

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voxzogo 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
Voxzogo 0,56 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
Voxzogo 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Voxzogo 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene 0,4 mg de vosoritida\*.  
Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,4 mg de vosoritida en 0,5 ml de solución, a una concentración de 0,8 mg/ml.

### Voxzogo 0,56 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene 0,56 mg de vosoritida\*.  
Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,56 mg de vosoritida en 0,7 ml de solución, a una concentración de 0,8 mg/ml.

### Voxzogo 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene 1,2 mg de vosoritida\*.  
Después de la reconstitución, cada vial contiene 1,2 mg de vosoritida en 0,6 ml de solución, a una concentración de 2 mg/ml.

\*producida en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco a amarillo y el disolvente es transparente e incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Voxzogo está indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 4 meses de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con vosoritida debe iniciarlo y dirigirlo un médico debidamente cualificado en el tratamiento de trastornos del crecimiento o displasias esqueléticas.

## Posología

Voxzogo se administra como una inyección subcutánea diaria. La dosis recomendada se basa en el peso del paciente y es de aproximadamente entre 15-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , donde la dosis máxima se administra a niños más pequeños, ver tabla 1.

La dosis se puede administrar mediante jeringas graduadas en ml o jeringas graduadas en unidades (U) (ver tabla 1). Las mediciones para las jeringas graduadas en unidades son equivalentes a ml como sigue: 0,1 ml = 10 unidades. Por motivos prácticos y para contemplar los cambios en la farmacocinética relacionados con el peso (ver sección 5.2), se recomienda usar las dosis siguientes.

Tabla 1: Volumen de dosis únicas por peso corporal en ml y volúmenes de unidades (U)

Peso corporal (kg)	Dosis (mg)	Vosoritida 0,4 mg disolvente (agua para preparaciones inyectables): 0,5 ml concentración: 0,8 mg/ml		Vosoritida 0,56 mg disolvente (agua para preparaciones inyectables): 0,7 ml concentración: 0,8 mg/ml		Vosoritida 1,2 mg disolvente (agua para preparaciones inyectables): 0,6 ml concentración: 2 mg/ml	
		ml	Unidades	ml	Unidades	ml	Unidades
		Volumen de inyección diario					
<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><math>\geq 90</math></b>	0,80 mg					0,40 ml	40 U

### *Duración del tratamiento*

El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma que el paciente ya no tiene potencial de crecimiento, como indica una velocidad de crecimiento de  $< 1,5 \text{ cm/año}$  y el cierre de las epífisis.

### *Dosis omitida*

En caso de omitir una dosis de vosoritida, se puede administrar hasta 12 horas después. Si han pasado más de 12 horas desde la hora de administración programada, NO se debe administrar la dosis omitida. Se debe indicar a los pacientes/cuidadores que continúen con la próxima dosis programada al día siguiente.

### *Monitorización del crecimiento*

Los pacientes se deben someter a una monitorización y evaluación regularmente cada 3-6 meses para comprobar el peso corporal, el crecimiento y el desarrollo físico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con el peso corporal del paciente (ver tabla 1).

## Poblaciones especiales

### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de vosoritida en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de Voxzogo en niños menores de 4 meses de edad es limitada. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

## Forma de administración

Voxzogo es para un solo uso por vía subcutánea únicamente. Este medicamento se debe administrar en un plazo de 3 horas después de su reconstitución.

Antes de administrar la inyección, un profesional sanitario debe:

- enseñar a los cuidadores cómo preparar e inyectar por vía subcutánea este medicamento;
- enseñar a los cuidadores y pacientes cómo reconocer los signos y síntomas de disminución de la presión arterial;
- informar a los cuidadores y pacientes sobre qué hacer en caso de una disminución sintomática de la presión arterial.

Se debe enseñar a los pacientes y a los cuidadores que roten las zonas en las que se aplican las inyecciones subcutáneas. Las zonas de inyección recomendadas incluyen la parte media delantera de los muslos, la parte inferior del abdomen a una distancia superior a 5 cm del ombligo, la parte superior de las nalgas o la cara posterior de la parte superior de los brazos. No se debe usar la misma zona de inyección dos días seguidos. Voxzogo no se debe inyectar en zonas que estén rojas, hinchadas o sensibles.

Los pacientes deben estar bien hidratados en el momento de recibir la inyección. Se recomienda que los pacientes coman un tentempié y beban una cantidad de líquido adecuada (como agua, leche, zumo, etc.) aproximadamente 30 minutos antes de la inyección. Esto es para reducir los signos y síntomas de una posible disminución de la presión arterial (mareo, fatiga o náuseas) (ver sección 4.4, Efectos en la presión arterial).

