

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Voxzogo 0,4 mg poudre et solvant pour solution injectable  
Voxzogo 0,56 mg poudre et solvant pour solution injectable  
Voxzogo 1,2 mg poudre et solvant pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Voxzogo 0,4 mg poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient 0,4 mg de vosoritide\*.  
Après reconstitution, chaque flacon contient 0,4 mg de vosoritide dans 0,5 mL de solution, ce qui correspond à une concentration de 0,8 mg/mL.

### Voxzogo 0,56 mg poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient 0,56 mg de vosoritide\*.  
Après reconstitution, chaque flacon contient 0,56 mg de vosoritide dans 0,7 mL de solution, ce qui correspond à une concentration de 0,8 mg/mL.

### Voxzogo 1,2 mg poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient 1,2 mg de vosoritide\*.  
Après reconstitution, chaque flacon contient 1,2 mg de vosoritide dans 0,6 mL de solution, ce qui correspond à une concentration de 2 mg/mL.

\*produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par une technique d'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche à jaune et le solvant est limpide et incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Voxzogo est indiqué pour le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par vosoritide doit être instauré et suivi par un médecin spécialisé dans la prise en charge des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques.

## Posologie

Voxzogo doit être administré par une injection sous-cutanée quotidienne. La dose recommandée est fonction du poids du patient et est comprise environ entre 15 et 30 µg/kg, la dose la plus élevée étant administrée aux enfants les plus petits (voir Tableau 1).

La dose peut être administrée à l'aide d'une seringue graduée soit en mL, soit en unité (U) (voir Tableau 1). La correspondance unité/mL pour les seringues graduées est la suivante : 0,1 mL = 10 unités. Pour des raisons pratiques et pour tenir compte des modifications pharmacocinétiques liées au poids, (voir rubrique 5.2), la posologie recommandée est la suivante.

Tableau 1 : Volume des prises uniques par poids corporel en mL et unité (U)

| Poids corporel (kg) | Dose (mg) | Vosoritide 0,4 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,5 mL concentration : 0,8 mg/mL |        | Vosoritide 0,56 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,7 mL concentration : 0,8 mg/mL |        | Vosoritide 1,2 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,6 mL concentration : 2 mg/mL |        |
|---------------------|-----------|--|--------|---|--------|--|--------|
|                     |           | mL   | Unités | mL  | Unités | mL   | Unités |
|                     |           | Volume quotidien à injecter  |        |   |        |  |        |
| <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   |

### *Durée du traitement*

Le traitement avec ce médicament doit être arrêté dès qu'il est confirmé qu'aucune croissance n'est encore possible, indiquée par la vitesse de croissance < 1,5 cm/an et la soudure des épiphyses.

### *Omission de prise*

Si une dose de vosoritide a été oubliée, elle peut être administrée dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue de l'administration de la dose, NE PAS administrer la dose oubliée. Avertir le patient/l'aidant qu'il faut poursuivre le traitement en administrant la dose suivante programmée le lendemain.

### *Surveillance de la croissance*

Les patients doivent être surveillés et examinés régulièrement tous les 3 à 6 mois afin de contrôler leur poids, leur croissance et leur développement physique. La dose doit être ajustée en fonction du poids corporel du patient (voir Tableau 1).

## Populations particulières

### *Patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale ou d'une déficience hépatique*

La sécurité et l'efficacité du vosoritide chez les patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale ou d'une déficience hépatique n'ont pas été évaluées.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Voxzogo chez les enfants âgés de moins de 4 mois sont limitées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Mode d'administration

Voxzogo est réservé à un usage unique par voie sous-cutanée. Ce médicament doit être administré dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.

Avant l'injection, un professionnel de santé doit :

- former les aidants à la préparation et à l'injection sous-cutanée de ce médicament ;
- former les aidants et les patients à reconnaître les signes et symptômes d'une diminution de la pression artérielle ;
- indiquer aux aidants et aux patients les actions à entreprendre en cas de symptômes de diminution de la pression artérielle.

Il convient d'informer les patients et les aidants qu'ils doivent alterner les sites d'injection sous-cutanée. Les sites recommandés pour l'injection sont les suivants : la face avant du milieu des cuisses, la partie inférieure de l'abdomen, à l'exception d'une zone de 5 cm autour du nombril, la partie supérieure des fesses ou l'arrière du haut des bras. Ne pas utiliser la même zone d'injection deux jours d'affilée. Ne pas injecter Voxzogo dans des zones rouges, gonflées ou sensibles.

Les patients doivent être bien hydratés au moment de l'injection. Il est recommandé aux patients de manger un repas léger et de boire une quantité adéquate de liquide (eau, lait, jus, etc.) environ 30 minutes avant l'injection. Cela permet de réduire les signes et les symptômes d'une éventuelle diminution de la pression artérielle (sensation vertigineuse, fatigue et/ou nausées) (voir rubrique 4.4, Effets sur la pression artérielle).

Si possible, le médicament doit être injecté chaque jour à la même heure.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Effets sur la pression artérielle

Les patients souffrant de problèmes cardiaques ou vasculaires importants et les patients prenant des médicaments antihypertenseurs ont été exclus des essais cliniques de précommercialisation.

Pour réduire le risque d'une éventuelle diminution de la pression artérielle et d'apparition des symptômes associés (sensation vertigineuse, fatigue et/ou nausées), les patients doivent être bien hydratés au moment de l'injection (voir rubriques 4.2 et 4.8).

## Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par volume unitaire, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des études ont été menées *in vitro* sur l'inhibition et l'induction du cytochrome P450 (CYP) et sur l'inhibition *in vitro* du transporteur. Les résultats suggéraient qu'il est peu probable que le vosoritide provoque des interactions médicamenteuses médiées par le CYP ou le transporteur chez l'homme lorsque le médicament est administré en même temps que d'autres médicaments.

Aucune autre étude d'interaction n'a été réalisée. Le vosoritide étant une protéine humaine recombinante, il est peu probable qu'il provoque des interactions médicamenteuses.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du vosoritide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du vosoritide pendant la grossesse.

#### Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de vosoritide dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Le vosoritide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Aucune altération de la fertilité masculine ou féminine n'a été observée dans les études non cliniques (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Voxzogo a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo et à utiliser des machines. Le vosoritide peut provoquer une diminution temporaire, et généralement légère, de la pression artérielle, mais des syncopes, des présyncopes et des sensations vertigineuses, ainsi que d'autres signes et symptômes de diminution de la pression artérielle ont été rapportés comme effets indésirables avec Voxzogo. La réponse du patient au traitement doit être prise en compte et, le cas échéant, il doit lui être conseillé de ne pas conduire de véhicule, de ne pas faire de vélo ni d'utiliser de machines pendant au moins 60 minutes après l'injection.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents au vosoritide ont été les suivants : réactions au site d'injection (85 %), vomissement (27 %) et diminution de la pression artérielle (13 %).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables chez les patients traités par vosoritide sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients traités par Voxzogo

| Classe de systèmes d'organes                            | Très fréquent                             | Fréquent               |
|---|---|------------------------|
| Affections du système nerveux                           |   | Syncope                |
|   |   | Présyncope             |
|   |   | Sensation vertigineuse |
| Affections vasculaires                                  | Hypotension <sup>a</sup>                  |                        |
| Affections gastro-intestinales                          | Vomissement                               | Nausée                 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Réaction au site d'injection <sup>b</sup> | Fatigue                |
| Investigations  | Phosphatase alcaline augmentée            |                        |

<sup>a</sup>. L'hypotension inclut les réactions indésirables asymptomatiques et symptomatiques.

<sup>b</sup>. Les réactions au site d'injection incluent les termes préférentiels suivants : érythème au site d'injection, réaction au site d'injection, gonflement au site d'injection, urticaire au site d'injection, douleur au site d'injection, contusion au site d'injection, prurit au site d'injection, hémorragie au site d'injection, altération de la couleur au site d'injection et induration au site d'injection.

### Description de certains effets indésirables

#### *Hypotension*

Dans l'étude ACH 111-301 chez des patients âgés de 5 ans et plus, 13 % des patients traités par vosoritide ont rapporté des diminutions transitoires de la pression artérielle qui ont disparu sans intervention contre 5 % des patients sous placebo. La durée médiane d'apparition des effets après l'injection était de 31 (18 à 120) minutes, avec une disparition dans les 31 (5 à 90) minutes. Les événements rapportés ont été identifiés principalement pendant les périodes de surveillance fréquente des signes vitaux lors des visites au centre, après administration du médicament sur une période de traitement de 52 semaines. 2 % des patients présentaient un épisode symptomatique avec sensation vertigineuse et vomissement.

Dans l'étude 111-206, 2 patients (5 %) âgés de moins de 5 ans et traités par vosoritide ont rapporté des diminutions de la pression artérielle contre 2 patients (6 %) sous placebo. Chez les patients âgés de 2 à 5 ans, 1 patient (5 %) traité par vosoritide a rapporté des diminutions de la pression artérielle contre 1 patient (6 %) sous placebo. Chez les patients âgés de 6 mois à 2 ans, aucun patient traité par vosoritide n'a rapporté de diminution de la pression artérielle contre 1 patient (13 %) sous placebo. Chez les patients âgés de moins de 6 mois, 1 patient (8 %) traité par vosoritide a rapporté des diminutions de la pression artérielle et aucun patient sous placebo. Tous ces événements étaient transitoires, ont disparu sans intervention et n'ont pas nécessité de restriction du traitement.

#### *Réactions au site d'injection*

Dans l'étude ACH 111-301, chez les patients âgés de 5 ans et plus, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 85 % des patients traités par vosoritide, contre 82 % chez les patients sous placebo. Les patients traités et qui ont présenté des réactions au site d'injection ont rapporté une médiane de 76 événements, alors que les patients sous placebo ont rapporté une médiane de 7,5 événements, sur une période de 52 semaines. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes (survenues chez au moins 10 % des patients sous vosoritide) ont été une réaction au site d'injection (73 %), un érythème

au site d'injection (68 %), un gonflement au site d'injection (38 %) et une urticaire au site d'injection (13 %). Toutes les réactions au site d'injection étaient de grade 1 (légères), à l'exception de 5 événements chez deux patients, qui étaient de grade 2 (modérées). Les événements de grade 2 rapportés ont été les suivants : deux patients ont chacun rapporté deux cas d'urticaire au site d'injection et un patient a rapporté des vésicules au site d'injection.

Dans l'étude 111-206, chez les patients âgés de moins de 5 ans, 86 % des patients traités par vosoritide ont rapporté des réactions au site d'injection contre 53 % des patients sous placebo. Les patients traités par vosoritide et qui ont présenté des réactions au site d'injection ont rapporté une médiane de 224 événements, alors que les patients sous placebo ont rapporté une médiane de 114 événements, sur une période de 52 semaines, toutes les réactions étant de grade 1 (légères). Chez les patients âgés de 2 à 5 ans, 84 % des patients traités par vosoritide ont rapporté des réactions au site d'injection contre 44 % des patients sous placebo. Chez les patients âgés de 6 mois à 2 ans, 83 % des patients traités par vosoritide ont rapporté des réactions au site d'injection contre 50 % des patients sous placebo. Chez les patients âgés de moins de 6 mois, 92 % des patients traités par vosoritide ont rapporté des réactions au site d'injection contre 75 % des patients sous placebo.

Dans tous les groupes d'âge, les réactions au site d'injection étaient transitoires et n'ont pas nécessité de restriction du traitement.

### Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés chez 35 % des 131 patients âgés de 5 ans ou plus atteints d'achondroplasie traités par vosoritide à raison de 15 µg/kg/jour et chez qui la présence d'AAM a pu être évaluée pendant 240 semaines au maximum. Le développement d'AAM a eu lieu au plus tôt le 85e jour. Tous les patients positifs aux AAM ont été testés négatifs aux anticorps neutralisants anti-vosoritide. Aucune corrélation n'a été établie entre le nombre, la durée ou la sévérité des effets indésirables d'hypersensibilité ou des réactions au site d'injection et la positivité aux AAM ou le titre moyen d'AAM. Aucun lien n'a été établi entre la positivité aux AAM ou le titre moyen d'AAM et les changements constatés dans la vitesse de croissance annuelle (AGV-Annual Growth Velocity) ou le Z score de taille au 12e mois, par rapport à l'inclusion. Il n'y a eu aucun impact des AAM sériques détectés sur les mesures pharmacocinétiques du taux plasmatique de vosoritide.

Chez les patients âgés de moins de 5 ans, 19 % des patients traités par vosoritide (8/43) ont été testés positifs aux AAM et tous les patients du groupe placebo ont été testés négatifs aux AAM. Le développement d'AAM a eu lieu au plus tôt la 26<sup>e</sup> semaine. Tous les patients positifs aux AAM ont été testés négatifs aux anticorps neutralisants anti-médicament (AcN), quel que soit le moment. Le développement d'AAM n'a pas eu d'impact sur la sécurité, l'efficacité ou la pharmacocinétique du vosoritide.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des doses de vosoritide allant jusqu'à 30 µg/kg/jour ont été évaluées dans des essais cliniques. Deux patients ont reçu jusqu'à 3 fois la dose quotidienne recommandée de 15 µg/kg/jour jusqu'à 5 semaines. Aucun signe, symptôme ou effet indésirable associé à la dose plus élevée que prévu n'a été observé.

Si un patient prend une dose supérieure à celle recommandée, il doit contacter son professionnel de santé.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des maladies osseuses, autres médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse, Code ATC : M05BX07

#### Mécanisme d'action

Le vosoritide est un peptide natriurétique de type C modifié (CNP). Chez les patients atteints d'achondroplasie, la croissance osseuse endochondrale est régulée négativement du fait de la mutation de la fonction du récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique (*FGFR3*). La liaison du vosoritide au récepteur B des peptides natriurétiques (NPR-B) antagonise la signalisation en aval du *FGFR3* en inhibant les kinases 1 et 2 régulées par des signaux extracellulaires (ERK1/2) dans la voie MAP kinase (MAPK) au niveau de la sérine/thréonine protéine kinase RAF-1 (rapidly accelerating fibrosarcoma, fibrosarcome rapidement accéléré). Par conséquent, le vosoritide, en tant que CNP, agit comme un régulateur positif de la croissance osseuse endochondrale, car il favorise la prolifération et la différenciation des chondrocytes.

#### Effets pharmacodynamiques

Des augmentations dépendantes de l'exposition (ASC et  $C_{max}$ ) des taux urinaires de guanosine monophosphate cyclique (GMPc, un biomarqueur de l'activité des NPR-B), et des taux sériques du marqueur du collagène de type X (CXM, un biomarqueur de la prolifération des chondrocytes aux sites de formation de l'os endochondral), ont été observées sous traitement par vosoritide, par rapport à l'inclusion. L'augmentation des concentrations urinaires de GMPc, par rapport à l'inclusion avant administration, a eu lieu dans les quatre heures suivant l'administration. La concentration sérique médiane de CXM a augmenté par rapport à l'inclusion, à partir du 29<sup>e</sup> jour d'administration quotidienne de ce médicament. Cet effet s'est maintenu au-delà des 24 mois de traitement. L'activité du vosoritide, mesurée par le taux de GMPc dans les urines, était proche de la saturation, alors que l'augmentation maximale de l'activité des cartilages de croissance, indiquée par le CXM, a été obtenue à la dose de 15 µg/kg une fois par jour par voie sous-cutanée.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du vosoritide chez des patients atteints d'achondroplasie porteurs de la mutation *FGFR3* ont été évaluées dans une étude de 52 semaines, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (étude ACH 111-301). Dans l'étude ACH 111-301, les patients ont été randomisés pour recevoir soit le vosoritide (n = 60), soit un placebo (n = 61) et la dose de vosoritide était de 15 µg/kg administrée une fois par jour par voie sous-cutanée. Avant la randomisation, tous les patients ont été inclus dans une étude observationnelle (étude ACH 111-901) destinée à des patients pédiatriques atteints d'achondroplasie, pendant au moins 6 mois, dans le but de recueillir des données sur la taille debout à l'inclusion ainsi que d'autres évaluations de la croissance avant le traitement. Les patients ayant subi une chirurgie d'allongement des membres dans les 18 mois précédents ou pour lesquels une telle chirurgie était programmée pendant l'étude ont été exclus. L'étude comprenait une phase de traitement contrôlée par placebo de 52 semaines suivie d'une étude de poursuite du traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu le vosoritide. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation par rapport à l'inclusion du score au test AGV à la semaine 52, par rapport au placebo.

Des patients atteints d'achondroplasie ont également été traités par vosoritide 15 µg/kg/jour dans une étude en ouvert à dose croissante et dans son étude de prolongation à long terme (étude ACH 111-205). Afin de déterminer l'évolution naturelle de l'achondroplasie, des données ont été tirées d'études d'observation des patients. Des données sur la taille chez les patients non traités atteints d'achondroplasie et se situant dans la même tranche d'âge que celle des patients participant aux études cliniques, ont été utilisées comme données de contrôle de l'évolution afin d'évaluer l'effet sur la taille après 5 ans maximum de traitement par vosoritide.



Les données démographiques des patients et leurs caractéristiques à l'inclusion sont illustrées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Données démographiques et caractéristiques des patients des études ACH 111-301 et ACH 111-205

| Paramètre                             | Étude ACH 111-301   |                                      | Étude ACH 111-205 <sup>b</sup>       |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                       | Placebo<br>(n = 61) | 15 µg/kg/jour<br>Voxzogo<br>(n = 60) | 15 µg/kg/jour<br>Voxzogo<br>(n = 10) |
| Âge au jour 1 (en années)             |                     |                                      |                                      |
| Moyenne (ÉT)                          | 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                           |
| Âge au jour 1, n (%) <sup>a</sup>     |                     |                                      |                                      |
| ≥ 5 ans à < 8 ans                     | 24 (39,3)           | 31 (51,7)                            | 4 (40,0)                             |
| ≥ 8 ans à < 11 ans                    | 24 (39,3)           | 17 (28,3)                            | 5 (50,0)                             |
| ≥ 11 ans à < 15 ans                   | 13 (21,3)           | 12 (20,0)                            | 1 (10,0)                             |
| Stade de Tanner b, n (%) <sup>a</sup> |                     |                                      |                                      |
| I                                     | 48 (78,7)           | 48 (80,0)                            | 10 (100,0)                           |
| > I                                   | 13 (21,3)           | 12 (20,0)                            |                                      |
| Sexe, n (%) <sup>a</sup>              |                     |                                      |                                      |
| Masculin                              | 33 (54,1)           | 31 (51,7)                            | 4 (40,0)                             |
| Féminin                               | 28 (45,9)           | 29 (48,3)                            | 6 (60,0)                             |
| Poids (kg)                            |                     |                                      |                                      |
| Moyenne (ÉT)                          | 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 ; ÉT = écart type.

<sup>a</sup> Les pourcentages ont été calculés en prenant le nombre total de patients dans l'ensemble d'analyse intégral (n pour chaque groupe de traitement) comme dénominateur

<sup>b</sup> Analyse de 10 patients sur 35 n'ayant reçu que 15 µg/kg/jour dans une étude d'augmentation de la dose, en ouvert et ayant poursuivi leur participation dans l'étude ACH 111-205 de prolongation à long terme

Dans l'étude ACH 111-301, des améliorations du score au test AGV et du Z score de taille, par rapport à l'inclusion, ont été observées chez les patients traités par Voxzogo 15 µg/kg/jour, par rapport aux patients sous placebo. Les résultats d'efficacité sont illustrés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo

|   | Placebo<br>(N = 61) |                 |                 | Voxzogo 15 µg/kg/jour<br>(N = 60 <sup>c</sup> ) |                 |                | Voxzogo<br>contre<br>placebo  |
|---|---------------------|-----------------|-----------------|---|-----------------|----------------|---|
|   | Inclusion           | Semaine 52      | Variation       | Inclusion                                       | Semaine 52      | Variation      | Différence<br>dans les<br>variations de<br>la moyenne<br>des MC<br>(IC à 95 %)              |
| <b>Vitesse de croissance annualisée (cm/an)</b> |                     |                 |                 |   |                 |                |   |
| Moyenne<br>± ÉT                                 | 4,06<br>± 1,20      | 3,94<br>± 1,07  | -0,12<br>± 1,74 | 4,26<br>± 1,53                                  | 5,61<br>± 1,05  | 1,35<br>± 1,71 | <b>1,57<sup>a</sup></b><br><b>(1,22 ; 1,93)</b><br><br><b>(p = &lt; 0,0001)<sup>b</sup></b> |
| <b>Z score de taille</b>                        |                     |                 |                 |   |                 |                |   |
| Moyenne<br>± ÉT                                 | -5,14<br>± 1,07     | -5,14<br>± 1,09 | 0,00<br>± 0,28  | -5,13<br>± 1,11                                 | -4,89<br>± 1,09 | 0,24<br>± 0,32 | <b>0,28<sup>a</sup></b><br><b>(0,17 ; 0,39)</b><br><br><b>(p = &lt; 0,0001)<sup>b</sup></b> |

AGV = annualised growth velocity (vitesse de croissance annualisée) ; IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 % ; MC = moindres carrés ; ÉT = écart-type.

<sup>a</sup> La différence est 15 µg/kg de Voxzogo moins placebo.

<sup>b</sup> Valeur p bilatérale.

<sup>c</sup> Deux patients du groupe Voxzogo ont quitté l'étude avant la semaine 52. Les valeurs de ces 2 patients ont été imputées pour cette analyse.

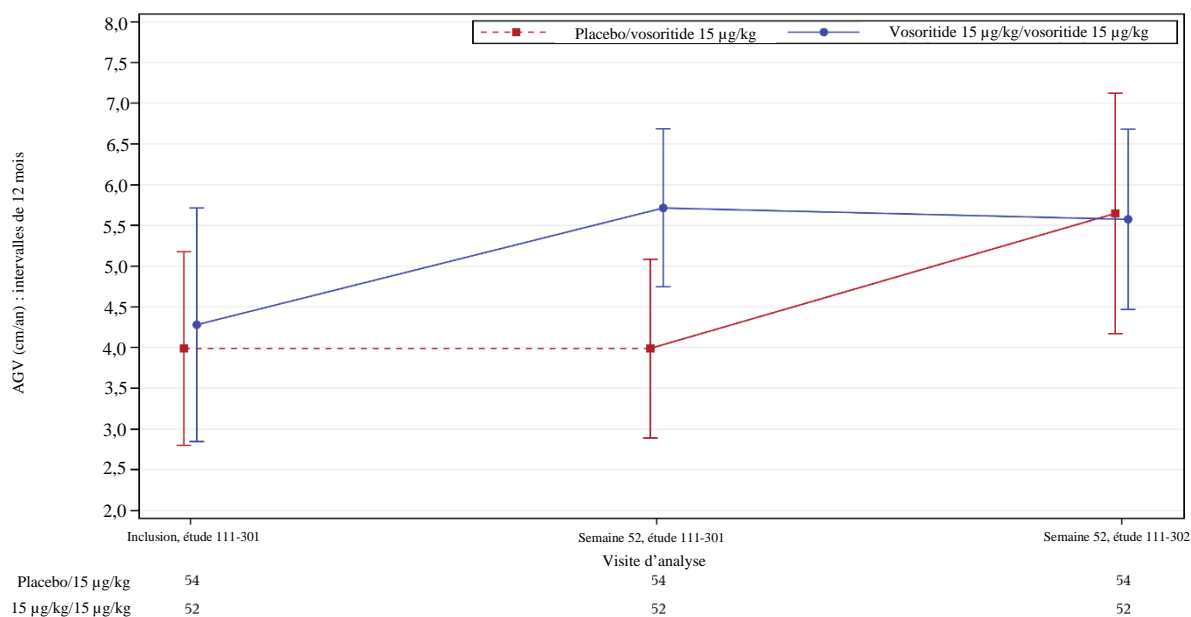
La moyenne des MC estimée à partir du modèle ANCOVA (analyse de covariance) a été ajustée pour les différences à l'inclusion entre les deux bras, analyse de covariance.

