die Vosoritid erhielten und bei denen Reaktionen an der Injektionsstelle auftraten, berichteten im Median von 224 Ereignissen, im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten, die im Median von 114 Ereignissen in der 52-wöchigen Behandlungsphase berichteten. Alle Ereignisse waren vom Schweregrad 1 (leicht). Bei den Patienten im Alter von > 2 Jahren bis < 5 Jahren wurden Reaktionen an der Injektionsstelle von 84 % der mit Vosoritid behandelten Patienten im Vergleich zu 44 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Bei den Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren wurden Reaktionen an der Injektionsstelle von 83 % der mit Vosoritid behandelten Patienten im Vergleich zu 50 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Bei den Patienten im Alter von < 6 Monaten wurden Reaktionen an der Injektionsstelle von 92 % der mit Vosoritid behandelten Patienten im Vergleich zu 75 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

In allen Altersgruppen waren die Reaktionen an der Injektionsstelle vorübergehend und nicht behandlungslimitierend.

Immunogenität

Von den 131 Patienten im Alter von 5 Jahren und älter mit Achondroplasie, die mit 15 µg/kg/Tag Vosoritid behandelt wurden und bei denen das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) für bis zu 240 Wochen ausgewertet werden konnte, wurde bei 35 % der Patienten ADA festgestellt. Der früheste Zeitpunkt einer ADA-Entwicklung war Tag 85. Alle ADA-positiven Patienten hatten ein negatives Testergebnis für Anti-Vosoritid neutralisierende Antikörper. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Anzahl, Dauer oder Schweregrad der Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen an der Injektionsstelle und einem positiven ADA-Testergebnis oder dem mittleren ADA-Titer. Es gab keine Verbindung zwischen ADA-Positivität oder dem mittleren ADA-Titer und der Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) ab Baseline oder dem Z-Score für Größe in Monat 12. Es wurde keine Auswirkung von Serum-ADA auf die Plasma-PK-Messungen von Vosoritid festgestellt.

Von den Patienten unter 5 Jahren hatten 19 % (8/43) der mit Vosoritid behandelten Patienten ein positives ADA-Testergebnis, und alle mit Placebo behandelten Patienten hatten ein negatives ADA-Testergebnis. Der früheste Zeitpunkt einer ADA-Entwicklung war Woche 26. Alle ADA-positiven Patienten hatten zu allen Zeitpunkten ein negatives Testergebnis für neutralisierende Anti-Drug-Antikörper (NAb). Die ADA-Entwicklung hatte keine Auswirkungen auf die Sicherheit, Wirksamkeit oder PK von Vosoritid.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das unten aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz

Avenue Galilée - Galileelaan 5/03 1210 BRÜSSEL	Postfach 97 1000 BRÜSSEL Madou

Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

wert. Gleichzeitig wurde der maximale Anstieg der Wachstumsfugenaktivität, angezeigt durch CXM, bei einer einmal täglich subkutan verabreichten Dosis von 15 µg/kg erreicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Siehe Tabelle 3

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

Siehe Tabelle 4

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

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

Parameter	ACH-Studie 111-301		ACH-Studie 111-205[b]
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/Tag VOXZOGO® (N = 60)	15 µg/kg/Tag VOXZOGO® (N = 10)
Alter an Tag 1 (in Jahren)			
Mittelwert (SA)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
min., max.	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Alter an Tag 1, n (%)[a]			
≥ 5 bis < 8 Jahre	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 bis < 11 Jahre	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 bis < 15 Jahre	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tanner-Stadium b, n (%)[a]			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Geschlecht, n (%)[a]			
Männlich	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Weiblich	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SA)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
min., max.	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

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

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

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

Tabelle 4: Ergebnisse der placebokontrollierten klinischen Studie

	Placebo (N = 61)			**VOXZOGO® 15 µg/kg täglich (N = 60[c])**			**VOXZOGO® vs. Placebo**
	Baseline	**Woche 52**	**Veränderung**	**Baseline**	**Woche 52**	**Veränderung**	**KQ-Mittel der Veränderung (95 % KI)**
Annualisierte Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)							
Mittelwert ± SA	4,06 ± 1,20	3,94 ± 1,07	–0,12 ± 1,74	4,26 ± 1,53	5,61 ± 1,05	1,35 ± 1,71	**1,57[a] (1,22; 1,93) (p = < 0,0001)[b]**
Z-Score der Größe							
Mittelwert ± SA	–5,14 ± 1,07	–5,14 ± 1,09	0,00 ± 0,28	–5,13 ± 1,11	–4,89 ± 1,09	0,24 ± 0,32	**0,28[a] (0,17; 0,39) (p = < 0,0001)[b]**

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

[a] Die Differenz beträgt 15 µg/kg VOXZOGO® minus Placebo.

[b] Zweiseitiger P-Wert.