Si es posible, este medicamento se debe inyectar aproximadamente a la misma hora todos los días.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### Efectos en la presión arterial

Se excluyó de los ensayos clínicos previos a la comercialización a los pacientes con enfermedad cardíaca o vascular significativa y a los pacientes que usan antihipertensivos.

Para reducir el riesgo de una disminución de la presión arterial y los síntomas asociados (mareo, fatiga o náuseas), los pacientes deben estar bien hidratados en el momento de recibir la inyección (ver las secciones 4.2 y 4.8).

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de volumen; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se han realizado estudios *in vitro* de inhibición e inducción del citocromo P450 (CYP) y estudios *in vitro* de inhibición de los transportadores. Los resultados sugirieron que es poco probable que vosoritida cause interacciones medicamentosas mediadas por CYP o los transportadores en humanos cuando este medicamento se administre de forma concomitante con otros.

No se han realizado otros estudios de interacciones. Debido a que se trata de una proteína humana recombinante, es poco probable que vosoritida cause interacciones medicamentosas.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de vosoritida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vosoritida durante el embarazo.

### Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que vosoritida se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Vosoritida no debe utilizarse durante la lactancia.

### Fertilidad

No se ha observado un deterioro de la fertilidad masculina o femenina en estudios preclínicos (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Voxzogo sobre la capacidad para conducir, ir en bicicleta y utilizar máquinas es moderada. Vosoritida puede causar una disminución temporal y normalmente leve de la presión arterial, pero se han notificado casos de síncope, presíncope y mareo, así como otros signos y síntomas de presión arterial disminuida, como reacciones adversas con Voxzogo. Se debe considerar la respuesta del paciente al tratamiento y, si es adecuado, se le debe aconsejar que se abstenga de conducir, ir en bicicleta o utilizar máquinas durante al menos 60 minutos después de la inyección.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a vosoritida más frecuentes fueron reacciones en la zona de inyección (85 %), vómitos (27 %) y presión arterial disminuida (13 %).

## Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con vosoritida.

Las reacciones adversas se han organizado de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en los pacientes tratados con Voxzogo

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>
Trastornos del sistema nervioso		Síncope
		Presíncope
		Mareo
Trastornos vasculares	Hipotensión <sup>a</sup>	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náuseas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección <sup>b</sup>	Fatiga
Exploraciones complementarias	Fosfatasa alcalina aumentada	

<sup>a</sup>. Hipotensión incluye tanto reacciones adversas asintomáticas como sintomáticas.

<sup>b</sup>. Las reacciones en la zona de inyección incluyen los siguientes términos preferentes: eritema en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, urticaria en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección e induración de la zona de inyección.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Hipotensión*

En el estudio ACH 111-301, pacientes de  $\geq 5$  años de edad, el 13 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo, notificaron acontecimientos transitorios de presión arterial disminuida que se resolvieron sin intervención. La mediana de tiempo hasta el inicio de estos acontecimientos después de la inyección fue de 31 (18 a 120) minutos y su resolución tuvo lugar en un plazo de 31 (5 a 90) minutos. Los acontecimientos notificados se identificaron principalmente durante periodos de monitorización frecuente de las constantes vitales en las visitas clínicas después de 52 semanas de tratamiento. El 2 % de los pacientes presentaron un episodio sintomático con mareo y vómitos.

En el estudio 111-206, los acontecimientos de presión arterial disminuida se produjeron en 2 pacientes (5 %) de  $< 5$  años de edad tratados con vosoritida en comparación con 2 pacientes (6 %) que recibieron un placebo. En pacientes de  $> 2$  a  $< 5$  años de edad, los acontecimientos de presión arterial disminuida se notificaron en 1 paciente (5 %) tratado con vosoritida en comparación con 1 paciente (6 %) que recibió un placebo. En pacientes de 6 meses a  $< 2$  años de edad, los acontecimientos de presión arterial disminuida se notificaron en 0 pacientes tratados con vosoritida en comparación con 1 paciente (13 %) que recibió un placebo. En pacientes de  $< 6$  meses de edad, los acontecimientos de presión arterial disminuida se notificaron en 1 paciente (8 %) tratado con vosoritida en comparación con 0 pacientes que recibieron un placebo. Todos los acontecimientos fueron transitorios, se resolvieron sin intervención y no fueron limitantes para el tratamiento.