Le bénéfice sur l'amélioration du score du test AGV en faveur de Voxzogo était constant dans tous les sous-groupes prédéfinis analysés, parmi lesquels le sexe, la tranche d'âge, le stade de Tanner, le Z score de taille à l'inclusion et le score AGV à l'inclusion. Dans le sous-groupe de garçons dont le stade de Tanner était > I, l'estimation ponctuelle de l'effet du traitement était en faveur du vosoritide, mais ce sous-groupe n'était composé que 8 patients (3 et 5 patients dans les bras vosoritide et placebo, respectivement).

L'augmentation de croissance observée s'est produite de manière proportionnelle sur la colonne vertébrale et les membres inférieurs. Aucune différence n'a été constatée dans la densité minérale osseuse après le traitement par Voxzogo, comparé au placebo. Pendant le traitement par ce médicament, l'augmentation moyenne de l'âge osseux était comparable à l'augmentation moyenne de l'âge chronologique, ce qui indique qu'il n'y a eu aucune accélération de la maturation osseuse.

La figure 1 présente l'effet de Voxzogo sur la période de deux ans dans le groupe de traitement Voxzogo, ainsi que l'effet dans le groupe placebo de contrôle, après avoir reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de Voxzogo pendant 52 semaines dans l'étude de prolongation en ouvert. Les améliorations du score du test AGV se sont maintenues pendant le traitement en continu par Voxzogo, sans mise en évidence d'une tachyphylaxie.

Figure 1 : Moyenne (± ÉT) du score du test AGV de l'intervalle de 12 mois en fonction du temps



La figure représente tous les patients inclus dans l'essai pivot ayant fait l'objet d'une évaluation de la taille à 52 semaines au cours de l'étude de prolongation. Les lignes continues représentent le traitement par vosoritide 15 µg/kg, les lignes pointillées représentent le traitement par placebo. L'inclusion est définie comme la dernière évaluation avant la première dose de médicament à l'étude (c.-à-d. vosoritide) ou de placebo dans l'étude 111-301.

Le score du test AGV à 12 mois lors des visites après inclusion est dérivé des 12 mois précédents. Par exemple, le score du test AGV de l'intervalle de 12 mois à 52 semaines dans l'étude 111-302 = [(Taille à la visite de 52 semaines de l'étude 111-302 - Taille à la visite de 52 semaines de l'étude 111-301)/(Date de la visite de 52 semaines de l'étude 111-302 - Date de la visite de 52 semaines de l'étude 111-301)] x 365,25.

#### Étude de prolongation en ouvert

Dans l'étude de prolongation à long terme (étude ACH 111-205), 10 patients ont été traités avec Voxzogo 15 µg/kg/jour de manière continue pendant 5 ans maximum. L'amélioration moyenne (ÉT) du score du test AGV à 60 mois, par rapport à l'inclusion, était de 1,34 (1,31) cm/an.

Le gain de taille après 5 ans de traitement avec 15 µg/kg/jour de Voxzogo a été comparé à un groupe de contrôle de l'évolution de même âge et même sexe. L'analyse comparative transversale sur 5 ans adaptée pour les différences de taille à l'inclusion, a démontré qu'il y avait une différence moyenne statistiquement significative (IC à 95 %) de la taille en faveur de Voxzogo (9,08 [5,77 ; 12,38] cm ; p = 0,0002), comparativement aux patients non traités atteints d'achondroplasie.

#### Population pédiatrique âgée de moins de 5 ans

Au total, 75 patients âgés de 4,4 mois à 59,8 mois au jour 1 de l'administration du médicament ont été inclus dans une étude de 52 semaines, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Pour les patients âgés d'au moins 6 mois à la randomisation, les données de croissance à l'inclusion ont été recueillies sur au moins 6 mois lors d'une étude observationnelle. Pour les patients âgés de moins de 6 mois à la randomisation, les données à l'inclusion ont été recueillies sur au moins 3 mois. Au total, 64 patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement par vosoritide, soit le placebo ; 11 patients ont reçu un traitement en ouvert. À la semaine 52, les patients traités par vosoritide ont montré une amélioration du Z score de taille de +0,30 SDS (IC à 95 %, 0,07-0,54), comparé au placebo.

Neuf enfants âgés de > 24 mois à < 60 mois ont été traités par vosoritide pendant 3 ans et ont montré une amélioration du Z score de taille de +1,22 SDS (IC à 95 %, 0,78-1,66) et une différence de la moyenne des MC en taille de 5,73 cm (IC à 95 %, 3,54-7,93), comparé à un groupe de contrôle de l'évolution de même âge et même sexe de patients non traités atteints d'achondroplasie.

Onze enfants âgés de > 6 mois à < 24 mois ont été traités par vosoritide pendant 2 ans et ont montré une amélioration du Z score de taille de +0,79 SDS (IC à 95 %, 0,29-1,28) et une différence de la moyenne des MC en taille de 2,69 cm (IC à 95 %, 1,00-4,38), comparé à un groupe de contrôle de l'évolution de même âge et même sexe de patients non traités atteints d'achondroplasie.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le vosoritide est un CNP humain recombinant modifié (CNP). L'analogue peptidique à 39 acides aminés comprend les 37 acides aminés C-terminaux de la séquence CNP53 humaine, plus 2 acides aminés (Pro Gly) pour favoriser la résistance à la dégradation par les endopeptidases neutres (EPN), ce qui prolonge la demi-vie, comparé au CNP endogène.

La pharmacocinétique du vosoritide a été évaluée sur 58 patients au total, âgés de 5 à 18 ans, atteints d'achondroplasie et qui ont reçu des injections sous-cutanées de vosoritide à raison de 15 µg/kg/jour pendant 52 semaines. La pharmacocinétique de l'exposition au vosoritide chez 15 patients âgés de 2 à moins de 5 ans était comparable à celle des enfants plus âgés.

Chez 8 patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans, ayant reçu 30 µg/kg/jour, la pharmacocinétique de l'exposition au vosoritide était de 65 % à 70 % plus élevée que celle des enfants plus âgés (plus de 2 ans) ayant reçu 15 µg/kg/jour. Chez 9 patients âgés de moins de 6 mois, ayant reçu 30 µg/kg/jour, la pharmacocinétique de l'exposition au vosoritide était de 57 % à 105 % plus élevée que celle des enfants plus âgés (plus de 2 ans) ayant reçu 15 µg/kg/jour.

### Absorption

Le  $T_{max}$  médian d'absorption du vosoritide était de 15 minutes. La concentration maximale moyenne ( $\pm$  ÉT) ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps à partir du temps zéro jusqu'à la dernière concentration mesurable ( $ASC_{0-t}$ ) observées après les 52 semaines de traitement étaient de 5 800 ( $\pm$  3 680) et 290 000 ( $\pm$  235 000) pg-min/mL, respectivement. La biodisponibilité du vosoritide n'a pas été évaluée dans les études cliniques.

### Distribution

Le volume apparent de distribution moyen ( $\pm$  ÉT) après les 52 semaines de traitement était de 2 910 ( $\pm$  1 660) mL/kg.

### Biotransformation

Il est attendu que le vosoritide soit métabolisé par voies cataboliques et dégradé en petits fragments peptidiques et en acides aminés.

### Élimination

La clairance apparente moyenne ( $\pm$  ÉT) après les 52 semaines de traitement était de 79,4 (53,0) mL/min/kg. La demi-vie moyenne ( $\pm$  ÉT) était de 27,9 (9,9) minutes.

La variabilité inter-patient (coefficient de variation) de la clairance apparente était de 33,6 %.

### Linéarité/non-linéarité

L'augmentation de l'exposition plasmatique (ASC et  $C_{max}$ ) par rapport à la dose était plus que proportionnelle à la dose, dans la plage comprise entre 2,5 (0,17 fois la dose recommandée) et 30,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  (deux fois la dose approuvée).

### Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du vosoritide n'a été observée en fonction de l'âge (0,9 à 16 ans), du sexe, de la race ou de l'ethnicité.

#### *Poids corporel*

Le poids corporel est la seule covariable significative pour la clairance ou le volume de distribution du vosoritide. La clairance et le volume de distribution apparents du vosoritide ont augmenté avec l'augmentation du poids corporel chez les patients atteints d'achondroplasie (9 à 74,5 kg). La posologie proposée (voir rubrique 4.2) tient compte de cet écart et recommande l'administration de doses supérieures (chez les patients dont le poids corporel est compris entre 10 et 16 kg), ou inférieures (chez les patients dont le poids corporel est supérieur à 44 kg) à la « dose standard » de 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , afin d'obtenir des niveaux d'exposition semblables dans toutes les plages de poids.

#### *Patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale et d'une déficience hépatique*

La sécurité et l'efficacité du vosoritide chez les patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale ou d'une déficience hépatique n'ont pas été évaluées. En raison de son mécanisme d'élimination, une atteinte de la fonction rénale ou une déficience hépatique ne devrait pas altérer la pharmacocinétique du vosoritide.

### Études d'interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* sur l'inhibition et l'induction du cytochrome P450 (CYP) ont indiqué que le vosoritide n'inhibait pas les CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5 et n'induisait pas les CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5 à des concentrations cliniquement pertinentes. Des études d'interaction *in vitro* ont également indiqué que le risque d'interaction avec les transporteurs de médicament OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp et BSEP est faible à des concentrations cliniquement pertinentes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Diminutions transitoires de la pression artérielle et augmentations de la fréquence cardiaque doses-dépendantes chez des singes sains, dans plusieurs études, à des doses comprises entre 28 et 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Les effets maximum ont été généralement observés dans la première heure après l'administration et étaient généralement asymptomatiques. Chez certains singes recevant des doses supérieures de vosoritide, on a observé de brefs moments d'hypoactivité ou d'immobilisation au sol en position latérale ou ventrale. Ces effets pouvaient être liés à la diminution de la pression artérielle.

Effets indésirables sur la posture corporelle, la forme des os, la mobilité et la solidité osseuse chez des animaux sains dans des études de toxicité en administration répétée chez des rats et des singes. Chez les singes, la NOAEL du vosoritide est de 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $C_{max}$  moyenne de 1 170 pg/mL ; valeur approximativement équivalente à celle de la dose humaine recommandée chez un humain de 20 kg) en cas d'administration quotidienne par injection sous-cutanée pendant 44 semaines.

## Carcinogénicité/mutagénicité

Aucune étude de carcinogénicité et de génotoxicité n'a été réalisée pour le vosoritide. En raison de son mécanisme d'action, le vosoritide ne devrait pas être tumorigène.

## Détérioration de la fertilité

Dans une étude sur la fertilité et la reproduction chez des rats mâles et femelles, à des doses allant jusqu'à 540 µg/kg/jour, le vosoritide n'a pas eu d'effet sur les caractéristiques de capacités d'accouplement, de fertilité ou de portée.

## Toxicité pour la reproduction et le développement

Le vosoritide n'a pas été associé à des effets sur les capacités de reproduction, les paramètres in utero ou de développement mesurés chez des rats et des lapins pour évaluer la fertilité ou le développement embryofœtal dans des études sur le développement pré et post-natal.

