KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Steril
VOXZOGO 0,56 mg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir toz flakonu 0,56 mg vosoritid* içerir.
Sulandırıldıktan sonra her flakon, 0,8 mg/mL'lik konsantrasyona karşılık gelen 0,7 mL çözeltide 0,56 mg vosoritid içerir.

**Escherichia coli* hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Yardımcı madde:
Sodyum sitrat 0,76 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Toz, beyaz ila sarı renktedir ve çözücü, berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VOXZOGO, epifizleri kapanmamış hastalarda akondroplazi tedavisinde endikedir. Akondroplazi tanısı, uygun genetik testlerle doğrulanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Vosoritid tedavisi, büyüme bozuklukları veya iskelet displazilerinin tedavisinde uygun eğitimlere sahip bir doktor tarafından başlatılmalı ve yönetilmelidir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

VOXZOGO günlük subkütan enjeksiyon olarak verilir. Önerilen doz, hastanın kilosuna göre belirlenir ve yaklaşık 15-30 mcg/kg arasındadır; burada en yüksek doz en küçük çocuklara verilir, Tablo 1'e bakınız.

Doz, Birim (U) dereceli enjektörler kullanılarak uygulanmalıdır (bkz. Tablo 1). Uygulanabilirlik nedenleri ve ağırlığa bağlı PK değişikliklerini hesaba katmak için (bkz. Bölüm 5.2) aşağıdaki dozaj önerilir.

Tablo 1: Birim (U) hacim cinsinden vücut ağırlığına göre tek doz hacimleri

Vücut ağırlığı (kg)	**Doz (mg)**	**Vosoritid 0,4 mg** **çözücü (enjeksiyonluk su): 0,5 mL** **konsantrasyon: 0,8 mg/mL**	**Vosoritid 0,56 mg** **çözücü (enjeksiyonluk su): 0,7 mL** **konsantrasyon: 0,8 mg/mL**	**Vosoritid 1,2 mg** **çözücü (enjeksiyonluk su): 0,6 mL** **konsantrasyon: 2 mg/mL**
		Günlük enjeksiyon hacmi		
		Birim	Birim	Birim
3	0,096 mg	12 U		
4	0,12 mg	15 U		
5	0,16 mg	20 U		
6-7	0,20 mg	25 U		
8-11	0,24 mg	30 U		
12-16	0,28 mg		35 U	
17-21	0,32 mg		40 U	
22-32	0,40 mg		50 U	
33-43	0,50 mg			25 U
44-59	0,60 mg			30 U
60-89	0,70 mg			35 U
≥ 90	0,80 mg			40 U

Tedavi süresi
Büyüme hızının 1,5 cm/yıldan az olması ve epifizlerin kapanması ile gösterilen, daha fazla büyüme potansiyelinin bulunmadığının doğrulanması üzerine bu tıbbi ürünle tedavi durdurulmalıdır.

Unutulan doz
Bir vosoritid dozu unutulursa 12 saat içinde uygulanabilir. Orijinal doz planından bu yana 12 saatten fazla bir süre geçmişse unutulan doz UYGULANMAMALIDIR.

Hastalara/hasta bakıcılara ertesi gün bir sonraki planlanmış doza devam etmeleri önerilmelidir.

Büyümenin izlenmesi
Vücut ağırlığı, büyüme ve fiziksel gelişimi kontrol etmek için hastalar her 3-6 ayda bir düzenli olarak izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Doz hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır (bkz. Tablo 1).

Uygulama şekli:
VOXZOGO, subkütan uygulama için sadece tek kullanımlıktır. Bu tıbbi ürün sulandırıldıktan sonra 3 saat içinde uygulanmalıdır.

Enjeksiyondan önce bir sağlık uzmanı:
- Hasta bakıcıları bu tıbbi ürünün hazırlanması ve subkütan enjeksiyonu konusunda eğitmelidir.
- Hasta bakıcıları ve hastaları kan basıncındaki düşüş belirtilerini ve semptomlarını tanıma konusunda eğitmelidir.
- Kan basıncında semptomatik düşüşler olması durumunda hasta bakıcıları ve hastaları ne yapacakları konusunda bilgilendirmelidir.