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

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

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

Abbildung 1 zeigt die Wirkung von VOXZOGO® über einen Zeitraum von zwei Jahren in der VOXZOGO®-Behandlungsgruppe sowie die Wirkung in der Placebo-Kontrollgruppe nach Erhalt täglicher subkutaner Injektionen von VOXZOGO® über 52 Wochen in der offenen Verlängerungsstudie. Die Verbesserungen von AGV wurden während der fortgesetzten VOXZOGO®-

Therapie ohne Evidenz für eine Tachyphylaxie aufrechterhalten.

Siehe Abbildung 1

In der Abbildung werden alle Teilnehmer der pivotalen Studie berücksichtigt, bei denen eine Größenbeurteilung in Woche 52 in der Verlängerungsstudie durchgeführt wurde. Durchgezogene Linien stellen die Behandlung mit Vosoritid 15 µg/kg dar, gestrichelte Linien das Placebo. Baseline wird definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des Wirkstoffs der Studie (d. h. Vosoritid) oder Placebo in der Studie 111-301.
Die 12-Monate-AGV bei Besuchen nach Baseline wird von den vorangehenden 12 Monaten abgeleitet. Zum Beispiel: die AGV über ein 12-monatiges Intervall in Woche 52 bei 111-302 = [(Größe beim Besuch in Woche 52 bei 111-302 – Größe beim Besuch in Woche 52 bei 111-301)/(Datum des Besuchs in Woche 52 bei 111-302 – Datum des Besuchs in Woche 52 bei 111-301)] × 365,25.

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

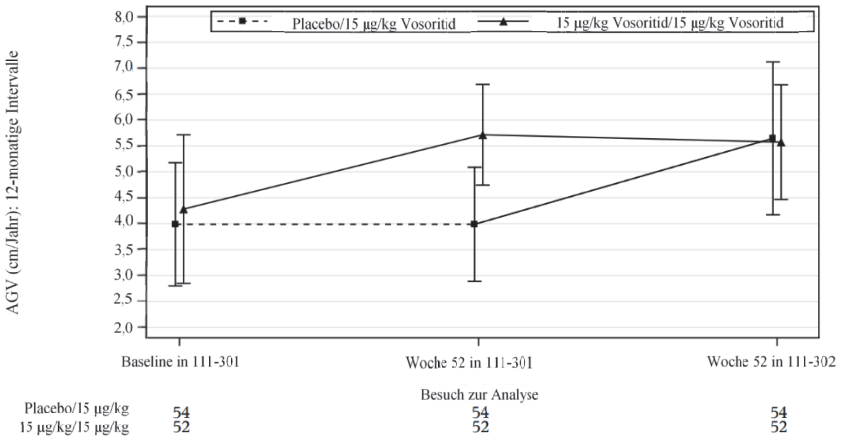
Die Größenzunahme nach 5 Jahren Behandlung mit 15 µg/kg/Tag VOXZOGO® wurde mit einer historischen Kontrollgruppe vergleichbaren Alters und Geschlechts verglichen. Bei der vergleichenden Querschnittsanalyse nach 5 Jahren, bereinigt um die Unterschiede bei der Baseline-Größe, wurde gezeigt, dass es einen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

Kinder und Jugendliche < 5 Jahren

Insgesamt 75 Patienten im Alter von 4,4 Monaten bis 59,8 Monaten an Tag 1 der Dosierung wurden in eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 52-wöchige Studie aufgenommen. In der Beobachtungsstudie wurden Baseline-Wachstumsdaten aus mindestens 6 Monaten von Patienten gesammelt, die bei Randomisierung 6 Monate und älter waren, sowie Baselinedaten aus mindestens 3 Monaten für Teilnehmer, die bei Randomisierung unter 6 Monate alt waren. Insgesamt 64 Patienten erhielten randomisiert entweder VOXZOGO® oder Placebo, und 11 Patienten erhielten eine Open-Label-Behandlung. In Woche 52 hatten mit VOXZOGO® behandelte Patienten eine Verbesserung des Z-Scores der Größe von + 0,30 SDS (95-%-KI 0,07; 0,54) im Vergleich zu Placebo.

Neun Kinder im Alter von > 24 bis < 60 Monaten wurden 3 Jahre lang mit Vosoritid behandelt und zeigten eine Verbesserung des Z-Scores der Größe von +1,22 SDS (95-%-KI 0,78; 1,66) und ein KQ-Mittel des Größenunterschieds von 5,73 cm (95-%-KI 3,54; 7,93) im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe unbehandelter Patienten mit Achondroplasie vergleichbaren Alters und Geschlechts.