Le vosoritide a été détecté dans le lait maternel chez les rates.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Acide citrique (E 330)  
Citrates de sodium (E 331)  
Tréhalose dihydraté  
Mannitol (E 421)  
Méthionine  
Polysorbate 80 (E 433)

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacons non ouverts

3 ans

#### Solution reconstituée

La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution écarte le risque de contamination microbienne, la solution doit être utilisée immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, Voxzogo doit être administré dans les 3 heures qui suivent la reconstitution (voir rubrique 4.2).

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Voxzogo peut être conservé à une température ambiante inférieure à 30 °C pendant une seule période de 90 jours au maximum, mais pas au-delà de la date de péremption. Ne pas remettre Voxzogo au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

##### Vosoritide 0,4 mg poudre et solvant pour solution injectable

###### *Poudre*

Flacon de 2 mL (en verre) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyl) et d'un opercule blanc.

###### *Solvant*

Seringue préremplie (en verre) avec piston (bromobutyl) et capuchon d'aiguille avec Luer-lock et sceau d'inviolabilité contenant 0,5 mL d'eau pour préparations injectables.

##### Vosoritide 0,56 mg poudre et solvant pour solution injectable

###### *Poudre*

Flacon de 2 mL (en verre) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyl) et d'un opercule magenta.

###### *Solvant*

Seringue préremplie (en verre) avec pistons (bromobutyl) et capuchon d'aiguille avec Luer-lock et sceau d'inviolabilité contenant 0,7 mL d'eau pour préparations injectables.

##### Vosoritide 1,2 mg poudre et solvant pour solution injectable

###### *Poudre*

Flacon de 2 mL (en verre) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyl) et d'un opercule gris.

###### *Solvant*

Seringue préremplie (en verre) avec pistons (bromobutyl) et capuchon d'aiguille avec Luer-lock et sceau d'inviolabilité contenant 0,6 mL d'eau pour préparations injectables

Chaque boîte contient :

- 10 flacons de Voxzogo
- 10 seringues préremplies d'eau pour préparations injectables
- 10 seringues individuelles à usage unique (23 G, pour la reconstitution)
- 10 seringues individuelles à usage unique (30 G, pour l'administration)

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Préparation de Voxzogo pour l'injection sous-cutanée

- La concentration correcte de Voxzogo et la seringue préremplie de solvant correcte (volume de reconstitution) doivent être confirmées en fonction du poids corporel du patient (voir Tableau 1).
- Tout le matériel nécessaire doit être à disposition avant de commencer.
  - Tampons imbibés d'alcool
  - Compresse ou pansements
  - Collecteur d'objets tranchants
- Retirer le flacon de Voxzogo et la seringue préremplie de solvant (eau pour préparations injectables) du réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante avant de reconstituer Voxzogo.
- Fixer l'aiguille du solvant à la seringue préremplie de solvant (eau pour préparations injectables).
- Injecter la totalité du volume de solvant dans le flacon.
- Remuer délicatement le solvant dans le flacon jusqu'à ce que la poudre blanche soit complètement dissoute. Ne pas secouer le flacon.
- Extraire lentement le volume de solution reconstituée à administrer du flacon à usage unique dans une seringue.
- Une fois reconstitué, le médicament est un liquide limpide, incolore à jaune. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée ou trouble ou si des particules sont visibles.
- Après reconstitution, Voxzogo peut être conservé dans le flacon à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 heures. Le médicament ne contient pas de conservateur.
- Pour l'administration, extraire du flacon le volume nécessaire pour la dose à l'aide de la seringue d'administration fournie (voir Tableau 1).
- Chaque flacon et chaque seringue préremplie sont à usage unique.
- N'utiliser que la seringue d'administration fournie.

### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Jeter toutes les aiguilles et seringues dans un collecteur d'objets tranchants.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Poudre et solvant pour solution injectable  
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Poudre et solvant pour solution injectable  
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Poudre et solvant pour solution injectable



**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 août 2021

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/YYYY

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Novato Campus  
46 Galli Drive  
Novato, CA 94949  
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Irlande

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE DE 0,4 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voxzogo 0,4 mg poudre et solvant pour solution injectable  
vosoritide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de poudre contient 0,4 mg de vosoritide. Après reconstitution, chaque flacon contient 0,4 mg de vosoritide dans 0,5 mL de solution, ce qui correspond à une concentration de 0,8 mg/mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : acide citrique (E 330), citrate de sodium (E 331), tréhalose dihydraté, mannitol (E 421), méthionine, polysorbate 80 (E 433)  
Solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Cette boîte contient :  
10 flacons de poudre (0,4 mg)  
10 seringues de solvant (0,5 mL)  
10 aiguilles à usage unique  
10 seringues à usage unique

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Réservé à un usage unique.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Peut être conservé à une température ambiante inférieure à 30 °C pendant une seule période de 90 jours au maximum.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Date de retrait du réfrigérateur : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

S'il n'est pas utilisé immédiatement, le vosoritide doit être administré dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlande  
P43 R298

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1577/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Voxzogo 0,4 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON 0,4 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voxzogo 0,4 mg poudre pour solution injectable  
vosoritide  
Voie SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,4 mg

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT 0,5 ML**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour Voxzogo  
Voie sous-cutanée après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,5 mL

**6. AUTRE**

Pour reconstitution de la poudre dans le flacon

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE 0,5 ML**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Solvant pour Voxzogo  
Eau pour préparations injectables  
Voie sous-cutanée après reconstitution  
0,5 mL

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin International Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE DE 0,56 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voxzogo 0,56 mg poudre et solvant pour solution injectable  
vosoritide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de poudre contient 0,56 mg de vosoritide. Après reconstitution, chaque flacon contient 0,56 mg de vosoritide dans 0,7 mL de solution, ce qui correspond à une concentration de 0,8 mg/mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : acide citrique (E 330), citrate de sodium (E 331), tréhalose dihydraté, mannitol (E 421), méthionine, polysorbate 80 (E 433)  
Solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Cette boîte contient :

10 flacons de poudre (0,56 mg)  
10 seringues de solvant (0,7 mL)  
10 aiguilles à usage unique  
10 seringues à usage unique

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Réservé à un usage unique.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Peut être conservé à une température ambiante inférieure à 30 °C pendant une seule période de 90 jours au maximum.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Date de retrait du réfrigérateur : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

S'il n'est pas utilisé immédiatement, le vosoritide doit être administré dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlande  
P43 R298

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1577/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Voxzogo 0,56 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON 0,56 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voxzogo 0,56 mg poudre pour solution injectable  
vosoritide  
Voie SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,56 mg

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE 0,7 ML**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour Voxzogo  
Voie sous-cutanée après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,7 mL

**6. AUTRE**

Pour reconstitution de la poudre dans le flacon



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE 0,7 ML**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Solvant pour Voxzogo  
Eau pour préparations injectables  
Voie sous-cutanée après reconstitution  
0,7 mL

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin International Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE DE 1,2 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voxzogo 1,2 mg poudre et solvant pour solution injectable  
vosoritide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de poudre contient 1,2 mg de vosoritide. Après reconstitution, chaque flacon contient 1,2 mg de vosoritide dans 0,6 mL de solution, ce qui correspond à une concentration de 2 mg/mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : acide citrique (E 330), citrate de sodium (E 331), tréhalose dihydraté, mannitol (E 421), méthionine, polysorbate 80 (E 433)  
Solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Cette boîte contient :

10 flacons de poudre (1,2 mg)  
10 seringues de solvant (0,6 mL)  
10 aiguilles à usage unique  
10 seringues à usage unique

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Réservé à un usage unique.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Peut être conservé à une température ambiante inférieure à 30 °C pendant une seule période de 90 jours au maximum.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Date de retrait du réfrigérateur : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

S'il n'est pas utilisé immédiatement, le vosoritide doit être administré dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlande  
P43 R298

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1577/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Voxzogo 1,2 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON 1,2 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voxzogo 1,2 mg poudre pour solution injectable  
vosoritide  
Voie SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1,2 mg

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE 0,6 ML**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour Voxzogo  
Voie sous-cutanée après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,6 mL

**6. AUTRE**

Pour reconstitution de la poudre dans le flacon

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE 0,6 ML**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Solvant pour Voxzogo  
Eau pour préparations injectables  
Voie sous-cutanée après reconstitution  
0,6 mL

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BioMarin International Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**B. NOTICE**



## Notice : Information de l'utilisateur

**Voxzogo 0,4 mg poudre et solvant pour solution injectable**  
**Voxzogo 0,56 mg poudre et solvant pour solution injectable**  
**Voxzogo 1,2 mg poudre et solvant pour solution injectable**  
vosoritide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous ou votre enfant observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous ou votre enfant avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit, à vous ou votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous, ou votre enfant, ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Voxzogo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Voxzogo
3. Comment utiliser Voxzogo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Voxzogo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Voxzogo et dans quels cas est-il utilisé

#### Qu'est-ce que Voxzogo ?

Voxzogo contient la substance active vosoritide. Il s'agit d'une protéine comparable à une protéine de l'organisme appelée peptide natriurétique de type C (CNP). Le vosoritide est fabriqué grâce à une technologie recombinante dans laquelle des bactéries ont été modifiées pour inclure le gène de production de la protéine.

#### Dans quel cas Voxzogo est-il utilisé ?

Ce médicament est utilisé pour le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois et plus dont la croissance osseuse n'est pas terminée. L'achondroplasie est une maladie génétique qui affecte la croissance osseuse du crâne, de la colonne vertébrale, des bras et des jambes, ce qui conduit à une très petite taille avec une apparence caractéristique.

Le médicament est indiqué uniquement dans l'achondroplasie due à une mutation du gène *FGFR3* confirmée par une analyse génétique.

#### Comment Voxzogo agit-il ?

La substance active de Voxzogo agit directement sur les points de croissance de vos os pour favoriser la croissance osseuse.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Voxzogo**

### **N'utilisez jamais Voxzogo**

- si vous, ou votre enfant, êtes allergiques au vosoritide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Voxzogo :

- si vous, ou votre enfant, souffrez d'une maladie cardiaque ou de problèmes de pression artérielle importants.
- si vous, ou votre enfant, prenez ou avez récemment pris des médicaments qui font baisser la pression artérielle.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne ou concerne votre enfant, ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Voxzogo.

### Effets sur la pression artérielle

Voxzogo peut faire baisser la pression artérielle. Il se pourrait donc que vous ressentiez une sensation vertigineuse, des nausées ou de la fatigue. La pression artérielle redevient généralement normale dans les 90 minutes qui suivent l'injection de Voxzogo. Si ces effets surviennent et qu'ils sont importants, parlez-en à votre médecin.

Vous pouvez diminuer le risque de survenue de ces effets en buvant beaucoup au moment de l'injection. Il est recommandé aux patients de manger un repas léger et de boire suffisamment de liquide (eau, lait ou jus p. ex.) environ 30 minutes avant l'injection.

### **Enfants et adolescents**

Les informations sur l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 4 mois ne sont pas suffisantes. Il n'est donc pas recommandé de leur administrer ce médicament.

### **Autres médicaments et Voxzogo**

Informez votre médecin si vous, ou votre enfant, prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous, ou votre enfant, êtes traitée par ce médicament et que vous êtes enceinte ou que vous allaitez, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement.

### **Conduite de véhicules, de vélos et utilisation de machines**

Ce médicament peut provoquer des étourdissements, une sensation de tête vide, de la fatigue ou un malaise peu de temps après l'injection. Dans ce cas, ne conduisez pas, ne faites pas de vélo, ne pratiquez pas d'activité physique et n'utilisez pas de machines pendant environ une heure après l'injection, ou jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

### **Voxzogo contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Voxzogo**

Un aidant doit administrer l'injection de Voxzogo. N'injectez pas Voxzogo à votre enfant si vous n'avez pas reçu une formation adéquate de la part d'un professionnel de santé.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

## Dose

Votre médecin choisira la dose correcte en fonction de votre poids corporel (ou celui de votre enfant). Le médecin vous dira quelle quantité de solution injecter. En cas de doute, demandez à votre médecin ou pharmacien.