### *Reacciones en la zona de inyección*

En el estudio ACH 111-301, pacientes de  $\geq 5$  años de edad, se notificaron reacciones en la zona de inyección en el 85 % de los pacientes tratados con vosoritida, en comparación con el 82 % de los pacientes que recibieron un placebo. Los pacientes que recibieron este medicamento y experimentaron reacciones en la zona de inyección notificaron una mediana de 76 acontecimientos, en comparación con los pacientes que recibieron un placebo, quienes notificaron una mediana de 7,5 acontecimientos durante un periodo de 52 semanas. Las reacciones en la zona de inyección más frecuentes (es decir, que ocurrieron al menos en el 10 % de los pacientes tratados con vosoritida) fueron reacción en la zona de inyección (73 %), eritema en la zona de inyección (68 %), hinchazón en la zona de inyección (38 %) y urticaria en la zona de inyección (13 %). Todas las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 (leve) en cuanto a gravedad, excepto 5 acontecimientos en dos pacientes, que fueron de grado 2 (moderada). Los acontecimientos de grado 2 notificados incluyeron dos pacientes que notificaron dos acontecimientos de urticaria en la zona de inyección y un acontecimiento de vesículas en la zona de inyección.

En el estudio 111-206, los pacientes de  $< 5$  años de edad notificaron reacciones en la zona de inyección en el 86 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 53 % de los pacientes que recibieron un placebo. Los pacientes que recibieron vosoritida y experimentaron reacciones en la zona de inyección notificaron una mediana de 224 acontecimientos, en comparación con los pacientes que recibieron un placebo que notificaron una mediana de 114 acontecimientos en un periodo de 52 semanas, todos de grado 1 (leve) en gravedad. En pacientes de  $> 2$  a  $< 5$  años de edad, las reacciones en la zona de inyección se notificaron en el 84 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 44 % de los pacientes que recibieron un placebo. En pacientes de 6 meses a  $< 2$  años de edad, los acontecimientos de reacciones en la zona de inyección se notificaron en el 83 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 50 % de los pacientes que recibieron un placebo. En pacientes de  $< 6$  meses de edad, las reacciones de la zona de inyección se notificaron en el 92 % de los pacientes tratados con vosoritida en comparación con el 75 % de los pacientes que recibieron un placebo.

En todos los grupos de edad, las reacciones en la zona de inyección fueron transitorias, y no limitantes para el tratamiento.

### Inmunogenicidad

De los 131 pacientes de 5 años de edad y mayores con acondroplasia que recibieron  $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de vosoritida y se evaluaron para determinar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF) durante un periodo de hasta 240 semanas, se detectaron AAF en el 35 % de los pacientes. El desarrollo de AAF se registró por primera vez el día 85. Todos los pacientes positivos para AAF obtuvieron un resultado negativo en las pruebas de anticuerpos neutralizantes antivósoritida. No hubo ninguna correlación entre el número, la duración o la gravedad de las reacciones adversas de hipersensibilidad o las reacciones en la zona de inyección y la positividad de AAF o el título medio de AAF. No hubo ninguna asociación entre la positividad de AAF o el título medio de AAF y la variación con respecto al inicio en la velocidad de crecimiento anual (VCA) o la puntuación Z de altura en el mes 12. Los AAF detectados no tuvieron ningún efecto en las mediciones de farmacocinética plasmática de vosoritida.

En pacientes menores de 5 años de edad, el 19 % (8/43) de los pacientes tratados con vosoritida dieron positivo en AAF y todos los pacientes tratados con placebo dieron negativo en AAF. El desarrollo de AAF se registró por primera vez en la semana 26. Todos los pacientes AAF positivos dieron negativo para anticuerpos antifármaco neutralizantes (NAb) en todos los puntos temporales. No hubo ningún impacto del desarrollo de AAF en la seguridad, eficacia o farmacocinética de vosoritida.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación (ver los detalles más abajo):

## 4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, se analizaron dosis de vosoritida de hasta 30 µg/kg/día. Dos pacientes recibieron hasta 3 veces la dosis diaria recomendada de 15 µg/kg/día durante un periodo de hasta 5 semanas. No se observaron signos, síntomas ni reacciones adversas asociados con la dosis superior a la indicada.

En caso de que un paciente use una dosis superior a la indicada, debe contactar con su profesional sanitario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados para el tratamiento de enfermedades óseas, agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización, código ATC: M05BX07

#### Mecanismo de acción

Vosoritida es un péptido natriurético de tipo C (CNP) modificado. En los pacientes con acondroplasia, el crecimiento óseo endocondral está regulado de forma negativa debido a una mutación de ganancia de función en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*). La unión de vosoritida al receptor de péptidos natriuréticos de tipo B (NPR-B) antagoniza la señalización de cascada abajo del *FGFR3* al inhibir las quinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (ERK1/2) en la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) en el nivel de la serina/treonina proteína quinasa RAF-1 (fibrosarcoma de crecimiento rápido). En consecuencia, vosoritida, al igual que los CNP, actúa como un regulador positivo del crecimiento óseo endocondral, ya que promueve la proliferación y diferenciación de los condrocitos.

#### Efectos farmacodinámicos

Se observaron aumentos dependientes de la exposición (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) con respecto al inicio en las concentraciones de guanósín monofosfato cíclico en orina (cGMP, un biomarcador de actividad de NPR-B) y el marcador sérico de colágeno tipo X (CXM, un biomarcador de la osificación endocondral) en el tratamiento con vosoritida. El aumento en las concentraciones de cGMP en orina respecto del valor inicial predosis se produjo durante las primeras cuatro horas después de la dosis. La mediana de concentración sérica de CXM aumentó con respecto al valor inicial para el día 29 de administración diaria de este medicamento. Este efecto se mantuvo después de los 24 meses de tratamiento.

La actividad de vosoritida medida en función del cGMP en orina estaba cercana al nivel de saturación, mientras que el aumento máximo en la actividad de la placa de crecimiento indicada por el CXM se logró a la dosis de 15 µg/kg por vía subcutánea una vez al día.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de vosoritida en pacientes con acondroplasia con mutación de *FGFR3* confirmada en un estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo de 52 semanas de duración (estudio ACH 111-301). En el estudio ACH 111-301, los pacientes se asignaron de forma aleatoria a vosoritida (n = 60) o placebo (n = 61). La dosis de vosoritida fue de 15 µg/kg por vía subcutánea una vez al día. Antes de la aleatorización, todos los pacientes se incluyeron en un estudio observacional (estudio ACH 111-901) para pacientes pediátricos con acondroplasia durante al menos 6 meses. Durante este periodo, se midió la altura de pie inicial y se evaluaron otros parámetros de crecimiento antes del tratamiento. Se excluyó a los pacientes que se

habían sometido a una cirugía de alargamiento de extremidades durante los 18 meses anteriores al estudio o que tenían previsto hacerlo durante el periodo del estudio. El estudio consistió en una fase de tratamiento controlada con placebo de 52 semanas de duración, seguida de un estudio de extensión abierto en el que todos los pacientes recibieron vosoritida. La variable primaria de la eficacia fue el cambio en la VCA respecto del inicio en la semana 52 en comparación con el placebo.

Los pacientes con acondroplasia también se trataron con 15 µg/kg/día de vosoritida en un estudio abierto con aumento escalonado de la dosis y en el estudio de extensión a largo plazo asociado (estudio ACH 111-205). Se recogieron datos de los pacientes de los estudios observacionales para caracterizar los antecedentes naturales de acondroplasia. Los datos de altura de los pacientes con acondroplasia sin tratar del mismo intervalo de edades que los pacientes de los estudios clínicos se utilizaron como control histórico para evaluar el efecto en la altura después de hasta 5 años de tratamiento con vosoritida.

En la tabla 3 se indican los datos demográficos de los pacientes y las características iniciales.

Tabla 3: Datos demográficos y características de los pacientes del estudio ACH 111-301 y del estudio ACH 111-205

Parámetro	Estudio ACH 111-301		Estudio ACH 111-205 <sup>b</sup>
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/día Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/día Voxzogo (N = 10)
Edad en el día 1 (años)			
Media (DE)	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
Edad en el día 1, n (%) <sup>a</sup>			
≥ 5 a < 8 años	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 a < 11 años	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 a < 15 años	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Fase de Tanner b, n (%) <sup>a</sup>			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Sexo, n (%) <sup>a</sup>			
Masculino	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Femenino	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Peso (kg)			
Media (DE)	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; DE: desviación estándar.

<sup>a</sup> Los porcentajes se calcularon usando el número total de pacientes del conjunto de análisis completo (N de cada grupo de tratamiento) como denominador.

<sup>b</sup> Análisis de 10 de los 35 pacientes que solo recibieron 15 µg/kg/día en un estudio abierto con aumento escalonado de la dosis y que continuaron con el estudio de extensión a largo plazo ACH 111-205.

En el estudio ACH 111-301, se observaron mejoras respecto al inicio en la VCA y la puntuación Z de altura de los pacientes tratados con 15 µg/kg/día de Voxzogo en comparación con los pacientes que recibieron el placebo. En la tabla 4 se presentan los resultados de eficacia.