Hastalara ve hasta bakıcılara subkütan enjeksiyon bölgelerini değiştirmeleri talimatı verilmelidir. Vücutta önerilen enjeksiyon bölgeleri arasında uylukların ön orta kısmı, göbek deliğinin 5 cm'lik çevresi hariç karnın alt kısmı, kalçaların üst kısmı veya üst kolların arkası yer alır. Aynı enjeksiyon bölgesi üst üste iki gün kullanılmamalıdır. VOXZOGO kırmızı, şiş veya hassas bölgelere enjekte edilmemelidir.

Enjeksiyon sırasında hastalar iyi hidrate edilmelidir. Hastaların enjeksiyondan yaklaşık 30 dakika önce hafif bir atıştırmalık yemesi ve yeterli miktarda sıvı (örn., su, süt, meyve suyu vb.) içmesi önerilir. Bunun amacı, kan basıncında meydana gelebilecek düşüşlerin olası belirtilerini ve semptomlarını (baş dönmesi, yorgunluk ve/veya mide bulantısı) azaltmaktır (bkz. Bölüm 4.4, Kan basıncı etkileri).

Mümkünse bu tıbbi ürün her gün yaklaşık olarak aynı saatte enjekte edilmelidir.

Tıbbi ürünün uygulamadan önce sulandırılmasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda vosoritidin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyonda VOXZOGO'nun ilgili kullanımı yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik
Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için uygulanan tıbbi ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Kan basıncı etkileri
Önemli kalp veya damar hastalığı olan hastalar ve antihipertansif tıbbi ürünler kullanan hastalar, pazarlama öncesi klinik çalışmalara dahil edilmemiştir.

Kan basıncında olası bir düşüş ve ilişkili semptomların (baş dönmesi, yorgunluk ve/veya mide bulantısı) riskini azaltmak için, hastalar enjeksiyon sırasında iyice hidrate edilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Sodyum
Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vitro sitokrom P450 (CYP) inhibisyonu ve indüksiyon çalışmaları ve *in vitro* taşıyıcı inhibisyonu çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar, tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında, vosoritidin insanlarda CYP veya taşıyıcı aracılı ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermiştir.

Başka hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Rekombinant bir insan proteini olduğundan vosoritid, ilaç-ilaç etkileşimleri için olası bir aday değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
VOXZOGO için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Önlem olarak hamilelik sırasında vosoritid kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda vosoritid kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır veya sınırlıdır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem olarak gebelik sırasında vosoritid kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi
Hayvanlardaki mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler vosoritidin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğanlara/bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez. Emzirme döneminde vosoritid kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Klinik dışı çalışmalarda erkek veya kadın fertilitesinde herhangi bir bozukluk gözlemlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VOXZOGO'nun araç, bisiklet ve makine kullanımı üzerinde orta derecede etkisi vardır. Vosoritid, genellikle hafif olmakla birlikte senkop, pre-senkop ve baş dönmesi gibi kan basıncında geçici düşüşlere neden olabilir ve ayrıca kan basıncının düşmesine ilişkin diğer belirti ve semptomlar, VOXZOGO ile advers reaksiyonlar olarak bildirilmiştir. Hastanın tedaviye yanıtı dikkate alınmalı ve uygunsa, enjeksiyondan sonra en az 60 dakika boyunca araç, bisiklet veya makine kullanmaması tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Vosoritide karşı en yaygın görülen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%85), kusma (%27) ve kan basıncında düşmedir (%13).

Advers reaksiyonların listesi

Vosoritid ile tedavi edilen hastalardaki advers reaksiyonlar aşağıda verilmiştir.

Advers reaksiyonlar aşağıda MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Senkop, pre-senkop, baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar
Çok yaygın: Hipotansiyon[a]

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Yaygın olmayan: Hipertrikoz

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: kusma
Yaygın: mide bulantısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu[b]

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar
Çok yaygın: Alkalen fosfataz artışı

[a.] Hipotansiyon hem asemptomatik hem de semptomatik advers reaksiyonları içerir.
[b.] Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde şişme, enjeksiyon bölgesinde ürtiker, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde morarma, enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, enjeksiyon bölgesinde kanama, enjeksiyon bölgesinde renk değişikliği ve enjeksiyon bölgesinde sertleşme tercihli terimleri içermektedir.

Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

Hipotansiyon
ACH çalışması 111-301'de, 5 yaşında ve 5 yaşından büyük, plasebo ile tedavi edilen hastaların %5'ine kıyasla vosoritid ile tedavi edilen hastaların %13'ü, geçici olan ve müdahale gerekmeden düzelen kan basıncında düşüş olayları bildirmiştir. Enjeksiyondan itibaren başlangıca kadar geçen medyan süre 31 (18-120) dakika olmuştur ve 31 (5-90) dakika içerisinde düzelmiştir. Bildirilen olaylar ağırlıklı olarak, 52 haftalık bir tedavi süresi boyunca dozlamanın ardından klinik vizitelerde yaşamsal belirtilerin sık sık izlendiği dönemlerde tanımlanmıştır. Hastaların %2'sinde baş dönmesi ve kusmayla birlikte semptomatik bir epizod görülmüştür.

Çalışma 111-206'da, plasebo alan 2 hastaya (%6) kıyasla vosoritid ile tedavi edilen 5 yaşından küçük 2 hastada (%5) kan basıncında düşme olayları meydana gelmiştir. İki yaştan büyük ila 5 yaşından küçük hastalarda, plasebo alan 1 hasta (%6) ile kıyasla vosoritid ile tedavi edilen 1 hastada (%5) kan basıncında düşme olayları bildirilmiştir. Altı aylık ila 2 yaşından küçük hastalarda, plasebo alan 1 hastaya (%13) kıyasla vosoritid ile tedavi edilen 0 hastada kan basıncında düşme olayları bildirilmiştir. Altı aylıktan küçük hastalarda, plasebo alan 0 hastaya kıyasla vosoritid ile tedavi edilen 1 hastada (%8) kan basıncında düşme olayları bildirilmiştir. Tüm olaylar geçici olup müdahale gerektirmeden düzelmiştir ve tedaviyi sınırlayıcı özellikte olmadığı rapor edilmiştir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
ACH çalışması 111-301'de, 5 yaşında ve 5 yaşından büyük, vosoritid ile tedavi edilen hastaların %85'ine kıyasla plasebo alan hastaların %82'sinde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ilacı alan ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yaşayan hastalarda, 52 haftalık bir süre boyunca medyan 7,5 olay bildiren plasebo alan hastalara kıyasla medyan 76 olay bildirilmiştir. En yaygın görülen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (vosoritid ile tedavi edilen hastaların en az %10'unda meydana gelen), enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (%73), enjeksiyon bölgesinde eritem (%68), enjeksiyon bölgesinde şişlik (%38) ve enjeksiyon bölgesinde ürtikerdi (%13). İki hastada Derece 2 (orta) görülen 5 olay haricinde, tüm enjeksiyon bölgesi reaksiyonları şiddet açısından Derece 1 (hafif) olduğu rapor edilmiştir. İki hastada bildirilen Derece 2 olaylar; enjeksiyon bölgesinde 2 ürtiker olayı ve enjeksiyon bölgesinde 1 vezikül olayı içermiştir.

Çalışma 111-206'da, 5 yaşından küçük hastalar, plasebo kullanan hastaların %53'üne kıyasla, vosoritid ile tedavi edilen hastaların %86'sında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirmiştir. Vosoritid alan ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yaşayan hastalar, 52 haftalık bir süre boyunca plasebo alan ve medyan 114 olay bildiren hastalara kıyasla, medyan 224 olay

bildirmiştir, bu olayların hepsi Derece 1 (hafif) şiddetinde olduğu rapor edilmiştir. İki yaştan büyük ila 5 yaşından küçük hastalarda, plasebo alan hastaların %44'üne kıyasla vosoritid ile tedavi edilen hastaların %84'ünde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir. Altı aylık ila 2 yaşından küçük hastalarda, plasebo alan hastaların %50'sine kıyasla vosoritid ile tedavi edilen hastaların %83'ünde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olayları bildirilmiştir. Altı aylıktan küçük hastalarda, plasebo alan hastaların %75'ne kıyasla vosoritid ile tedavi edilen hastaların %92'sinde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir.

Tüm yaş grupları boyunca enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının geçici olduğu tedavi sınırlayıcı özellikte olmadığı rapor edilmiştir.