Le Tableau 1 illustre la dose que vous, ou votre enfant, devrez recevoir par injection tous les jours en fonction du poids corporel. La quantité à injecter peut être présentée sous différentes formes de volume en fonction du type de seringue fourni dans votre emballage (en millilitres [mL] ou en unités [U]). Veuillez vous assurer que vous disposez de la dose correcte par rapport à la seringue utilisée.

Tableau 1 : Volume des prises uniques par poids corporel en mL et unité (U)

| Poids corporel (kg) | Dose (mg) | Vosoritide 0,4 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,5 mL concentration : 0,8 mg/mL |        | Vosoritide 0,56 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,7 mL concentration : 0,8 mg/mL |        | Vosoritide 1,2 mg solvant (eau pour préparations injectables) : 0,6 mL concentration : 2 mg/mL |        |
|---------------------|-----------|--|--------|---|--------|--|--------|
|                     |           | mL   | Unités | mL  | Unités | mL   | Unités |
| 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   |

Vous, ou votre enfant, devez manger un repas léger et boire suffisamment d'eau, de lait ou de jus environ 30 minutes avant l'injection, afin de réduire les effets secondaires tels que des sensations vertigineuses, de la fatigue ou des nausées (malaise).

## Comment utiliser Voxzogo

Injectez Voxzogo lentement sous la peau (injection sous-cutanée).

L'injection doit être effectuée approximativement à la même heure chaque jour.

Il est recommandé de changer tous les jours de site d'injection et de ne pas procéder à l'injection au même endroit deux jours d'affilée. N'injectez pas ce médicament dans des grains de beauté, des cicatrices, des taches de vin ou dans des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou dure.

### **Si vous avez utilisé plus de Voxzogo que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté plus de Voxzogo que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez d'utiliser Voxzogo**

Si vous oubliez d'administrer une dose à votre enfant, l'injection peut toujours lui être administrée dans les 12 heures qui suivent l'heure prévue. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue de l'administration de la dose, n'injectez pas la dose oubliée. Attendez le lendemain et reprenez le cours normal des administrations, aux heures prévues.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Voxzogo**

Adressez-vous toujours au médecin de votre enfant avant de décider d'arrêter son traitement. Si vous, ou votre enfant, avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables très fréquents**

Ils peuvent affecter **plus d'1 personne sur 10** :

- Vomissement
- Pression artérielle basse (exemples d'effets temporaires : sensation vertigineuse, sensation de fatigue ou de malaise peu de temps après l'injection)
- Réactions au site d'injection : rougeur, démangeaisons, inflammation, gonflement, bleus, rash, éruption urticarienne, douleur. Les réactions au site d'injection sont généralement minimales et disparaissent d'elles-mêmes en quelques heures.
- Taux élevés de phosphatase alcaline sanguine (démontrés dans des analyses de sang)

### **Effets indésirables fréquents**

Ils peuvent affecter **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- Nausée
- Sensation d'évanouissement ou de tête vide et de perte de connaissance
- Sensation vertigineuse
- Fatigue

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous, ou votre enfant, ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Voxzogo**

Tenir ce médicament **hors de la vue et de la portée des enfants**.

**N'utilisez pas** ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). **Ne pas congeler**. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Voxzogo peut être conservé à une température ambiante (inférieure à 30 °C) pendant 90 jours au maximum, mais pas au-delà de la date de péremption. **Ne pas** remettre Voxzogo au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante. **Noter** sur l'emballage **la date** à laquelle vous retirez Voxzogo du réfrigérateur pour le conserver à température ambiante.

Utilisez Voxzogo dès sa reconstitution sous forme de solution. Dans tous les cas, il doit être administré dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution. N'utilisez pas ce médicament si la solution injectable est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Voxzogo**

- La substance active est le vosoritide.
  - Chaque flacon de 0,4 mg de poudre, reconstituée dans une solution de 0,5 mL de solvant, correspond à une concentration de 0,8 mg/mL.
  - Chaque flacon de 0,56 mg de poudre, reconstituée dans une solution de 0,7 mL de solvant, correspond à une concentration de 0,8 mg/mL.
  - Chaque flacon de 1,2 mg de poudre, reconstituée dans une solution de 0,6 mL de solvant, correspond à une concentration de 2 mg/mL.
- Les autres composants sont l'acide citrique (E 330), le citrate de sodium (E 331), le tréhalose dihydraté, le mannitol (E 421), la méthionine et le polysorbate 80 (E 433).
- Le solvant est de l'eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Voxzogo et contenu de l'emballage extérieur**

Voxzogo poudre et solvant pour solution injectable est fourni sous la forme suivante :

- une poudre blanche à jaune pour solution injectable dans un flacon en verre, et
- un solvant limpide et incolore (eau pour préparations injectables) pour dissoudre la poudre.

Après la dissolution de la poudre dans le solvant, la solution est limpide et incolore à jaune.

Chaque boîte contient :

- 10 flacons de Voxzogo
- 10 seringues préremplies d'eau pour préparations injectables
- 10 aiguilles individuelles à usage unique
- 10 seringues individuelles à usage unique

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlande  
P43 R298

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

## Instructions d'utilisation de la seringue graduée en millilitres (mL)

**Veillez lire attentivement ces instructions d'utilisation avant d'utiliser Voxzogo et chaque fois que vous recevez une recharge. Il pourrait y avoir de nouvelles informations.**

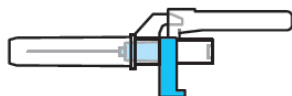
**Matériel fourni pour injecter Voxzogo (voir Figure A)**

**Figure A**

**Flacon de Voxzogo**

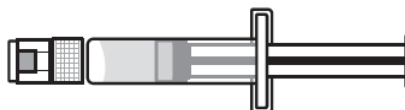


**Aiguille pour le solvant**  
(la languette bleue rétracte l'aiguille)



**Seringue de solvant**

(contient de l'eau pour préparations injectables pour la reconstitution de Voxzogo)



**Seringue pour l'injection**



Adressez-vous à votre médecin ou à un professionnel de santé si vous n'êtes pas sûr de la dose recommandée ou de la manière d'utiliser l'aiguille pour le solvant et la seringue pour l'injection.

**Matériel nécessaire mais *non* fourni dans l'emballage (voir Figure B)**

**Si vous ne disposez pas de ce matériel, demandez à votre pharmacien.**

**Figure B**

**Tampons imbibés d'alcool**



**Collecteur d'objets tranchants**

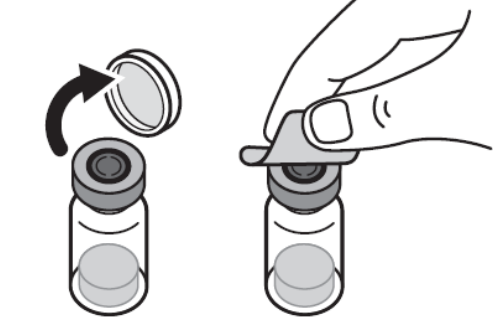
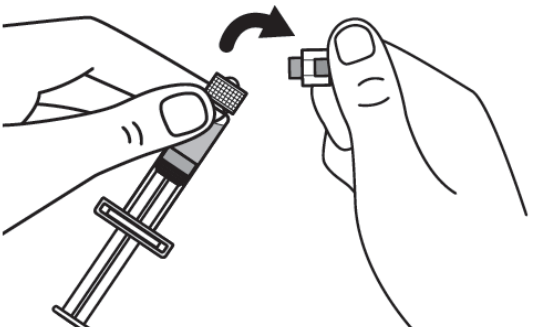
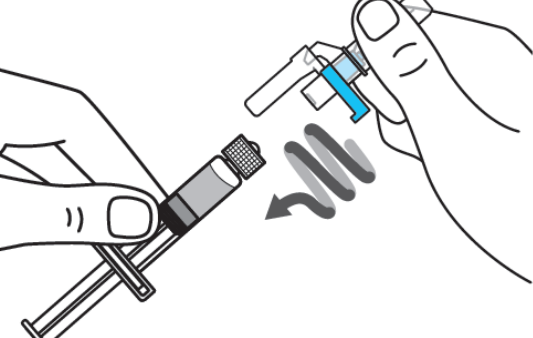
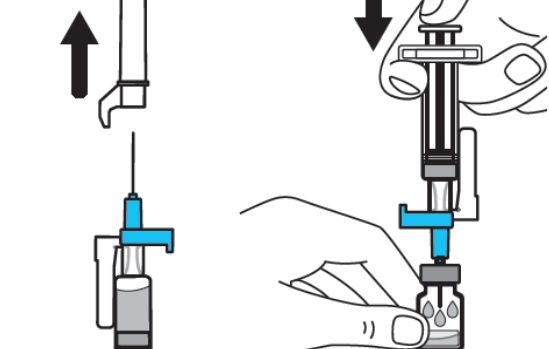


**Compresse ou pansement**



## PRÉPARATION POUR L'INJECTION

Avant de commencer, vérifiez que vous disposez d'une surface de travail propre et lavez-vous les mains.

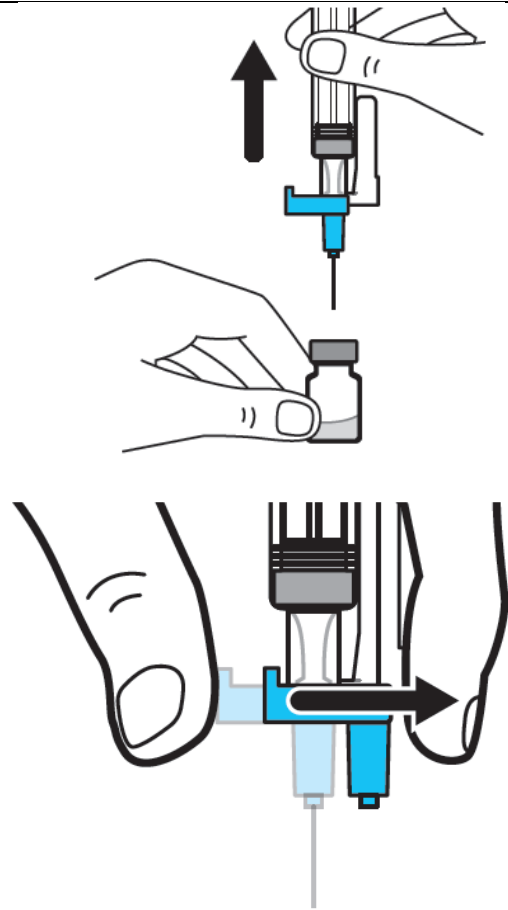
|   |   |
|---|---|
| <p><b>Étape 1 :</b> Sur une surface plane et propre, retirer le capuchon du flacon et frotter le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.</p> <p><b>Ne pas toucher le bouchon du flacon avec vos doigts après l'avoir frotté avec le tampon imbibé d'alcool.</b></p> |  <p>The diagram shows two actions. On the left, a hand lifts a cap off a vial. On the right, a hand uses a tampon to clean the rubber stopper of the vial.</p>  |
| <p><b>Étape 2 :</b> Plier délicatement le capuchon de la seringue de solvant pour le casser.</p>  |  <p>The diagram shows a hand holding a syringe cap and bending it to break it.</p>   |
| <p><b>Étape 3 :</b> Visser l'aiguille pour le solvant sur la seringue de solvant jusqu'à être bloqué.</p>   |  <p>The diagram shows a hand screwing a needle onto a syringe until it is blocked.</p>  |
| <p><b>Étape 4 :</b> Retirer le capuchon de l'aiguille et insérer l'aiguille au centre du bouchon du flacon. Pousser lentement sur le piston pour injecter tout le liquide.</p> <p><b>Faire attention de ne pas pousser la languette bleue avant l'étape 5.</b></p>                |  <p>The diagram shows two actions. On the left, a hand removes the cap from the needle. On the right, a hand inserts the needle into the vial stopper and pushes the piston to inject the liquid.</p> |

**Étape 5 :** Retirer l'aiguille du flacon, appuyer ensuite sur la languette bleue pour faire rentrer l'aiguille. Jeter l'aiguille et la seringue dans le collecteur d'objets tranchants.