Tabla 4: Resultados del ensayo clínico controlado con placebo

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg/día (N = 60 <sup>c</sup> )			Voxzogo frente a placebo
	Inicio	Semana 52	Variación	Inicio	Semana 52	Variación	Diferencia media LS en las variaciones (IC 95 %)
<b>Velocidad de crecimiento anualizada (cm/año)</b>							
Media ± DE	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>Puntuación Z de altura</b>							
Media ± DE	-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: velocidad de crecimiento anualizada; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; LS: least square (cuadrados mínimos); DE: desviación estándar.

<sup>a</sup> La diferencia es 15 µg/kg de Voxzogo menos placebo.

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

<sup>c</sup> Dos pacientes del grupo tratado con Voxzogo abandonaron el estudio antes de la semana 52. Los valores correspondientes a estos 2 pacientes se incluyeron en este análisis.

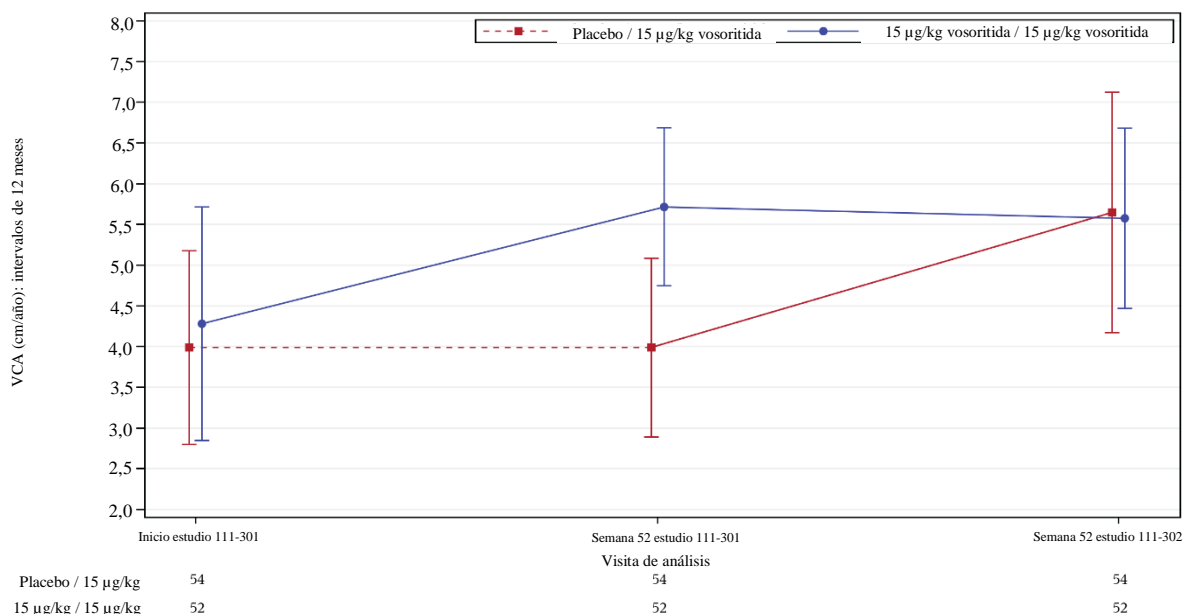
Media LS estimada a partir del modelo ANCOVA (análisis de la covarianza) ajustado según las diferencias iniciales entre los dos grupos; análisis de covarianza.

El beneficio de la mejora en la VCA a favor de Voxzogo fue común a todos los subgrupos predefinidos analizados, incluidos sexo, grupo de edades, fase de Tanner, puntuación Z de altura inicial y VCA inicial. En el subgrupo de sujetos de sexo masculino en fase de Tanner > I, la estimación puntual del efecto del tratamiento estuvo a favor de vosoritida. No obstante, solo había 8 sujetos en este subgrupo (3 y 5 sujetos en los grupos de vosoritida y placebo, respectivamente).

El aumento en el crecimiento observado ocurrió de forma proporcional en la columna vertebral y en las extremidades inferiores. No hubo diferencia en la densidad mineral ósea después del tratamiento con Voxzogo en comparación con el placebo. Durante el tratamiento con este medicamento, la media de aumento de la edad ósea fue comparable con la media de aumento de la edad cronológica, lo que indica que no hubo una aceleración de la maduración ósea.