İmmünojenisite
Vosoritid 15 mcg/kg/gün ile tedavi edilen ve 240 haftaya kadar anti-ilaç antikorlarının (ADA) varlığı açısından değerlendirilebilir 5 yaş ve üzeri akondroplazili 131 hastanın %35'inde ADA tespit edilmiştir. ADA gelişimi için en erken süre 85 gün olmuştur. Tüm ADA pozitif hastaların anti-vosoritid nötralize edici antikorlar açısından testleri negatif çıkmıştır. Aşırı duyarlılık advers reaksiyonlarının veya enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının sayısı, süresi veya şiddeti ve ADA pozitifliği veya ortalama ADA titresi arasında bir korelasyon bulunmamıştır. ADA pozitifliği veya ortalama ADA titresi ile 12. ayda yıllık büyüme hızı (AGV) veya boy Z puanında başlangıca göre değişiklik arasında bir ilişki bulunmamıştır. Tespit edilen serum ADA'nın vosoritid plazma PK ölçümleri üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

5 yaşın altındaki hastalarda, vosoritid ile tedavi edilen hastaların %19'u (8/43) ADA için pozitif test edilirken plasebo ile tedavi edilen hastaların tümü ADA için negatif test edilmiştir. ADA gelişimi için en erken süre 26. hafta olmuştur. ADA pozitif hastaların tümünün, tüm zaman noktalarında nötralize edici anti-ilaç antikorları (NAb) negatif test edilmiştir. ADA gelişiminin vosoritidin güvenliliği, etkililiği veya PK'si üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda vosoritid dozları 30 mcg/kg/gün'e kadar araştırılmıştır. İki hasta, en fazla 5 haftalık için önerilen günlük 15 mcg/kg/gün dozunun 3 katına kadar doz almıştır. Amaçlanandan daha yüksek dozla ilişkili hiçbir belirti, semptom veya advers reaksiyon gözlemlenmemiştir.

Hastanın alması gerekenden fazlasını alması durumunda sağlık uzmanına başvurması gerekmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalıklarının tedavisine yönelik ilaçlar, kemik yapısını ve mineralizasyonunu etkileyen diğer ilaçlar

ATC kodu: M05BX07

Etki mekanizması
Vosoritid, değiştirilmiş bir C tipi natriüretik peptiddir (CNP). Akondroplazili hastalarda, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3'teki (*FGFR3*) fonksiyon mutasyonunun kazanılması nedeniyle endokondral kemik büyümesi negatif olarak regüle edilir. Vosoritidin natriüretik peptid reseptör-B'ye (NPR-B) bağlanması, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) yolağındaki hücre dışı sinyal ile regüle edilen kinaz 1 ve 2'yi (ERK1/2) çabuk hızlanan fibrosarkom serin/treonin protein kinaz (RAF-1) düzeyinde inhibe ederek *FGFR3* aşağı akış sinyalini antagonize eder. Sonuç olarak vosoritid, CNP gibi, kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik ettiği için endokondral kemik büyümesinin pozitif bir regülatörü olarak görev yapar.

Farmakodinamik etkiler
İdrar siklik guanozin monofosfat (cGMP, NPR-B aktivitesi için bir biyobelirteç) konsantrasyonlarında ve serum kollajen tip X belirtecinde (CXM, endokondral ossifikasyon için bir biyobelirteç) başlangıca göre maruziyete bağlı (EAA ve C_{maks}) artışlar vosoritid tedavisi sırasında gözlemlenmiştir. İdrar cGMP konsantrasyonlarında doz öncesi başlangıca göre artış dozdan sonraki ilk dört saat içinde meydana gelmiştir. Medyan serum CXM konsantrasyonu, bu tıbbi ürünün günlük uygulamasının 29. gününde başlangıca göre artmıştır. Bu etki 24 aylık tedaviden sonra da sürmüştür. İdrar cGMP'si ile ölçülen vosoritid aktivitesi doygunluğa yakın iken, CXM tarafından gösterilen büyüme plakası aktivitesinde maksimum artış, günde bir kez subkütan olarak uygulanan 15 mcg/kg'lık dozda ulaşılmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik
FGFR3 mutasyonu doğrulanmış akondroplazili hastalarda vosoritidin etkililiği ve güvenliliği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 52 haftalık bir çalışmada (ACH 111-301 çalışması) değerlendirilmiştir. ACH 111-301 çalışmasında hastalar, vosoritid (n=60) veya plaseboya (n=61) randomize edilmiş ve günde bir kez subkütan olarak 15 mcg/kg vosoritid dozu uygulanmıştır. Randomizasyondan önce tüm hastalar, akondroplazili pediyatrik hastalar için en az 6 aylık bir süre boyunca, başlangıçta ayakta boy yüksekliği ve diğer tedavi öncesi büyüme değerlendirmelerinin toplandığı gözlemsel bir çalışmaya (ACH 111-901 çalışması) kaydolmuştur. Son 18 ay içinde boy uzatma ameliyatı geçirmiş olan veya çalışma döneminde boy uzatma ameliyatı geçirmeyi planlayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma, 52 haftalık plasebo kontrollü bir tedavi fazını ve ardından tüm hastaların vosoritid aldığı açık etiketli bir tedavi uzatma çalışmasını içermiştir. Birincil etkililik sonlanım noktasında, plaseboya kıyasla 52. Haftada AGV'de başlangıca göre değişiklik olmuştur.

Akondroplazili hastalar ayrıca açık etiketli, doz artırma çalışmasında ve uzun süreli uzatma çalışmasında (ACH 111-205 çalışması) 15 mcg/kg/gün vosoritid ile tedavi edilmiştir. Veriler, akondroplazinin doğal seyrini karakterize etmek için hastalarda yürütülen gözlemsel çalışmalardan toplanmıştır. Klinik çalışmalarla aynı yaş aralığında tedavi edilmemiş akondroplazili hastalardan alınan boy verileri, 5 yıla kadar vosoritid tedavisi sonrasında boy üzerindeki etkiyi değerlendirmek için geçmiş bir kontrol olarak kullanılmıştır.

Hasta demografik bilgileri ve başlangıç özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: ACH 111-301 çalışması ve ACH 111-205 çalışmasındaki hasta demografisi ve özellikleri

Parametre	ACH 111-301 çalışması		ACH 111-205 çalışması[b]
	Plasebo (N=61)	15 mcg/kg/gün VOXZOGO (N=60)	15 mcg/kg/gün VOXZOGO (N=10)
1. Günde yaş (yıl)			
Ortalama (SS)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min, maks	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
1. Günde yaş, n (%)[a]			
≥ 5 ila < 8 yaş	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40)
≥ 8 ila < 11 yaş	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50)
≥ 11 ila < 15 yaş	13 (21,3)	12 (20)	1 (10)
Tanner evresi b, n (%)[a]			
I	48 (78,7)	48 (80)	10 (100)
> I	13 (21,3)	12 (20)	
Cinsiyet, n (%)[a]			
Erkek	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40)
Kadın	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60)
Vücut ağırlığı (kg)			
Ortalama (SS)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Min, maks	11,6; 68,9	13,6; 53	18,2; 36,4

maks, maksimum; min, minimum; SS, standart sapma.

[a] Yüzdeler, tam analiz setindeki toplam hasta sayısı (her tedavi grubu için N) payda olarak kullanılarak hesaplanmıştır.

[b] Açık etiketli, doz artırma çalışmasında yalnızca 15 mcg/kg/gün alan ve uzun süreli uzatma ACH çalışması 111-205'de devam eden 35 hastadan 10'unun analizi.

ACH 111-301 çalışmasında, plaseboya kıyasla VOXZOGO 15 mcg/kg/gün ile tedavi edilen hastalarda AGV ve boy Z puanında başlangıca göre iyileşmeler gözlemlenmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Plasebo kontrollü klinik çalışmanın sonuçları

	Plasebo (N=61)			**Günlük VOXZOGO 15 mcg/kg (N=60[c])**			**VOXZOGO'ya karşı plasebo**
	Başlangıç	**52. Hafta**	**Değişiklik**	**Başlangıç**	**52. Hafta**	**Değişiklik**	**Değişikliklerdeki LS ortalama fark (%95 GA)**
Yıllık büyüme hızı (cm/yıl)							
Ortalama ± SS	4,06 ± 1,20	3,94 ± 1,07	-0,12 ± 1,74	4,26 ± 1,53	5,61 ± 1,05	1,35 ± 1,71	**1,57[a] (1,22; 1,93) (p = < 0,0001)[b]**
Boy Z-puanı							
Ortalama ± SS	-5,14 ± 1,07	-5,14 ± 1,09	0 ± 0,28	-5,13 ± 1,11	-4,89 ± 1,09	0,24 ± 0,32	**0,28[a] (0,17; 0,39) (p = < 0,0001)[b]**

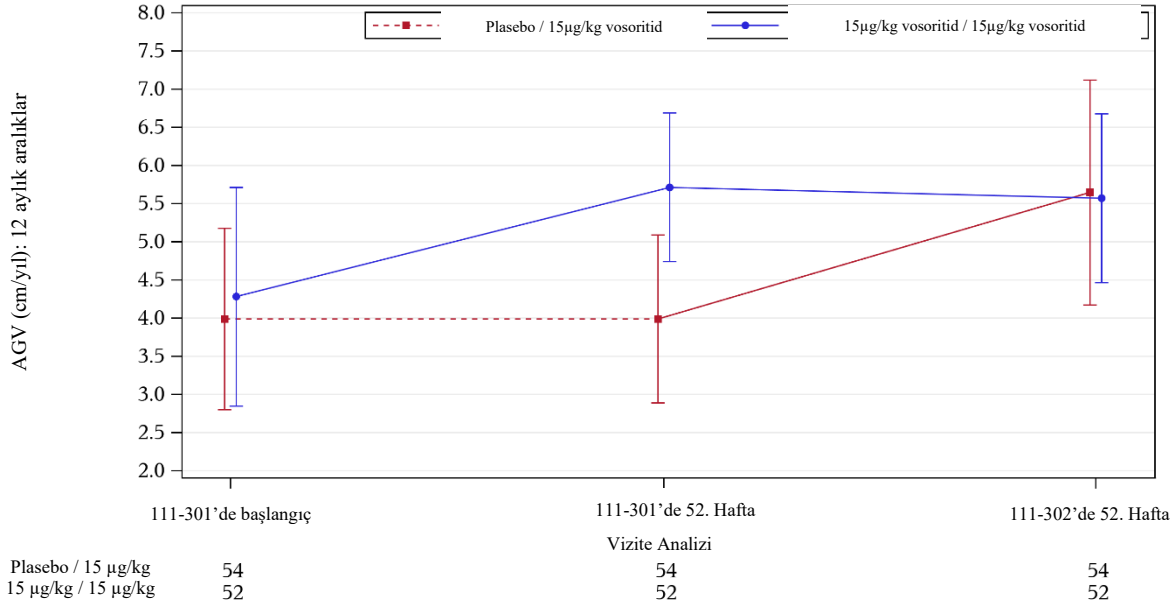
AGV: yıllık büyüme hızı; %95 GA: %95 güven aralığı; LS: en küçük kare; SS: standart sapma.
[a] Fark, 15 mcg/kg VOXZOGO eksi plasebodur.
[b] İki taraflı p değeri.
[c] VOXZOGO grubundaki iki hasta 52. Haftadan önce çalışmayı bırakmıştır. Bu 2 hastanın değerleri bu analiz için atanmıştır.
LS ortalaması, iki kol arasındaki temel farklara göre ayarlanan ANCOVA (kovaryans analizi) modelinden tahmin edilmiştir, kovaryans analizi.

VOXZOGO lehine AGV'de iyileşmenin faydası cinsiyet, yaş grubu, Tanner evresi, başlangıç boy Z-puanı ve başlangıç AGV dahil olmak üzere analiz edilen önceden tanımlanmış tüm alt gruplarda tutarlıydı. Tanner evre > I erkeklerden oluşan alt grupta, tedavi etkisine ilişkin nokta tahmini vosoritid lehine olmakla birlikte bu alt grupta yalnızca 8 hasta (vosoritid ve plasebo kollarında sırasıyla 3 ve 5 hasta) vardı.

Büyümede gözlemlenen artış hem omurgada hem de alt ekstremitede orantılı olarak meydana gelmiştir. Plaseboya kıyasla VOXZOGO tedavisinden sonra kemik mineral yoğunluğunda fark olmadığı rapor edilmiştir. Bu tıbbi ürünle tedavi sırasında kemik yaşındaki ortalama artış, kronolojik yaştaki ortalama artışla karşılaştırılabilir olup, kemik olgunlaşmasında herhangi bir hızlanma olmadığını göstermiştir.

Şekil 1, VOXZOGO'nun iki yıllık dönemde VOXZOGO tedavi grubundaki etkisini ve ayrıca açık etiketli uzatma çalışmasında 52 hafta boyunca günlük subkütan VOXZOGO enjeksiyonları aldıktan sonra plasebo kontrol grubundaki etkisini göstermektedir. AGV'deki iyileşmeler, devam eden VOXZOGO tedavisi sırasında herhangi bir taşiflaksi kanıtı olmaksızın korunmuştur.

Şekil 1: Zaman İçinde Ortalama (±SS) 12 Aylık AGV Aralığı



Şekil, uzatma çalışmasında 52. haftada boy değerlendirmesi yapılan, pivotal çalışmaya kayıtlı tüm hastaları içermektedir. Kesintisiz çizgiler, 15 ug/kg vosoritid ile tedaviyi temsil eder; kesikli çizgiler plaseboyu temsil eder. Başlangıç düzeyi, 111-301'de etkin çalışma ilacının (yani vosoritid) veya Plasebonun ilk dozundan önceki son değerlendirme olarak tanımlanır.

Başlangıç sonrası vizitelerdeki 12 Aylık AGV, önceki 12 aya göre elde edilir. Örneğin, 111-302 52. Haftada 12 Aylık AGV Aralığı = [(111-302 52. Hafta Vizitesinde Boy – 111 301 52. Hafta Vizitesinde Boy) / (111-302 52. Hafta Vizite Tarihi – 111-301 52. Hafta Vizite Tarihi)] x 365.25.

Açık etiketli uzatma çalışması
Uzun süreli uzatma çalışmasında (ACH 111-205 çalışması) 10 hasta, 5 yıla kadar sürekli olarak VOXZOGO 15 mcg/kg/gün dozuyla tedavi edilmiştir. AGV'deki ortalama (SS) iyileşme 60 ayda başlangıca kıyasla 1,34 (1,31) cm/yıl olduğu rapor edilmiştir.

VOXZOGO 15 mcg/kg/gün ile 5 yıllık tedaviden sonra boydaki artış, yaş ve cinsiyet uyumlu geçmiş kontrol ile karşılaştırılmıştır. Başlangıçtaki boy farklılıklarına göre ayarlanan 5 yıllık kesitsel karşılaştırmalı analiz, akondroplazili tedavi edilmemiş hastalar ile karşılaştırıldığında VOXZOGO lehine boyda istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama (%95 GA) farkı (9,08 [5,77, 12,38] cm; p=0,0002) olduğu rapor edilmiştir.

<u>5 yaşından küçük pediyatrik popülasyon</u>
Doz uygulamasının 1. gününde yaşları 4,4 ay ila 59,8 ay arasında olan toplam 75 hasta, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 52 haftalık bir çalışmaya dahil edilmiştir. Gözlemsel çalışmada randomizasyonda 6 ay ve üzeri yaştaki hastalar için en az 6 aylık başlangıç büyüme verileri ve randomizasyonda 6 aydan küçük hastalar için en az 3 aylık başlangıç verileri toplanmıştır. Toplam 64 hasta vosoritid tedavisi veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir ve 11 hasta açık etiketli tedavi almıştır. 52 haftada vosoritid ile tedavi edilen hastaların Boy Z-puanında plaseboya kıyasla +0,30 SDS (%95 GA 0,07; 0,54) iyileşme görülmüştür.

Yaşları 24 aydan büyük ila 60 aydan küçük olan 9 çocuk, 3 yıl boyunca vosoritid ile tedavi edilmiştir ve yaş ve cinsiyet açışından eşleştirilen tedavi almayan akondroplazili hastalardan oluşan geçmiş kontrol ile karşılaştırıldığında, Boy Z-puanında + 1,22 SDS (%95 GA 0,78; 1,66) iyileşme ve boyda 5,73 cm LS ortalama fark (%95 GA 3,54; 7,93) görülmüştür.

Yaşları 6 aydan büyük ile 24 aydan küçük olan 11 çocuk, 2 yıl boyunca vosoritid ile tedavi edilmiştir ve yaş ve cinsiyet açışından eşleştirilen tedavi almayan akondroplazili hastalardan oluşan geçmiş kontrol ile karşılaştırıldığında, Boy Z-puanında + 0,79 SDS (%95 GA 0,29; 1,28) iyileşme ve boyda 2,69 cm LS ortalama fark (%95 GA 1; 4,38) görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Vosoritid değiştirilmiş bir rekombinant insan CNP'sidir. 39 amino asitli peptid analoğu, insan CNP53 sekansının 37 C terminal amino asitlerini artı nötr endopeptidaz (NEP) bozunmasına karşı direnci taşımak için ilave 2 amino asit (Pro Gly) eklenmesi içerir, böylece endojen CNP'ye kıyasla daha uzun yarılanma ömrü elde edilir.

Vosoritidin farmakokinetiği, 52 hafta boyunca günde bir kez 15 mcg/kg subkütan vosoritid enjeksiyonu alan, akondroplazili, 5 ila 18 yaşları arasındaki toplam 58 hastada değerlendirilmiştir. 2 yaş ila 5 yaşından küçük 15 hastada vosoritidin farmakokinetik maruziyeti daha büyük çocuklar ile karşılaştırılabilir olduğu rapor edilmiştir.