Voir l'étape 19 et « Comment mettre au rebut Voxzogo ».

**Ne pas utiliser la seringue de solvant pour administrer l'injection.**

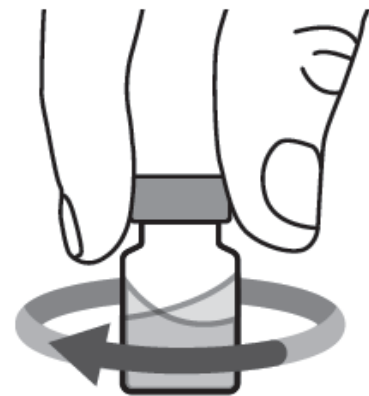
**⚠ ATTENTION : ne pas toucher la pointe de l'aiguille.**



**Étape 6 :** Faire délicatement tourner le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et la solution limpide.

**Ne pas secouer.**

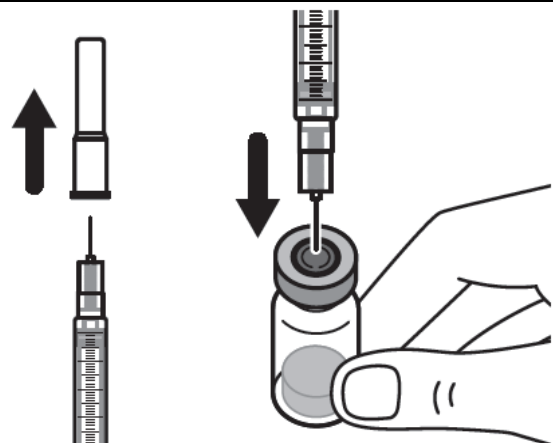
S'assurer que le médicament est limpide à jaune, non trouble et ne contient pas de particules.



**Étape 7 :** Retirer le capuchon d'aiguille de la seringue d'injection et insérer l'aiguille verticalement au centre du bouchon du flacon.

**Faire attention de ne pas plier l'aiguille.**

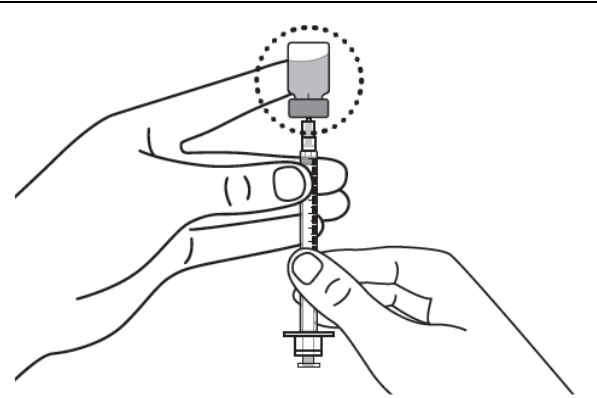
**⚠ ATTENTION : ne pas remplacer le capuchon sur l'aiguille.**





**Étape 8 :** Tenir minutieusement le flacon et la seringue ensemble et retourner le flacon, tout en gardant l'aiguille insérée. Le flacon doit se trouver au-dessus.

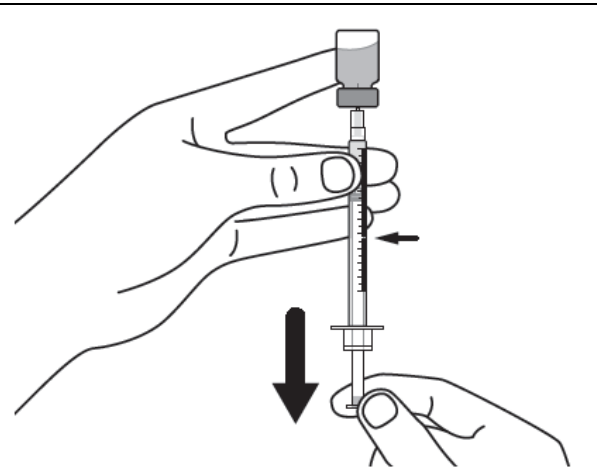
**Faire attention de ne pas plier l'aiguille.**



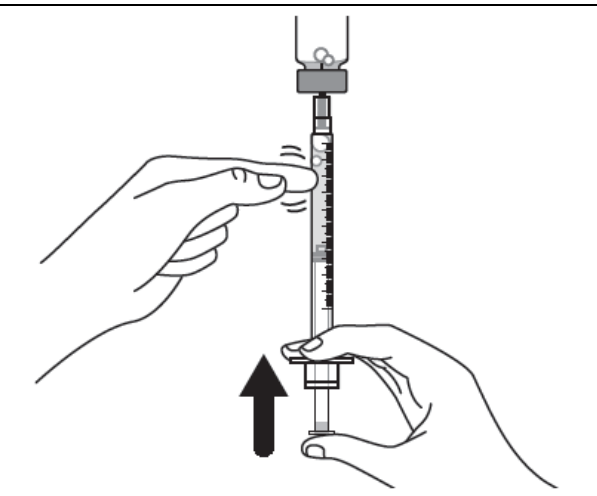
**Étape 9 :** Garder la pointe de l'aiguille dans le produit et tirer lentement sur le piston vers le bas afin d'extraire la dose prescrite dans la seringue.

**Vérifier la prescription pour connaître la quantité à extraire.**

**⚠ ATTENTION :** retirer uniquement la dose prescrite.



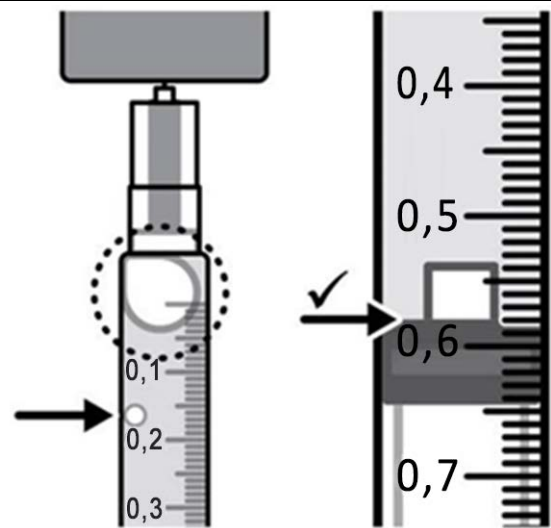
**Étape 10 :** Éliminer les grosses bulles d'air dans la seringue en tapotant délicatement la seringue. Puis, repousser **lentement** les bulles dans le flacon.



**Étape 11** : Répéter les étapes 9 et 10 jusqu'à obtenir la dose prescrite exacte dans la seringue, sans grosses bulles.

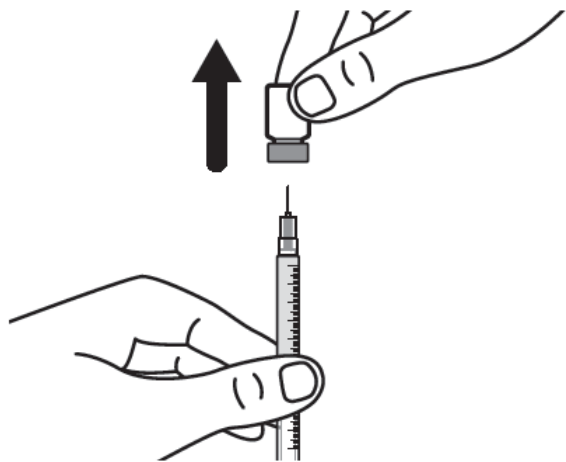
**S'assurer que la dose dans la seringue correspond à la dose prescrite. Mesurer depuis la base du piston, comme illustré.**

**⚠ ATTENTION** : éliminer toutes les grosses bulles. Il peut rester 1 ou 2 petites bulles.



**Étape 12** : S'assurer que la dose prescrite se trouve dans la seringue, puis retirer le flacon et se préparer à administrer la dose.

**⚠ ATTENTION** : confirmer que la quantité correspond à la dose prescrite avant de retirer le flacon.



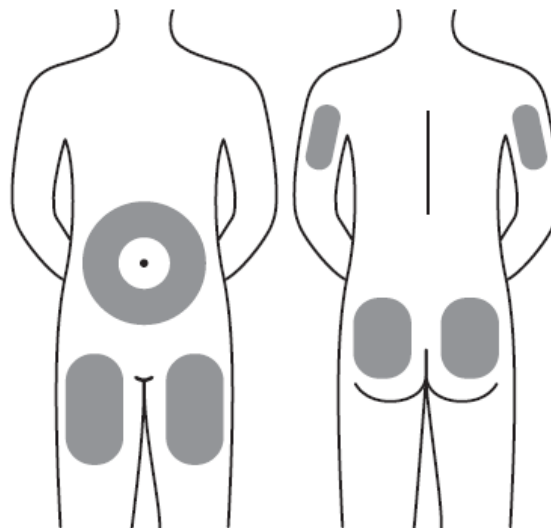
## CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

**Étape 13 :** Voxzogo ne doit être injecté que dans une couche grasse sous la peau (injection sous-cutanée).

- Ne pas injecter à travers des vêtements.
- Ne pas effectuer les injections au même endroit deux fois d'affilée.
- Ne pas effectuer l'injection sur une peau endolorie, contusionnée, rouge, dure ou sur une cicatrice.

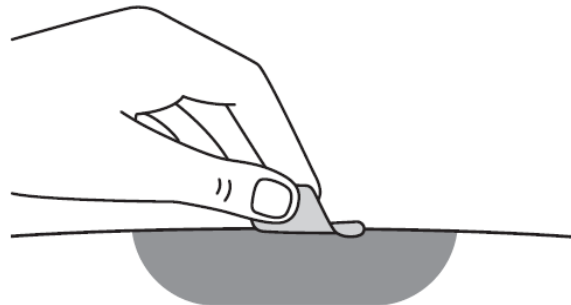
Les sites suivants sont recommandés pour l'injection :

- **Dos du haut des bras** ou
- **Cuisses** ou
- **Abdomen** (à 5 cm du nombril) ou
- **Fesses**