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



Elf Kinder im Alter von > 6 bis < 24 Monaten wurde 2 Jahre lang mit Vosoritid behandelt und zeigten eine Verbesserung des Z-Scores der Größe von + 0,79 SDS (95-%-KI 0,29; 1,28) und ein KQ-Mittel des Größenunterschieds von 2,69 cm (95-%-KI 1,00; 4,38) im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe unbehandelter Patienten mit Achondroplasie vergleichbaren Alters und Geschlechts.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Pharmakokinetik von Vosoritid wurde bei insgesamt 58 Patienten mit Achondroplasie zwischen 5 und 18 Jahren beurteilt, die 52 Wochen lang einmal täglich eine subkutane Injektion mit 15 µg/kg Vosoritid erhielten. Die pharmakokinetische Exposition gegenüber Vosoritid bei 15 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 5 Jahren waren mit denen älterer Kinder vergleichbar.

Bei 8 Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren, die einmal täglich 30 µg/kg erhielten, lag die pharmakokinetische Exposition gegenüber Vosoritid um 65 % bis 70 % höher als bei den älteren Kindern (> 2 Jahren), die einmal täglich 15 µg/kg erhielten. Bei 9 Patienten im Alter von < 6 Monaten, die einmal täglich 30 µg/kg erhielten, lag die pharmakokinetische Exposition gegenüber Vosoritid um 57 % bis 105 % höher als bei den älteren Kindern (> 2 Jahren), die einmal täglich 15 µg/kg erhielten.

Resorption

Vosoritid wurde im Schnitt (Median) nach T_{max} von 15 Minuten absorbiert. Die mittlere (± SA) Spitzen-Konzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt null bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC_{0-t}), die nach 52 Wochen Behandlung beobachtet wurde, war 5800 (± 3680) bzw. 290000 (± 235000) pg-min/ml. Die Bioverfügbarkeit von Vosoritid wurde nicht in klinischen Studien untersucht.

Verteilung

Das mittlere (± SA) scheinbare Verteilungsvolumen betrug nach 52 Behandlungswochen 2910 (± 1660) ml/kg.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linearität/Nichtlinearität

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

Besondere Personengruppen

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

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

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

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Karzinogenität / Mutagenität

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

Reproduktionstoxizität

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

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

Vosoritid wurde in der Muttermilch von Ratten nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

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

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

4 Jahre

Rekonstituierte Lösung

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

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Pulver
2-ml-Durchstechflasche (Glas) mit Gummi-Stopfen (Butyl oder Bromobutyl) und weißer Flip-off-Schutzkappe.

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

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

Pulver
2-ml-Durchstechflasche (Glas) mit Gummi-Stopfen (Butyl oder Bromobutyl) und pinker Flip-off-Schutzkappe.

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

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

Pulver
2-ml-Durchstechflasche (Glas) mit Gummi-Stopfen (Butyl oder Bromobutyl) und grauer Flip-off-Schutzkappe.

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

Jeder Umkarton enthält:
- 10 Durchstechflaschen VOXZOGO®
- 10 Fertigspritzen mit Wasser für Injektionszwecke
- 10 einzelne Einwegnadeln (23 G, zur Rekonstitution)
- 10 einzelne Einwegspritzen (30 G, zur Verabreichung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von VOXZOGO® für die subkutane Injektion

- Die korrekte Stärke von VOXZOGO® und die korrekte Fertigspritze mit Lösungsmittel (Rekonstitutionsvolumen) müssen basierend auf dem Körpergewicht des Patienten bestimmt werden (siehe Tabelle 1).
- Alle erforderlichen Hilfsmaterialien müssen vor Beginn bereitliegen.
  - Alkoholtupfer
  - Verbandmull oder Pflaster
  - Kanülenabwurfbox
- Die Durchstechflasche mit VOXZOGO® und die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) müssen vor der Rekonstitution von VOXZOGO® aus dem Kühlschrank genommen und auf Raumtemperatur gebracht werden.
- Die Lösungsmittel-Nadel muss an der Fertigspritze mit dem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) befestigt werden.
- Das gesamte Lösungsmittelvolumen muss in die Durchstechflasche injiziert werden.
- Das Lösungsmittel in der Durchstechflasche muss leicht geschwenkt werden, bis sich das weiße Pulver komplett aufgelöst hat. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
- Das Dosiervolumen der rekonstituierten Lösung muss langsam aus der Einweg-Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen werden.
- Nach der Rekonstitution ist das Arzneimittel eine klare, farblose bis gelbe Flüssigkeit. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder Partikel enthält.

- Nach der Rekonstitution darf VOXZOGO® maximal 3 Stunden lang bei einer Raumtemperatur bis 25 °C in der Durchstechflasche aufbewahrt werden. Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe.
- Zur Verabreichung muss das erforderliche Dosiervolumen mithilfe der mitgelieferten Verabreichungsspritze aus der Durchstechflasche entnommen werden (siehe Tabelle 1).
- Jede Durchstechflasche und jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.
- Nur die mitgelieferte Verabreichungsspritze darf verwendet werden.

Entsorgung

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

Alle Nadeln und Spritzen sollten in einer Kanülenabwurfbox entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

06/2026

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt