

**VOXZOGO<sup>®</sup>**

vosoritida

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

0,4 mg, 0,56 mg e 1,2 mg

**Voxzogo®**  
vosoritida

## APRESENTAÇÕES

**Voxzogo 0,4 mg:** embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 0,4 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,5 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação.

**Voxzogo 0,56 mg:** embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 0,56 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,7 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação.

**Voxzogo 1,2 mg:** embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 1,2 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,6 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação.

Cada frasco-ampola e seringa preenchida com diluente deve ser apenas para uso único.

## USO SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

## COMPOSIÇÃO

### **Voxzogo 0,4 mg**

Cada frasco-ampola de **Voxzogo** contém 0,4 mg de vosoritida.

Após reconstituição, cada frasco-ampola contém 0,4 mg de vosoritida em 0,5 mL de solução, correspondendo a uma concentração de 0,8 mg/mL.

### **Voxzogo 0,56 mg**

Cada frasco-ampola de **Voxzogo** contém 0,56 mg de vosoritida.

Após reconstituição, cada frasco-ampola contém 0,56 mg de vosoritida em 0,7 mL de solução, correspondendo a uma concentração de 0,8 mg/mL.

### **Voxzogo 1,2 mg**

Cada frasco-ampola de **Voxzogo** contém 1,2 mg de vosoritida.

Após reconstituição, cada frasco-ampola contém 1,2 mg de vosoritida em 0,6 mL de solução, correspondendo a uma concentração de 2 mg/mL.

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio di-hidratado, trealose di-hidratada, manitol, metionina, polissorbato 80.

**Diluyente:** água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Voxzogo** é indicado para o tratamento da acondroplasia em pacientes pediátricos a partir de 6 meses de idade cujas e epífises não estão fechadas. O diagnóstico de acondroplasia deve ser confirmado por teste genético apropriado.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de vosoritida em pacientes com acondroplasia com mutação FGFR3 confirmada foram avaliadas em um estudo de 52 semanas randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (estudo ACH 111-301). No estudo ACH 111-301, os pacientes foram randomizados para vosoritida (n = 60) ou placebo (n = 61) e a dose de vosoritida foi de 15 mcg/kg, administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Antes da randomização, todos os pacientes foram incluídos em um estudo observacional (estudo ACH 111-901) para pacientes pediátricos com acondroplasia por pelo menos um período de 6 meses durante o qual a altura inicial de pé e outras avaliações de crescimento pré-tratamento foram coletadas. Pacientes com cirurgia de alongamento de membro nos 18 meses anteriores ou que planejavam fazer a cirurgia de alongamento de membro durante o período do estudo, foram excluídos. O estudo compreendeu uma fase de tratamento controlada por placebo de 52 semanas seguida por um estudo aberto de extensão no qual todos os pacientes receberam vosoritida. O desfecho primário de eficácia foi a alteração na velocidade de crescimento anual (VCA) a partir da linha de base até a Semana 52 em comparação com o grupo placebo.

Os pacientes com acondroplasia também foram tratados com 15 mcg/kg/dia de **Voxzogo** em um estudo aberto de escalonamento de dose e em seu estudo de extensão de longo prazo (estudo ACH 111-205). Os dados de pacientes foram coletados de estudos observacionais para caracterizar a história natural da acondroplasia. Os dados de altura dos pacientes com acondroplasia não tratados da mesma faixa etária que os pacientes dos estudos clínicos foram usados como um controle histórico para avaliar o efeito na altura após um período de até 5 anos de tratamento com **Voxzogo**.

Os dados demográficos dos pacientes e as características basais são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Dados demográficos e características dos pacientes no estudo ACH 111-301 e no estudo ACH 111-205

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

Máx: máximo; Mín: mínimo; DP: desvio padrão.

<sup>a</sup> As porcentagens foram calculadas usando o número total de pacientes no conjunto de análise completo (N para cada grupo de tratamento) como denominador.

<sup>b</sup> Análise de 10 dos 35 pacientes que receberam apenas 15 mcg/kg/dia em um estudo aberto de escalonamento de dose e que continuaram no estudo de extensão de longa duração ACH 111-205.

No estudo ACH 111-301, foram observadas melhoras na VCA e no escore Z da altura em relação ao valor basal em pacientes tratados com 15 mcg/kg/dia de **Voxzogo** em comparação com o grupo placebo. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados do estudo clínico controlado por placebo

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

VCA: velocidade de crescimento anualizada; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; MQ: mínimo quadrado; DP: desvio padrão.

<sup>a</sup> A diferença é 15 mcg/kg de **Voxzogo** menos placebo.

<sup>b</sup> Valor p bilateral.

<sup>c</sup> Dois pacientes do grupo **Voxzogo** saíram do estudo antes da Semana 52. Os valores para esses 2 pacientes foram imputados para esta análise.

Média de MQ estimada a partir do modelo ANCOVA (análise de covariância) ajustado para diferenças de valor basal entre os dois braços, análise de covariância.

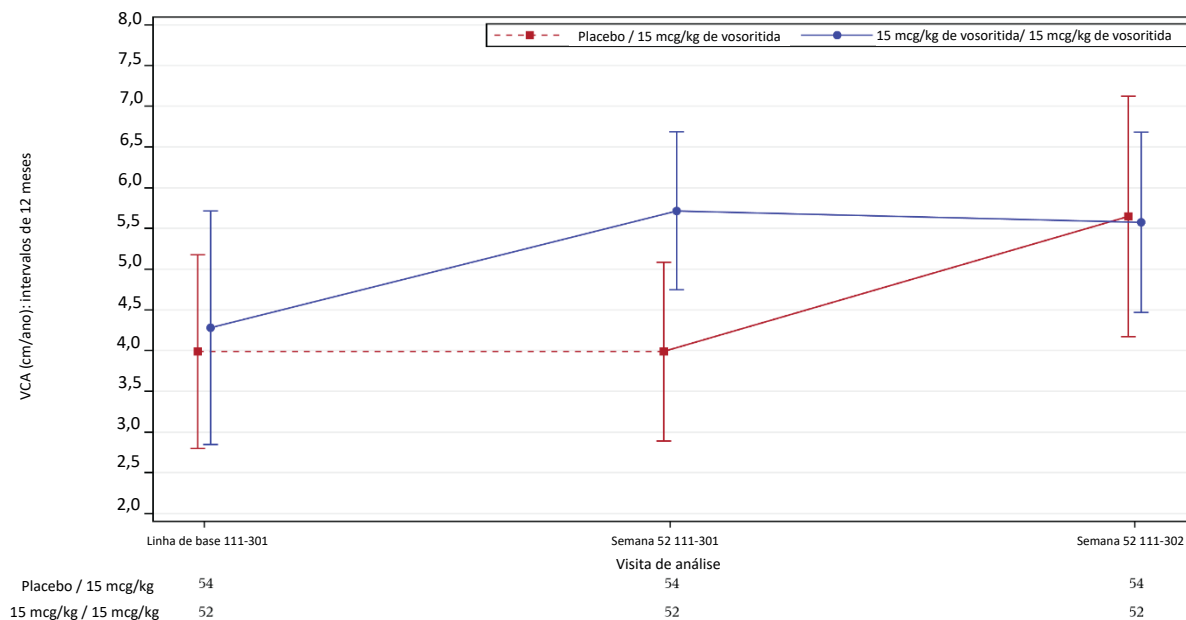
O benefício da melhora na VCA em favor de **Voxzogo** foi consistente em todos os subgrupos predefinidos analisados, incluindo sexo, faixa etária, estágio de Tanner, escore Z na linha de base e VCA na linha de base. No subgrupo do sexo masculino no estágio de Tanner >I, a estimativa pontual do efeito do tratamento foi em favor de vosoritida, no entanto, havia apenas 8 indivíduos neste subgrupo (3 e 5 indivíduos nos braços que receberam vosoritida e placebo, respectivamente).

O aumento de crescimento observado ocorreu proporcionalmente tanto na coluna quanto nos membros inferiores. Não houve diferença na densidade mineral óssea após o tratamento com **Voxzogo** em comparação com o placebo. Durante o tratamento com esse medicamento, o aumento médio da idade óssea foi comparável ao aumento médio da idade cronológica, indicando que não houve aceleração da maturação óssea.

A Figura 1 mostra o efeito de **Voxzogo** durante o período de dois anos no grupo de tratamento com **Voxzogo**, bem como o efeito no grupo de controle com placebo após receber injeções subcutâneas

diárias de **Voxzogo** por 52 semanas no estudo aberto de extensão. As melhorias na VCA mantiveram-se durante a continuação do tratamento com **Voxzogo**, sem evidências de taquifilaxia.

Figura 1: Média ( $\pm$ DP) do intervalo de 12 meses da VCA ao longo do tempo



A Figura 1 inclui todos os indivíduos incluídos no estudo pivotal que tiveram uma avaliação de altura na Semana 52 no estudo de extensão. As linhas sólidas representam o tratamento com 15 mcg/kg de vosoritida; as linhas tracejadas representam o placebo. A linha de base é definida como a última avaliação antes da primeira dose do princípio ativo do estudo (ou seja, vosoritida) ou placebo no estudo 111-301.

A VCA em 12 meses nas visitas pós-linha de base é derivada dos 12 meses anteriores. Por exemplo, intervalo de 12 meses de VCA na Semana 52 do 111-302 = [(altura na visita da Semana 52 no 111-302 - altura na visita da Semana 52 no 111-301)/(data da visita da Semana 52 no 111-302 - data da visita da Semana 52 no 111-301)] x 365,25.

### Estudo aberto de extensão

No estudo de extensão de longo prazo (estudo ACH 111-205), 10 pacientes foram tratados com uma dose de 15 mcg/kg/dia de **Voxzogo** continuamente por 5 anos. A melhora média (DP) da VCA em comparação com o valor basal aos 60 meses foi de 1,34 (1,31) cm/ano.

O ganho de altura após 5 anos de tratamento com 15 mcg/kg/dia de **Voxzogo** foi comparado com um controle histórico pareado por idade e sexo. A análise comparativa transversal de 5 anos

ajustada para diferenças de altura do valor basal demonstrou que houve uma diferença média estatisticamente significativa (IC 95%) na altura em favor do grupo tratado com **Voxzogo** [9,08 (5,77; 12,38) cm;  $p = 0,0002$ ] em comparação com pacientes com acondroplasia não tratados.

### **População pediátrica < 5 anos**

Um total de 75 pacientes com idades entre 4,4 e 59,8 meses no Dia 1 da dosagem foram inscritos em um estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo com duração de 52 semanas. Pelo menos 6 meses de dados basais de crescimento foram coletados no estudo observacional para pacientes com idade igual ou superior a 6 meses no momento da randomização, e pelo menos 3 meses de dados basais para os indivíduos com idade inferior a 6 meses no momento da randomização. Um total de 64 pacientes foram randomizados para receber tratamento no estudo com vosoritida ou placebo e 11 pacientes receberam tratamento no estudo aberto. Durante 52 semanas, os pacientes tratados com vosoritida tiveram uma melhora no escore Z de altura de +0,30 DP (IC 95% 0,07; 0,54) em comparação com o placebo. Foi observado um efeito consistente a favor de **Voxzogo** em todos os pacientes a partir de 6 meses de idade.

Nove crianças com idades acima de 24 e abaixo de 60 meses foram tratadas com vosoritida por 3 anos e mostraram uma melhora no escore Z de altura de +1,22 DP (IC 95% 0,78; 1,66) e uma diferença média dos MQ na altura de 5,73 cm (IC 95% 3,54; 7,93) em comparação com um controle histórico pareado por idade e sexo de pacientes com acondroplasia não tratados.

Onze crianças com idades acima de 6 e abaixo de 24 meses foram tratadas com vosoritida por 2 anos e mostraram uma melhora no escore Z de altura de 0,79 DP (IC 95% 0,29; 1,28) e uma diferença média de MQ na altura de 2,69 cm (IC 95% 1,00; 4,38) em comparação com um controle histórico pareado por idade e sexo de pacientes com acondroplasia não tratados.

Os perfis de segurança e eficácia foram semelhantes em crianças a partir de 6 meses e menores de 5 anos de idade em comparação com crianças com 5 anos ou mais.

### **Referências bibliográficas:**

1. Savarirayan, Ravi. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia, *The New England Journal of Medicine*, United States, v. 381 p. 25-35, 2019.

2. Savarirayan, Ravi. Once-Daily, Subcutaneous Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: A Randomised, Double-Blind, Phase 3, Placebo-Controlled, Multicentre Trial, *The Lancet*, United States, v. 396, n. 10252, p. 684-692, 2020.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

Vosoritida é um peptídeo natriurético modificado tipo C (CNP). Em pacientes com acondroplasia, o crescimento endocondral do osso é regulado negativamente devido a uma mutação do tipo ganho de função do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3). A ligação de vosoritida ao receptor de peptídeo natriurético tipo B (NPR-B) antagoniza a sinalização a jusante (*downstream*) do FGFR3 ao inibir as quinases extracelulares 1 e 2 reguladas por sinal (ERK1/2) na via da proteína quinase ativada por mitogênese (MAPK) no nível do fibrossarcoma rapidamente acelerado serina/treonina proteína quinase (RAF-1). Como resultado, vosoritida, como o peptídeo natriurético tipo C (CNP), atua como um regulador positivo do crescimento endocondral do osso, pois promove a proliferação e diferenciação dos condrócitos.

#### Propriedades farmacodinâmicas

Aumentos dependentes da exposição (AUC e  $C_{máx}$ ) da linha de base em concentrações urinárias de guanosina monofosfato cíclico (cGMP, um biomarcador para a atividade do NPR-B), bem como do marcador de colágeno e soro tipo X (CXM, um biomarcador de formação óssea endocondral), foram observados durante o tratamento com vosoritida. O aumento nas concentrações urinárias de cGMP a partir da linha de base pré-dose ocorreu nas primeiras quatro horas após a dose. A concentração sérica média de CXM aumentou em relação ao valor da linha de base no Dia 29 da administração diária deste medicamento. Esse efeito foi mantido além de 24 meses de tratamento.

A atividade de vosoritida medida por cGMP na urina estava próxima da saturação, enquanto o aumento máximo na atividade da placa de crescimento indicada por CXM foi alcançado na dose de 15 mcg/kg administrada por via subcutânea uma vez ao dia.

#### Propriedades farmacocinéticas

Vosoritida é um CNP humano recombinante modificado, produzido a partir de *Escherichia coli* usando tecnologia de DNA recombinante. O análogo de peptídeo de 39 aminoácidos inclui os 37 aminoácidos C terminais da sequência do CNP53 humano mais a adição de 2 aminoácidos (Pro e



Gly) para transmitir resistência à degradação pela endopeptidase neutra (NEP), resultando em meia-vida prolongada em comparação com o CNP endógeno.

A farmacocinética de vosoritida foi avaliada em um total de 58 pacientes de 5 a 18 anos com acondroplasia, que receberam injeções subcutâneas de vosoritida em doses de 15 mcg/kg uma vez ao dia durante 52 semanas.

### **Absorção**

Vosoritida foi absorvido com um  $T_{máx}$  mediano de 15 minutos. A concentração média ( $\pm$  DP) de pico ( $C_{máx}$ ) e a área sob a curva de concentração-tempo a partir do tempo zero até a última concentração mensurável ( $AUC_{0-t}$ ), observada após 52 semanas de tratamento, foi 5.800 ( $\pm$  3.680) e 290.000 ( $\pm$  235.000) pg-min/mL, respectivamente. A biodisponibilidade de vosoritida não foi avaliada em estudos clínicos.

### **Distribuição**

O volume médio ( $\pm$  DP) de distribuição aparente após 52 semanas de tratamento foi de 2.910 ( $\pm$  1.600) mL/kg.

### **Metabolismo**

Espera-se que o metabolismo de vosoritida ocorra por vias catabólicas e seja degradado em pequenos fragmentos de peptídeos e aminoácidos.

### **Eliminação**

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

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

### **Linearidade/não linearidade**

O aumento da exposição plasmática ( $AUC$  e  $C_{máx}$ ) com a dose foi maior do que proporcional à dose no intervalo de dose de 2,5 (0,17 vezes a dose recomendada) a 30,0 mcg/kg/dia (duas vezes a dose aprovada).

### **Populações especiais**

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

### **População pediátrica abaixo de 5 anos**

As exposições farmacocinéticas em crianças a partir de 6 meses e menores de 5 anos de idade foram consistentes com a população pediátrica mais velha estudada de acordo com a dose recomendada.

### **Peso corporal**

O peso corporal é a única covariável significativa para a depuração ou o volume de distribuição de vosoritida. A depuração aparente e o volume de distribuição de vosoritida aumentaram com o aumento do peso corporal em pacientes com acondroplasia (9 a 74,5 kg). A posologia proposta leva em consideração esse desvio e recomenda o uso de doses acima (em pacientes entre 10 e 16 kg de peso corporal) ou abaixo (naqueles acima de um peso corporal de 44 kg) da "dose padrão" de 15 mcg/kg a fim de permitir um nível semelhante de exposição em todas as faixas de peso.

### **Pacientes com comprometimento renal e hepático**

A segurança e a eficácia de vosoritida em pacientes com comprometimento renal ou hepático não foram avaliadas. Com base no mecanismo de eliminação, não é esperado que o comprometimento renal ou hepático altere a farmacocinética de vosoritida.

### **Estudos de interação medicamentosa**

Estudos de inibição e indução do citocromo P450 (CYP) *in vitro* indicaram que vosoritida não inibiu CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5, nem induziu CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes. Estudos de interação *in vitro* também indicaram que o potencial de interação com os transportadores de fármacos OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, KATE2-K, BCRP, P-gp e BSEP é baixo em concentrações clinicamente relevantes.

### **Dados pré-clínicos de segurança**

Reações adversas não foram observadas em estudos clínicos, mas foram observadas em animais com níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico.

Diminuições transitórias da pressão arterial e aumentos da frequência cardíaca foram observados em macacos saudáveis em vários estudos em doses de 28 a 300 mcg/kg de maneira relacionada à dose. Os efeitos máximos foram tipicamente observados na primeira hora após a administração da dose e foram geralmente assintomáticos. Em alguns macacos recebendo doses elevadas de

vosoritida, breves episódios de decúbito esternal/lateral ou hipoatividade foram observados. Esses efeitos podem estar relacionados à diminuição na pressão arterial.

Efeitos adversos na postura corporal, forma óssea, mobilidade e resistência óssea foram observados em animais normais em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos. Em macacos, o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) para vosoritida é de 25 mcg/kg (valor médio de  $C_{máx}$  de 1.170 pg/mL; aproximadamente equivalente à dose humana recomendada em um ser humano de 20 kg) quando administrado diariamente por injeção subcutânea durante 44 semanas.

### **Carcinogenicidade e mutagênese**

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e genotoxicidade com vosoritida. Com base no mecanismo de ação, não se espera que vosoritida seja tumorigênico.

### **Comprometimento da fertilidade**

Em um estudo de fertilidade e reprodução ratos machos e fêmeas com níveis de dose de até 540 mcg/kg/dia, vosoritida não teve efeito no desempenho de acasalamento, fertilidade ou nas características da ninhada.

### **Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento**

Vosoritida não foi associado a efeitos no desempenho reprodutivo, *in utero* ou parâmetros de desenvolvimento medidos em ratos e coelhos para investigar a fertilidade ou o desenvolvimento embriofetal em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal.

Vosoritida foi detectado no leite materno em ratos.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Efeitos sobre a pressão arterial**

Pacientes com doenças cardíacas ou vasculares significativas e pacientes em tratamento com medicamentos anti-hipertensivos foram excluídos dos estudos clínicos.

Para mitigar o risco de uma possível redução da pressão arterial e sintomas associados (tontura, fadiga e/ou náusea), os pacientes devem estar bem hidratados no momento da injeção (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

**Sódio**

**Voxzogo** contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por unidade de volume, ou seja, é praticamente “livre de sódio”.

**Gravidez**

Não há dados ou os dados existentes são limitados sobre o uso de vosoritida em gestantes. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (vide item “Características Farmacológicas”). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de **Voxzogo** durante a gravidez.

**Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação**

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de vosoritida no leite (vide item “Características Farmacológicas”).

O risco para recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Vosoritida não deve ser utilizado durante a amamentação.

**Fertilidade**

Não foi observado comprometimento da fertilidade masculina ou feminina em estudos pré-clínicos.

**Uso pediátrico**

Os perfis de segurança e eficácia de **Voxzogo** em estudos clínicos envolvendo crianças a partir de 6 meses e menores de 5 anos de idade foram semelhantes ao observado em crianças mais velhas.

**Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

**Voxzogo** tem influência moderada na capacidade de dirigir veículos, andar de bicicleta e utilizar máquinas. Vosoritida pode causar diminuições transitórias da pressão arterial, que são geralmente leves, porém, síncope, pré-síncope e tonturas, bem como outros sinais e sintomas de diminuição da pressão arterial, foram reportados como reações adversas com **Voxzogo**. A resposta do paciente ao tratamento deve ser considerada e, se apropriado, o paciente deve ser aconselhado a não dirigir, andar de bicicleta ou usar máquinas por pelo menos 60 minutos após a injeção.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram realizados estudos de inibição e indução do citocromo P450 (CYP) *in vitro* e estudos de inibição do transportador *in vitro*. Os resultados sugeriram que é improvável que vosoritida cause interações medicamentosas mediadas por CYP ou por transportador em humanos quando vosoritida é administrado concomitantemente a outros medicamentos.

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Proteger da luz.

**Voxzogo** pode ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) por um período único de até 90 dias, mas não além da data de validade. Não retornar **Voxzogo** ao refrigerador após o armazenamento em temperatura ambiente.

Os frascos-ampola fechados são válidos por 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do medicamento.

A estabilidade química e física da solução reconstituída suporta o armazenamento da solução por 3 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana, a solução deve ser usada imediatamente.

**Se não for utilizada imediatamente, a solução reconstituída de Voxzogo deve ser administrada dentro de 3 horas após a reconstituição.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Voxzogo** é fornecido como um pó liofilizado branco a amarelo e o diluente é uma solução límpida e incolor. Após dissolver o pó liofilizado no diluente, a solução gerada é um líquido límpido, incolor a amarelo.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

É importante iniciar o tratamento em crianças o mais cedo possível.

O volume de vosoritida a ser administrado na dose recomendada é baseado no peso do paciente e na concentração de vosoritida (vide Tabela 3). Por razões de praticidade e para levar em consideração alterações farmacocinéticas relacionadas ao peso (vide item “Propriedades farmacocinéticas”), a dosagem a seguir é recomendada.

Tabela 3: Volumes de dose única por peso corporal

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Voxzogo 0,4 mg Diluyente (água para injetáveis): 0,5 mL Concentração: 0,8 mg/mL</b>	<b>Voxzogo 0,56 mg Diluyente (água para injetáveis): 0,7 mL Concentração: 0,8 mg/mL</b>	<b>Voxzogo 1,2 mg Diluyente (água para injetáveis): 0,6 mL Concentração: 2 mg/mL</b>
	<b>Volume de injeção diária (mL)</b>		
<b>5</b>	0,20 mL		
<b>6-7</b>	0,25 mL		
<b>8-11</b>	0,30 mL		
<b>12-16</b>		0,35 mL	
<b>17-21</b>		0,40 mL	
<b>22-32</b>		0,50 mL	
<b>33-43</b>			0,25 mL
<b>44-59</b>			0,30 mL
<b>60-89</b>			0,35 mL
<b>≥ 90</b>			0,40 mL

**Duração do tratamento**

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

**Doses esquecidas**

Se uma dose de **Voxzogo** for esquecida, ela pode ser administrada em até 12 horas. Se mais de 12 horas tiverem passado desde o esquema posológico original, a dose esquecida NÃO deve ser administrada.

Oriente os pacientes/cuidadores a continuarem com a próxima dose programada no dia seguinte.

**Monitoramento de crescimento**

Os pacientes devem ser monitorados e avaliados regularmente a cada 3-6 meses para verificar o peso corporal, o crescimento e o desenvolvimento físico. A dose deve ser ajustada de acordo com o peso corporal do paciente (vide Tabela 3).

**Pacientes com comprometimento renal ou hepático**

A segurança e a eficácia de vosoritida em pacientes com comprometimento renal ou hepático não foram avaliadas.

**Instruções de uso:** **Voxzogo** destina-se apenas a administração subcutânea única. Este medicamento deve ser administrado em até 3 horas após a reconstituição.

Antes da administração, o profissional de saúde deve:

- treinar os cuidadores sobre a preparação e a injeção subcutânea deste medicamento.
- treinar os cuidadores e pacientes para reconhecer sinais e sintomas de diminuição da pressão arterial.
- informar os cuidadores e pacientes sobre o que fazer em caso de diminuição sintomática da pressão arterial.

Os pacientes e cuidadores devem ser instruídos a alternar os locais das injeções subcutâneas. Os locais de injeção recomendados incluem a parte anterior média das coxas, a parte inferior do abdômen, exceto 5 cm diretamente ao redor do umbigo, a parte superior das nádegas ou a parte de trás dos braços. A mesma área de injeção não deve ser usada em dois dias consecutivos. **Voxzogo** não deve ser injetado em locais que estejam vermelhos, inchados ou sensíveis.

Os pacientes devem estar bem hidratados no momento da injeção. É recomendado que os pacientes comam um lanche leve e bebam uma quantidade adequada de líquido (por exemplo, água, leite, suco etc.) cerca de 30 minutos antes da injeção. Isso serve para reduzir os sinais e sintomas de possíveis diminuições da pressão arterial (tonturas, fadiga e/ou náuseas) que podem ocorrer (vide “Efeitos sobre a pressão arterial” do item “Advertências e Precauções”).

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

Após a reconstituição, **Voxzogo** é um líquido claro, incolor a amarelo. A solução não deve ser usada se estiver descolorida ou turva, ou se houver partículas.

**Reconstituição e administração:** Preparação de **Voxzogo** para injeção subcutânea:

- A embalagem contendo a correta concentração de **Voxzogo** e a correta seringa preenchida com diluente (volume de reconstituição) devem ser confirmadas com base no peso corporal do paciente (vide Tabela 3).
- Todos os suprimentos auxiliares necessários devem estar disponíveis antes de iniciar:
  - Compressas com álcool
  - Esparadrapo ou curativo antisséptico
  - Recipiente para materiais cortantes
- Se o frasco-ampola de **Voxzogo** e a seringa preenchida com diluente (água para injetáveis) tiverem sido armazenados no refrigerador, o frasco-ampola de **Voxzogo** e a seringa preenchida com diluente devem ser removidos do refrigerador para que atinjam a temperatura ambiente antes de reconstituir **Voxzogo**.
- A agulha do diluente deve ser conectada na seringa preenchida.
- Todo o volume do diluente deve ser injetado no frasco-ampola.
- O diluente no frasco-ampola deve ser misturado suavemente até o pó branco estar completamente dissolvido. O frasco-ampola não deve ser agitado.
- O volume da dose necessária de solução reconstituída deve ser lentamente retirado do frasco-ampola de uso único e transferido para a seringa.
- Depois de reconstituído, este medicamento é um líquido límpido, incolor a amarelo. A solução não deve ser usada se estiver descolorida ou turva, ou se houver partículas.
- Após a reconstituição, **Voxzogo** pode ser mantido no frasco-ampola em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) durante um período máximo de 3 horas. O produto não contém conservantes.



- Para a administração, o volume da dose necessária de solução reconstituída deve ser extraído do frasco-ampola de uso único usando a seringa para aplicação fornecida na embalagem (vide Tabela 3).

### **Incompatibilidades**

Apenas a seringa para aplicação fornecida deve ser usada.

### **Descarte**

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

Todas as agulhas e seringas devem ser descartadas em um recipiente para descarte de materiais cortantes.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O perfil de segurança de **Voxzogo** é baseado nos dados de estudos clínicos disponíveis.

As reações adversas mais comuns a **Voxzogo** foram reações no local da injeção (85%), vômitos (27%) e diminuição da pressão arterial (13%).

### **Resumo tabulado de reações adversas**

As reações adversas em pacientes tratados com **Voxzogo** estão tabuladas a seguir.

As reações adversas listadas a seguir são categorizadas por classe de sistema/órgão MedDRA e por frequência.

As frequências das reações adversas são categorizadas da seguinte forma: muito comum ( $>1/10$ ), comum ( $>1/100$  a  $\leq 1/10$ ), incomum ( $>1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ), rara ( $>1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ), muito rara ( $\leq 1/10.000$ ), desconhecidas (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4: Reações adversas em pacientes tratados com **Voxzogo**

Classe de sistema / órgão	Muito comum	Comum
Distúrbios do sistema nervoso		Síncope
		Pré-síncope
		Tontura
Distúrbios vasculares	Hipotensão <sup>a</sup>	
Distúrbios gastrointestinais	Vômito	Náusea
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Hipertricose <sup>c</sup>
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reação no local da injeção <sup>b</sup>	Fadiga
Investigações	Fosfatase alcalina elevada	

<sup>a</sup> Hipotensão inclui reações adversas assintomáticas e sintomáticas.

<sup>b</sup> Reações no local da injeção incluem os termos preferidos: eritema no local da injeção, reação no local da injeção, inchaço no local da injeção, urticária no local da injeção, dor no local da injeção, hematoma no local da injeção, prurido no local da injeção, hemorragia no local da injeção, descoloração no local da injeção e endurecimento no local de injeção.

<sup>c</sup> A hipertricose inclui o termo preferido: crescimento anormal de pelo.

## Descrição das reações adversas selecionadas

### Hipotensão

No estudo ACH 111-301, 13% dos pacientes tratados com **Voxzogo** relataram eventos de reduções na pressão arterial, que foram temporários e resolvidos sem intervenção. O tempo mediano desde o aparecimento até a injeção foi de 31 (18 a 120) minutos, com resolução dentro de 31 (5 a 90) minutos. Os eventos relatados foram identificados predominantemente durante períodos de monitoramento frequente dos sinais vitais em consultas médicas após administração durante um período de tratamento de 52 semanas. Dois por cento (2%) dos pacientes apresentaram um episódio sintomático de tontura e vômito.