En la figura 1 se muestra el efecto de Voxzogo a lo largo del período de dos años en el grupo de tratamiento con Voxzogo, así como el efecto en el grupo de control con placebo después de recibir inyecciones subcutáneas diarias de Voxzogo durante 52 semanas en el estudio de extensión abierto. Las mejoras en la VCA se mantuvieron durante el tratamiento continuado con Voxzogo, sin evidencia de taquifilaxia.

Figura 1: Media (± DE) de VCA del intervalo de 12 meses a lo largo del tiempo



La figura incluye todos los sujetos inscritos en el ensayo pivotal a los que se les realizó una evaluación de la altura en la semana 52 del estudio de extensión. Las líneas continuas representan el tratamiento con vosoritida 15 µg/kg; las líneas discontinuas representan el placebo. La línea basal se define como la última evaluación antes de la primera dosis del fármaco activo del estudio (es decir, vosoritida) o placebo en el estudio 111-301.

La VCA a 12 meses en las visitas posbasales se deriva de los 12 meses anteriores. Por ejemplo, la VCA del intervalo de 12 meses a las 52 semanas en el estudio 111-302 = [(Altura en la visita de la semana 52 del estudio 111-302 – Altura en la visita de la semana 52 del estudio 111-301)/(Fecha de la visita de la semana 52 del estudio 111-302 – Fecha de la visita de la semana 52 del estudio 111-301)] x 365,25.

#### Estudio de extensión abierto

En el estudio de extensión a largo plazo (estudio ACH 111-205), 10 pacientes recibieron una dosis de 15 µg/kg/día de Voxzogo de forma ininterrumpida durante un máximo de 5 años. La media (DE) de mejora en la VCA en comparación con el inicio a los 60 meses fue de 1,34 (1,31) cm/año.

La ganancia de altura después de 5 años de tratamiento con 15 µg/kg/día de Voxzogo se comparó con un control histórico de la misma edad y sexo. Este análisis comparativo transversal de 5 años ajustado en función de las diferencias de altura al inicio del estudio demostró que hubo una diferencia media estadísticamente significativa (IC 95 %) en la altura a favor de Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; p = 0,0002) en comparación con los pacientes con acondroplasia no tratados.

#### Población pediátrica < 5 años

Un total de 75 pacientes de 4,4 a 59,8 meses de edad en el día 1 de la dosis se incluyeron en un estudio de 52 semanas aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se recogieron al menos 6 meses de datos de crecimiento inicial en el estudio observacional para pacientes que tenían 6 meses de edad y mayores en la aleatorización, y al menos 3 meses de datos iniciales para los sujetos menores de 6 meses en la aleatorización. Se aleatorizó a un total de 64 pacientes para recibir tratamiento con vosoritida o placebo y 11 pacientes recibieron tratamiento abierto. A las 52 semanas, los pacientes tratados con vosoritida presentaron una mejora en la puntuación Height Z +0,30 PDE (IC 95 % 0,07, 0,54) en comparación con placebo.

Nueve niños de >24 a <60 meses de edad recibieron tratamiento con vosoritida durante 3 años y mostraron una mejora en la puntuación Height Z de + 1,22 PDE (IC 95 % 0,78, 1,66) y una diferencia media de MC en la altura de 5,73 cm (IC 95 % 3,54, 7,93) en comparación con un control histórico de la misma edad y sexo de pacientes con acondroplasia no tratados.

Once niños de >6 a <24 meses de edad recibieron tratamiento con vosoritida durante 2 años y mostraron una mejora en la puntuación Height Z de + 0,79 PDE (IC 95 % 0,29, 1,28) y una diferencia media de MC en la altura de 2,69 cm (IC 95 % 1,00, 4,38) en comparación con un control histórico de la misma edad y sexo de pacientes con acondroplasia no tratados.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Vosoritida es un CNP humano recombinante modificado. El análogo de péptido de 39 aminoácidos incluye los 37 aminoácidos terminales C de la secuencia CNP53 humana más 2 aminoácidos (Pro Gly) para transmitir resistencia a la degradación de endopeptidasa neutra (NEP), lo que da como resultado una semivida prolongada en comparación con el CNP endógeno.

Se evaluó la farmacocinética de vosoritida en un total de 58 pacientes de 5 a 18 años de edad con acondroplasia que recibieron inyecciones subcutáneas de 15 µg/kg de vosoritida una vez al día durante 52 semanas. La exposición farmacocinética de vosoritida en 15 pacientes de 2 a < 5 años de edad fue comparable con niños mayores.