**Étape 14 :** Frotter le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher la peau.

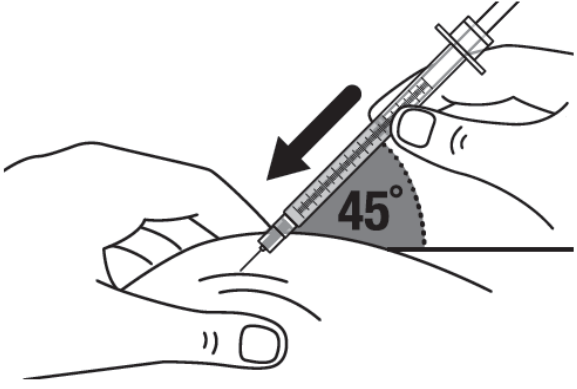
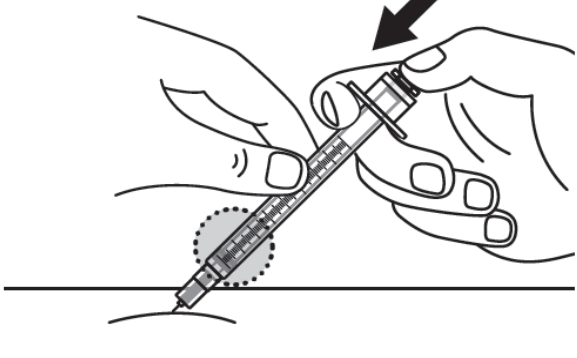
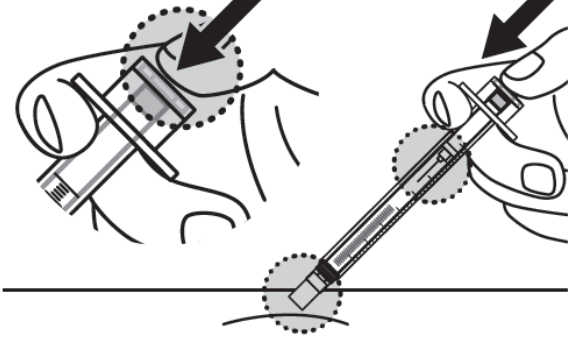
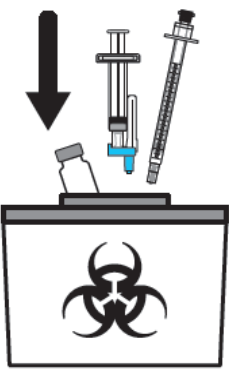
**Ne pas retoucher la zone avant l'injection.**



## ADMINISTRATION DE L'INJECTION DE VOXZOGO

**Étape 15 :** Après avoir frotté le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool, pincer la peau autour du site d'injection choisi.



|  |   |
|--|---|
| <p><b>Étape 16 :</b> Insérer rapidement toute l'aiguille dans la peau pincée selon un angle de 45 degrés.</p>  |     |
| <p><b>Étape 17 :</b> Relâcher la zone pincée et pousser lentement le piston jusqu'au bout. Injecter toute la dose.</p>   |     |
| <p><b>Étape 18 :</b> Continuer à pousser sur le piston jusqu'à ce que l'aiguille se rétracte dans la seringue.</p>   |    |
| <p><b>Étape 19 :</b> Jeter le flacon, les seringues et les aiguilles usagés dans le collecteur d'objets tranchants. Voir la section « Comment mettre au rebut Voxzogo », pour plus d'informations.</p> |  |

#### Après l'injection de Voxzogo

- Inspectez le site d'injection. Si une petite quantité de sang est présente au niveau du site d'injection, appliquez une compresse et appuyez doucement pendant quelques secondes, ou appliquez un pansement.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.
- Surveillez l'apparition de signes d'une pression artérielle basse, comme des sensations vertigineuses, de la fatigue ou un malaise. Si vous ressentez ces symptômes, contactez votre médecin ou votre professionnel de santé, puis allongez-vous sur le dos et placez des coussins sous vos jambes pour les surélever.

**Comment mettre au rebut Voxzogo**

Placez les flacons utilisés ou périmés, les aiguilles et les seringues usagées dans un collecteur d'objets tranchants immédiatement après utilisation.

Si vous ne disposez pas d'un tel collecteur, vous pouvez utiliser un récipient ménager aux caractéristiques suivantes :

- Récipient en plastique très résistant
- Récipient pouvant être hermétiquement fermé, avec un couvercle résistant aux perforations, qui ne peut être percé par des objets tranchants
- Récipient stable pouvant être maintenu verticalement
- Récipient résistant aux fuites, et
- Récipient étiqueté afin d'avertir qu'il contient des déchets dangereux

Lorsque votre collecteur d'objets tranchants est presque plein, veuillez suivre les consignes locales concernant sa mise au rebut.

Ne jetez aucun médicament, flacon, aiguille ou seringue avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## Instructions d'utilisation de la seringue graduée en unités (U)

**Veillez lire attentivement ces instructions d'utilisation avant d'utiliser Voxzogo et chaque fois que vous recevez une recharge. Il pourrait y avoir de nouvelles informations.**

Les aiguilles pour le solvant et les seringues d'administration fournies dans cet emballage sont de nouveaux articles. La mesure de la dose recommandée est exprimée en « Unités » (unités, U). Votre médecin vous indiquera la dose recommandée à administrer en fonction de votre poids.

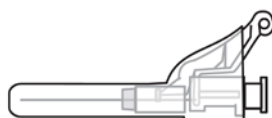
### Matériel fourni pour injecter Voxzogo (voir Figure A)

Figure A

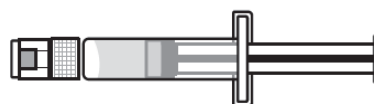
Flacon de Voxzogo



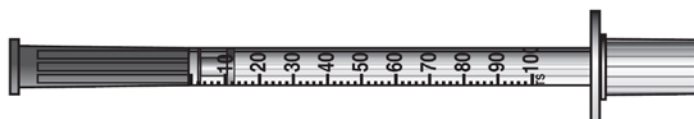
Aiguille pour le solvant



Seringue de solvant  
(contient de l'eau pour préparations injectables pour la reconstitution de Voxzogo)



### Seringue pour l'injection



Votre dose peut être administrée avec la seringue pour l'injection illustrée à la Figure A. La correspondance des mesures pour cette seringue est la suivante : 0,1 mL = 10 unités. Adressez-vous à votre médecin ou à un professionnel de santé si vous n'êtes pas sûr de la dose recommandée ou de la manière d'utiliser l'aiguille pour le solvant et la seringue pour l'injection.

### Matériel nécessaire mais *non* fourni dans l'emballage (voir Figure B)

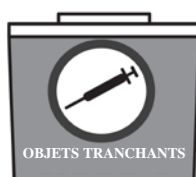
**Si vous ne disposez pas de ce matériel, demandez à votre pharmacien.**

Figure B

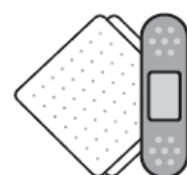
Tampons imbibés d'alcool



Collecteur d'objets tranchants

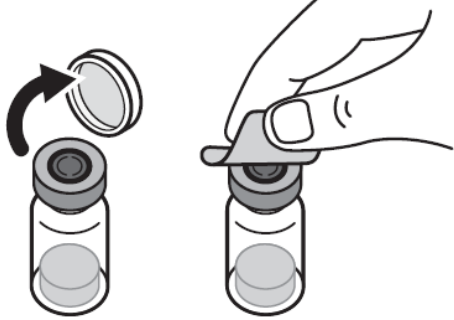
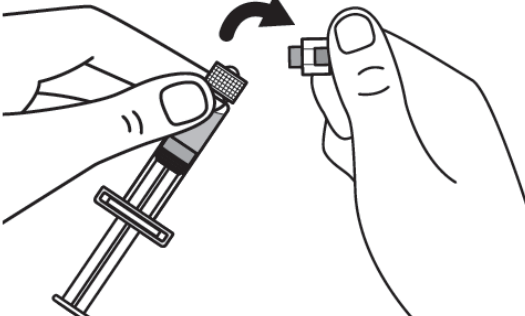
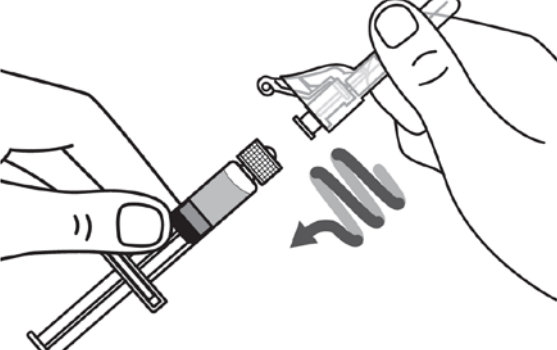
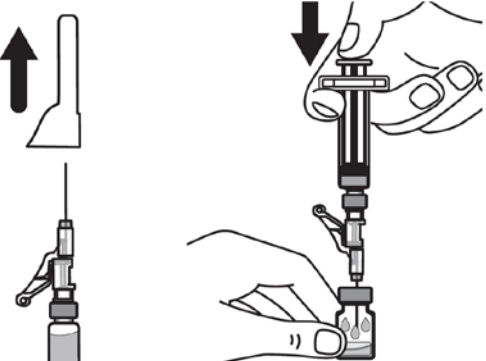


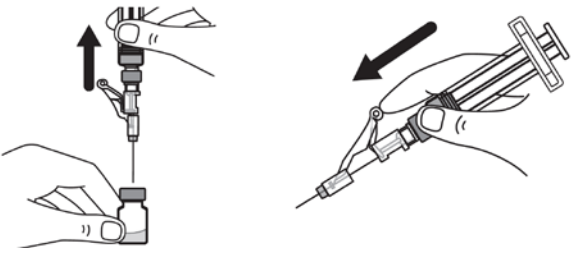
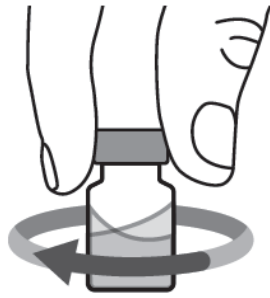
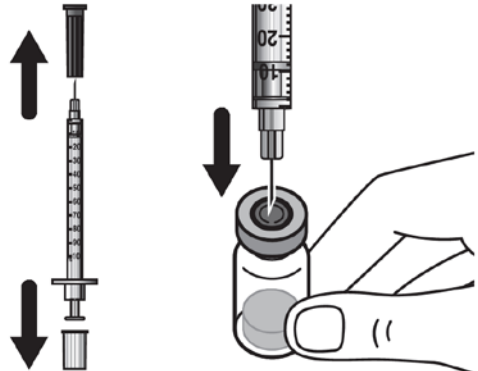
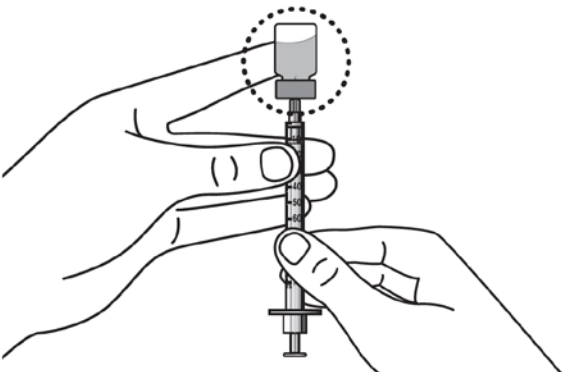
Compresse ou pansement



## PRÉPARATION POUR L'INJECTION

Avant de commencer, vérifiez que vous disposez d'une surface de travail propre et lavez-vous les mains.

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Étape 1 :</b> Sur une surface plane et propre, retirer le capuchon du flacon et frotter le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.</p> <p><b>Ne pas toucher le bouchon du flacon avec vos doigts après l'avoir frotté avec le tampon imbibé d'alcool.</b></p> |    |
| <p><b>Étape 2 :</b> Plier délicatement le capuchon de la seringue de solvant pour le casser.</p>  |   |
| <p><b>Étape 3 :</b> Visser l'aiguille pour le solvant sur la seringue de solvant jusqu'à être bloqué.</p>   |  |
| <p><b>Étape 4 :</b> Retirer le capuchon de l'aiguille et insérer l'aiguille au centre du bouchon du flacon. Pousser lentement sur le piston pour injecter tout le liquide.</p>  |  |

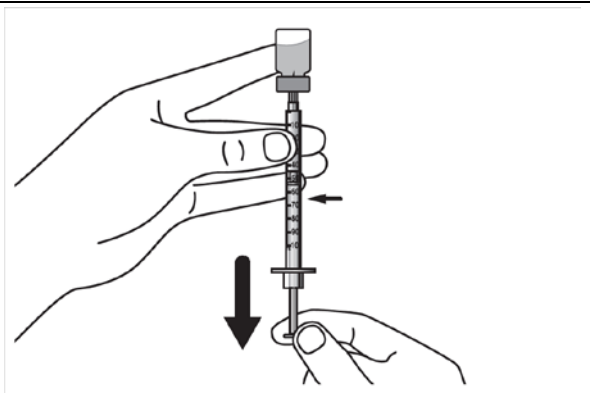
|   |  |
|---|--|
| <p><b>Étape 5 :</b> Retirer l'aiguille du flacon. Jeter l'aiguille et la seringue dans le collecteur d'objets tranchants.</p> <p>Voir l'étape 18 et « Comment mettre au rebut Voxzogo ».</p> <p><b>Ne pas utiliser la seringue de solvant pour administrer l'injection.</b></p> <p><b>⚠ ATTENTION : ne pas toucher la pointe de l'aiguille.</b></p> |    |
| <p><b>Étape 6 :</b> Faire délicatement tourner le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et la solution limpide.</p> <p><b>Ne pas secouer.</b></p> <p>S'assurer que le médicament est limpide à jaune, non trouble et ne contient pas de particules.</p>  |   |
| <p><b>Étape 7 :</b> Retirer le capuchon d'aiguille de la seringue d'injection et insérer l'aiguille verticalement au centre du bouchon du flacon.</p> <p><b>Faire attention de ne pas plier l'aiguille.</b></p> <p><b>⚠ ATTENTION : ne pas remplacer le capuchon sur l'aiguille.</b></p>  |   |
| <p><b>Étape 8 :</b> Tenir minutieusement le flacon et la seringue ensemble et retourner le flacon, tout en gardant l'aiguille insérée. Le flacon doit se trouver au-dessus.</p> <p><b>Faire attention de ne pas plier l'aiguille.</b></p>   |  |



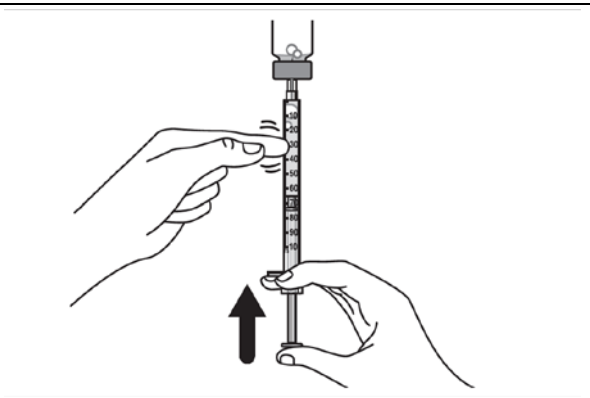
**Étape 9 :** Garder la pointe de l'aiguille dans le produit et tirer lentement sur le piston vers le bas afin d'extraire la dose prescrite dans la seringue.

**Vérifier la prescription pour connaître la quantité à extraire.**

**⚠ ATTENTION :** vérifier la seringue fournie dans l'emballage et retirer **uniquement** la dose prescrite.



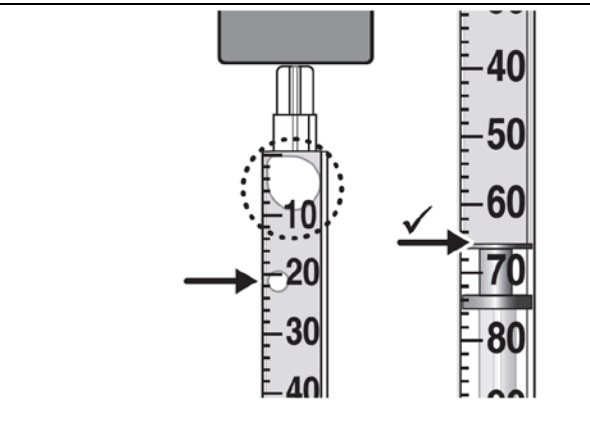
**Étape 10 :** Éliminer les grosses bulles d'air dans la seringue en tapotant délicatement la seringue. Puis, repousser **lentement** les bulles dans le flacon.



**Étape 11 :** Répéter les étapes 9 et 10 jusqu'à obtenir la dose prescrite exacte dans la seringue, sans grosses bulles.

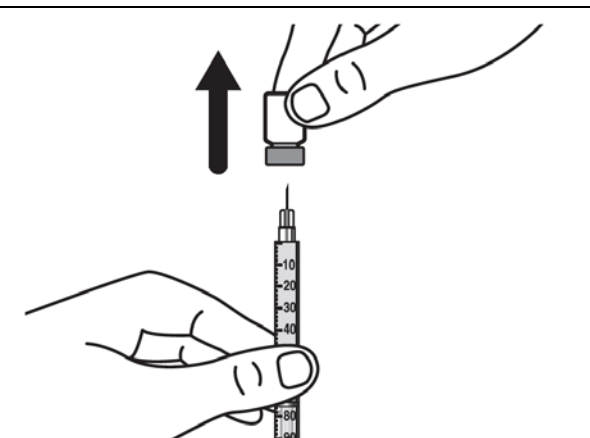
**S'assurer que la dose dans la seringue correspond à la dose prescrite. Mesurer depuis la base du piston, comme illustré.**

**⚠ ATTENTION :** éliminer toutes les grosses bulles. Il peut rester 1 ou 2 petites bulles.



**Étape 12 :** S'assurer que la dose prescrite se trouve dans la seringue, puis retirer le flacon et se préparer à administrer la dose.

**⚠ ATTENTION :** confirmer que la quantité correspond à la dose prescrite avant de retirer le flacon.



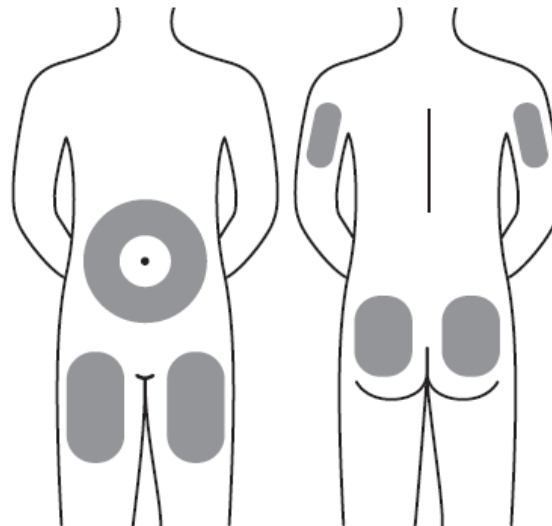
## CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

**Étape 13 :** Voxzogo ne doit être injecté que dans une couche grasse sous la peau (injection sous-cutanée).

- Ne pas injecter à travers des vêtements.
- Ne pas effectuer les injections au même endroit deux fois d'affilée.
- Ne pas effectuer l'injection sur une peau endolorie, contusionnée, rouge, dure ou sur une cicatrice.

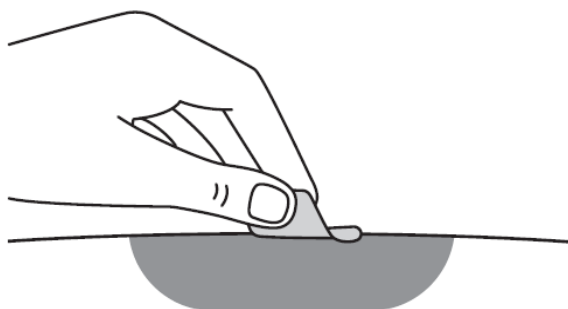
Les sites suivants sont recommandés pour l'injection :

- **Dos du haut des bras** ou
- **Cuisses** ou
- **Abdomen** (à 5 cm du nombril) ou
- **Fesses**



**Étape 14 :** Frotter le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher la peau.

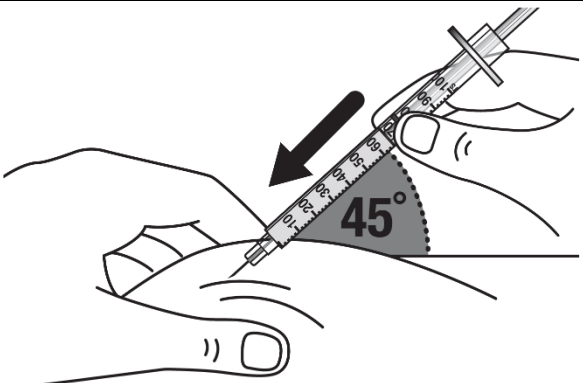
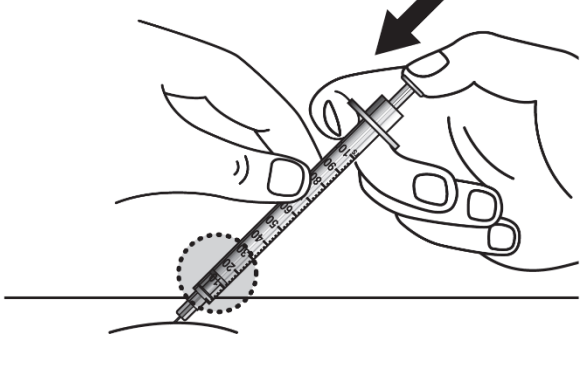
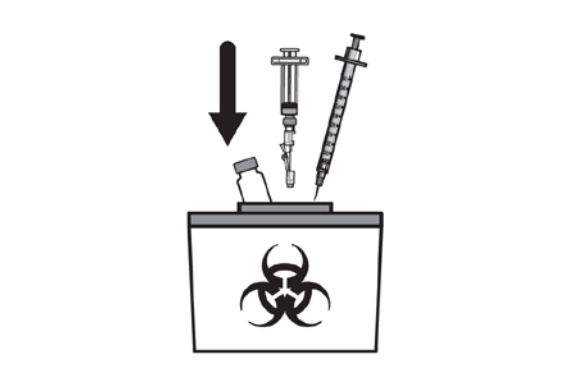
**Ne pas retoucher la zone avant l'injection.**



## ADMINISTRATION DE L'INJECTION DE VOXZOGO

**Étape 15 :** Après avoir frotté le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool, pincer la peau autour du site d'injection choisi.



|  |   |
|--|---|
| <p><b>Étape 16 :</b> Insérer rapidement toute l'aiguille dans la peau pincée selon un angle de 45 degrés.</p>  |   |
| <p><b>Étape 17 :</b> Relâcher la zone pincée et pousser lentement le piston jusqu'au bout. Injecter toute la dose.</p>   |   |
| <p><b>Étape 18 :</b> Jeter le flacon, les seringues et les aiguilles usagés dans le collecteur d'objets tranchants. Voir la section « Comment mettre au rebut Voxzogo », pour plus d'informations.</p> |  |

### Après l'injection de Voxzogo

- Inspectez le site d'injection. Si une petite quantité de sang est présente au niveau du site d'injection, appliquez une compresse et appuyez doucement pendant quelques secondes, ou appliquez un pansement.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.
- Surveillez l'apparition de signes d'une pression artérielle basse, comme des sensations vertigineuses, de la fatigue ou un malaise. Si vous ressentez ces symptômes, contactez votre médecin ou votre professionnel de santé, puis allongez-vous sur le dos et placez des coussins sous vos jambes pour les surélever.

### Comment mettre au rebut Voxzogo

Placez les flacons utilisés ou périmés, les aiguilles et les seringues usagées dans un collecteur d'objets tranchants immédiatement après utilisation.

Si vous ne disposez pas d'un tel collecteur, vous pouvez utiliser un récipient ménager aux caractéristiques suivantes :

- Récipient en plastique très résistant
- Récipient pouvant être hermétiquement fermé, avec un couvercle résistant aux perforations, qui ne peut être percé par des objets tranchants
- Récipient stable pouvant être maintenu verticalement

- Récipient résistant aux fuites, et
- Récipient étiqueté afin d'avertir qu'il contient des déchets dangereux

Lorsque votre collecteur d'objets tranchants est presque plein, veuillez suivre les consignes locales concernant sa mise au rebut.

Ne jetez aucun médicament, flacon, aiguille ou seringue avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.