### Reações no local da injeção

Reações no local da injeção foram relatadas em 85% dos pacientes tratados com vosoritida em comparação com 82% dos pacientes tratados com placebo. Os pacientes que receberam esse medicamento e que apresentaram reações no local da injeção relataram uma mediana de 76 eventos, em comparação com pacientes que receberam placebo que relataram uma mediana de 7,5 eventos ao longo de um período de 52 semanas. As reações mais comuns no local da injeção (que ocorreram

em pelo menos 10% dos pacientes tratados com vosoritida) foram reação no local da injeção (73%), eritema no local da injeção (68%), inchaço no local da injeção (38%) e urticária no local da injeção (13%). Todas as reações no local da injeção foram de Grau 1 (leve) em gravidade, com exceção de 5 eventos em dois pacientes que foram de Grau 2 (moderado). Os eventos de Grau 2 relatados incluíram: dois pacientes que relataram dois eventos de urticária no local da injeção e um evento de vesículas no local da injeção.

### **Imunogenicidade**

De 131 pacientes com 5 anos de idade ou mais com acondroplasia tratados com 15 mcg/kg/dia de vosoritida e avaliados quanto à presença de anticorpos antifármacos (ADA) por até 240 semanas, os ADA foram detectados em 35% dos pacientes. O primeiro momento para o desenvolvimento dos ADA foi no Dia 85. Todos os pacientes ADA-positivos tiveram resultados negativos para anticorpos neutralizantes antivósoritida. Não houve correlação entre o número, a duração ou a gravidade das reações adversas de hipersensibilidade ou reações no local da injeção e a positividade para ADA ou título médio de ADA. Não houve associação entre a positividade de ADA ou título médio de ADA e alteração a partir do valor basal na velocidade de crescimento anual (VCA) ou do escore Z de altura no Mês 12. Não houve impacto dos ADA séricos detectados nas medições farmacocinéticas (PK) plasmáticas de vosoritida.

Em pacientes menores de 5 anos de idade, 19% (8/43) dos pacientes tratados com vosoritida testaram positivo para ADA e todos os pacientes tratados com placebo testaram negativo para ADA. O primeiro momento para o desenvolvimento de ADA foi na Semana 26. Todos os pacientes positivos para ADA testaram negativo para anticorpos neutralizantes antifármacos (NAb) em todos os momentos. Não houve impacto do desenvolvimento de ADA na segurança, eficácia ou farmacocinética de vosoritida

### **População pediátrica**

O perfil de segurança de **Voxzogo** em estudos clínicos envolvendo crianças menores de 5 anos foi similar ao observado em crianças mais velhas (vide item “Resultados de Eficácia”).

**Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.**

## 10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, as doses de vosoritida foram exploradas até 30 mcg/kg/dia. Dois pacientes receberam até 3 vezes a dose diária recomendada de 15 mcg/kg/dia por até 5 semanas. Não foram observados sinais, sintomas ou reações adversas associados à dose mais elevada do que a pretendida.

No caso de um paciente receber uma dose maior do que a estabelecida, deve-se entrar em contato com seu profissional de saúde.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.**

### DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7333.0005

#### Importado por:

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, n° 92

São Paulo/SP

CEP: 04576-080

CNPJ: 08.002.360/0001-34

#### Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg, Alemanha

SAC: 0800-722-0350

### USO SOB PRESCRIÇÃO

### PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/01/2024.**



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/01/2024	-	10462 – Produto Biológico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	<p>0,4 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5 ML + 10 AGU + 10 SER</p> <p>0,56 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,7 ML + 10 AGU + 10 SER</p> <p>1,2 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,6 ML + 10 AGU + 10 SER</p>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2023	1014976/23-5	10462 – Produto Biológico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	16/02/2023	0160286/23-1	11969 – Produtos Biológicos – 77c. Ampliação de uso	28/08/2023	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	0,4 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5 ML + 10 AGU + 10 SER  0,56 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,7 ML + 10 AGU + 10 SER  1,2 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,6 ML + 10 AGU + 10 SER

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/02/2023	0101861/23-1	10463 - Produto Biológico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações adversas	VPS	0,4 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5 ML + 10 AGU + 10 SER
			07/05/2022	1758955/21-0	1528 - Produto Biológico - Registro de Produto Novo	29/11/2021	N/A	VPS	0,56 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,7 ML + 10 AGU + 10 SER  1,2 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,6 ML + 10 AGU + 10 SER