En 8 pacientes de 6 meses a < 2 años de edad, que reciben 30 µg/kg una vez al día, la exposición farmacocinética de vosoritida fue del 65 % al 70 % mayor que en los niños mayores (< 2 años de edad) que reciben 15 µg/kg una vez al día. En 9 pacientes de < 6 meses de edad que reciben 30 µg/kg una vez al día, la exposición farmacocinética de vosoritida fue del 57 % al 105 % mayor que en los niños mayores (< 2 años de edad) que reciben 15 µg/kg una vez al día.

### Absorción

Vosoritida se absorbió con una mediana de  $T_{m\acute{a}x}$  de 15 minutos. Los valores medios ( $\pm$  DE) de concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento cero hasta la última concentración cuantificable ( $AUC_{0-t}$ ) observados después de 52 semanas de tratamiento fueron de 5 800 ( $\pm$  3 680), y 290 000 ( $\pm$  235 000) pg-min/ml, respectivamente. No se evaluó la biodisponibilidad de vosoritida en estudios clínicos.

### Distribución

El volumen aparente medio ( $\pm$  DE) de distribución al cabo de 52 semanas de tratamiento fue de 2 910 ( $\pm$  1 660) ml/kg.

### Biotransformación

Se estima que el metabolismo de vosoritida ocurrirá a través de vías catabólicas y que se degradará en fragmentos de péptidos y aminoácidos pequeños.

### Eliminación

El aclaramiento aparente medio ( $\pm$  DE) al cabo de 52 semanas de tratamiento fue de 79,4 (53,0) ml/min/kg. La semivida media ( $\pm$  DE) fue de 27,9 (9,9) minutos.

La variabilidad intersujeto (coeficiente de variación) en el aclaramiento aparente fue de 33,6 %.

### Linealidad/No linealidad

El aumento en la exposición plasmática ( $AUC$  y  $C_{m\acute{a}x}$ ) con la dosis fue mayor que la dosis proporcional en todo el intervalo de dosis de 2,5 (0,17 veces la dosis recomendada) a 30,0 µg/kg/día (dos veces la dosis aprobada).

### Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vosoritida en función de la edad (0,9 a 16 años), sexo, raza o etnicidad.

#### *Peso corporal*

El peso corporal es la única covariable significativa en el aclaramiento o el volumen de distribución de vosoritida. El aclaramiento aparente y el volumen de distribución de vosoritida aumentaron con el incremento en el peso corporal de los pacientes con acondroplasia (9 a 74,5 kg). La posología propuesta (ver sección 4.2) contempla esta desviación y recomienda utilizar dosis superiores (en pacientes de entre 10 y 16 kg de peso corporal) o inferiores (en pacientes de más de 44 kg de peso corporal) a la “dosis estándar” de 15 µg/kg para favorecer un nivel de exposición similar en todos los intervalos de peso.

#### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de vosoritida en pacientes con insuficiencia renal o hepática. De acuerdo con el mecanismo de eliminación, no se espera que la insuficiencia renal o hepática altere la farmacocinética de vosoritida.

### Estudios de interacción medicamentosa

Los estudios *in vitro* de inhibición e inducción del citocromo P450 (CYP) indicaron que vosoritida no inhibió CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4/5 ni indujo CYP 1A2, 2B6 o 3A4/5 a concentraciones clínicamente relevantes. Los estudios *in vitro* de interacción también indicaron que el potencial de interacción con los transportadores del fármaco (OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp y BSEP) es bajo a concentraciones clínicamente relevantes.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Se observaron disminuciones transitorias de la presión arterial y aumentos de la frecuencia cardiaca en monos sanos en varios estudios con dosis de 28 a 300 µg/kg de forma relacionada con la dosis. Típicamente, los efectos máximos se observaron durante la primera hora después de la dosis y fueron, en general, asintomáticos. En algunos monos que recibieron dosis más altas de vosoritida, se observaron brotes breves de recumbencia esternal o lateral o hipoactividad. Estos efectos podrían estar relacionados con la disminución de la presión arterial.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos, se observaron reacciones adversas en la postura corporal, la forma de los huesos, la movilidad y la fortaleza de los huesos en animales normales. En los monos, el NOAEL de vosoritida es de 25 µg/kg (valor medio de  $C_{\text{máx}}$  de 1 170 pg/ml, aproximadamente equivalente a la dosis humana recomendada en una persona de 20 kg) cuando se administra a diario mediante una inyección subcutánea durante 44 semanas.

### Carcinogenicidad/mutagenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad y genotoxicidad con vosoritida. De acuerdo con su mecanismo de acción, no se prevé que vosoritida sea tumorigena.

### Alteración de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y reproducción en ratas macho y hembra a niveles de dosis de hasta 540 µg/kg/día, vosoritida no tuvo ningún efecto en el rendimiento del apareamiento, la fertilidad o las características de las crías.

## Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Vosoritida no se asoció con efectos en los parámetros de rendimiento reproductivo, *in utero* o desarrollo medidos en ratas y conejos para investigar la fertilidad o el desarrollo embriofetal en estudios de desarrollo pre- y posnatal.

Se detectó vosoritida en la leche materna en las ratas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Ácido cítrico (E 330)  
Citrato de sodio (E 331)  
Trehalosa dihidrato  
Manitol (E 421)  
Metionina  
Polisorbato 80 (E 433)

#### Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Viales sin abrir

3 años

#### Solución reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 3 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, la solución se debe usar de inmediato.

Si no se utiliza de inmediato, Voxzogo se debe administrar en un plazo de 3 horas después de su reconstitución (ver sección 4.2).

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Voxzogo puede conservarse a temperatura ambiente (a menos de 30 °C) hasta 90 días seguidos por única vez, pero no después de la fecha de caducidad. No vuelva a guardar Voxzogo en la nevera después de haberlo almacenado a temperatura ambiente.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### Vosoritida 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable

#### *Polvo*

Vial de 2 ml (vidrio) con tapón de goma (bromobutilo) y cápsula de cierre «flip-off» de color blanco.

#### *Disolvente*

Jeringa precargada (vidrio) con émbolo (bromobutilo) y tapa de punta con luer lock y cierre de seguridad, con 0,5 ml de agua para preparaciones inyectables.

### Vosoritida 0,56 mg polvo y disolvente para solución inyectable

#### *Polvo*

Vial de 2 ml (vidrio) con tapón de goma (bromobutilo) y cápsula de cierre «flip-off» de color magenta.

#### *Disolvente*

Jeringa precargada (vidrio) con émbolos (bromobutilo) y tapa de punta con luer lock y cierre de seguridad, con 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables.

### Vosoritida 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable

#### *Polvo*

Vial de 2 ml (vidrio) con tapón de goma (bromobutilo) y cápsula de cierre «flip-off» de color gris.

#### *Disolvente*

Jeringa precargada (vidrio) con émbolos (bromobutilo) y tapa de punta con luer lock y cierre de seguridad, con 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cada caja contiene:

- 10 viales de Voxzogo
- 10 jeringas precargadas con agua para preparaciones inyectables
- 10 agujas de un solo uso individual (calibre 23, para reconstitución)
- 10 jeringas de un solo uso individual (calibre 30, para administración)

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Preparación de Voxzogo para inyección subcutánea

- Se debe confirmar cuál es la potencia de Voxzogo correcta y la jeringa precargada con disolvente adecuada (volumen de reconstitución) de acuerdo con el peso corporal del paciente (ver tabla 1).
- Todos los materiales adicionales deben estar listos antes de empezar.
  - Toallitas impregnadas en alcohol
  - Gasa o apósitos
  - Recipiente para objetos cortopunzantes
- Antes de reconstituir el producto, se debe retirar de la nevera el vial de Voxzogo y el disolvente en una jeringa precargada (agua para preparaciones inyectables) para dejar que se estabilicen a temperatura ambiente.
- La aguja de disolvente se debe conectar al disolvente en la jeringa precargada (agua para preparaciones inyectables).
- Se debe inyectar todo el volumen de disolvente en el vial.
- El disolvente en el vial se debe agitar suavemente con un movimiento circular hasta que el polvo blanco se haya disuelto completamente. El vial no se debe agitar.

- El volumen de administración de la solución reconstituida se debe extraer lentamente del vial de un solo uso con una jeringa.
- Una vez reconstituido, este medicamento es un líquido transparente, de incoloro a amarillo. La solución no se debe utilizar si presenta un aspecto descolorido o turbio o si tiene partículas visibles.
- Después de la reconstitución, Voxzogo se puede conservar en el vial a temperatura ambiente, hasta 25 °C, durante un máximo de 3 horas. Este medicamento no contiene conservantes.
- Para su administración, se debe extraer el volumen de dosis requerido del vial con la jeringa de administración suministrada (ver tabla 1).
- Cada vial y jeringa precargada es para un solo uso únicamente.
- Solo se debe usar la jeringa de administración suministrada.

### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Todas las agujas y jeringas se deben desechar en un recipiente para objetos cortopunzantes.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Polvo y disolvente para solución inyectable  
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Polvo y disolvente para solución inyectable  
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Polvo y disolvente para solución inyectable

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26 de agosto de 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.