Günde bir kez 30 mcg/kg alan 6 ay ila 2 yaşından küçük 8 hastada, vosoritidin farmakokinetik maruziyeti, günde bir kez 15 mcg/kg alan daha büyük (2 yaşından büyük) çocuklardan %65 ila %70 daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Günde bir kez 30 mcg/kg alan yaşları 6 aydan küçük olan 9 hastada, vosoritidin farmakokinetik maruziyeti, günde bir kez 15 mcg/kg alan daha büyük (2 yaşından büyük) çocuklardan %57 ila %105 daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Emilim:
Vosoritid, 15 dakikalık medyan T_{maks} ile emilmiştir. 52 haftalık tedaviden sonra gözlemlenen ortalama (± SS) pik konsantrasyonu (C_{maks}) ve sıfırdan ölçülebilir son konsantrasyon zamanına (EAA_{0-t}) kadar konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan, sırasıyla 5800 (±3680) ve 290000 (±235000) pg-dak/mL olduğu rapor edilmiştir. Vosoritidin biyoyararlanımı klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Dağılım:
52 haftalık tedaviden sonra ortalama (± SS) görünen dağılım hacmi 2910 (± 1660) mL/kg olduğu rapor edilmiştir.

Biyotransformasyon:
Vosoritid metabolizmasının katabolik yolaklar yoluyla gerçekleşmesi ve küçük peptid fragmentlerine ve amino asitlere parçalanması beklenmektedir.

Eliminasyon:
52 haftalık tedaviden sonra ortalama (± SS) görünür klirens 79,4 (53) mL/dak/kg idi. Ortalama (± SS) yarılanma ömrü 27,9 (9,9) dakika olduğu rapor edilmiştir.

Görünür klirensteki hastalar arası değişkenlik (varyasyon katsayısı) %33,6 olduğu rapor edilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Plazma maruziyetindeki (EAA ve C_{maks}) doza bağlı artış, 2,5 (önerilen dozun 0,17 katı) ila 30 µg/kg/gün (onaylanan dozun iki katı) arasındaki doz aralığında dozla orantılı olandan daha fazla olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaş (0,9 -16 yaş), cinsiyet, ırk veya etnik kökene bağlı olarak vosoritid farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Vücut ağırlığı:
Vücut ağırlığı, vosoritid klirensi veya dağılım hacmi için tek önemli ortak değişkendir. Akondroplazili hastalarda (9 ila 74,5 kg) vücut ağırlığının artmasıyla birlikte vosoritidin görünür klirensi ve dağılım hacmi de artmıştır. Önerilen pozolojide (bkz. Bölüm 4.2) bu sapma dikkate alınır ve tüm ağırlık aralıklarında benzer düzeyde maruziyet sağlamak için "standart doz" olan 15 mcg/kg'ın üzerinde (10 ila 16 kg vücut ağırlığı arasındaki hastalarda) veya altında (vücut ağırlığı 44 kg'ın üzerinde olanlarda) dozların kullanılması önerilir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar:
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda vosoritidin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Eliminasyon mekanizmasına dayanarak, böbrek veya karaciğer yetmezliğinin vosoritidin farmakokinetiğini değiştirmesi beklenmemektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

İlaç etkileşim çalışmaları
İn vitro sitokrom P450 (CYP) inhibisyonu ve indüksiyon çalışmaları, vosoritidin klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 veya 3A4/5'i inhibe etmediğini veya CYP 1A2, 2B6 veya 3A4/5'i indüklemediğini göstermiştir. *İn vitro* etkileşim çalışmaları, ayrıca klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda ilaç taşıyıcıları OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp ve BSEP ile etkileşim potansiyelinin klinik olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda gözlemlenmemiştir ancak hayvanlarda klinik maruziyet seviyelerine benzer maruziyet seviyelerinde görülmüş ve klinik kullanımla muhtemel ilgisi bulunmaktaydı.

Çoklu çalışmalar boyunca sağlıklı maymunlarda doza bağlı olarak 28 ila 300 mcg/kg dozlarında kan basıncında geçici düşüşler ve kalp atış hızında artışlar gözlemlenmiştir. Pik etkileri tipik olarak dozdan sonraki ilk saat içinde gözlemlenmiş ve genellikle asemptomatik olduğu rapor edilmiştir. Daha yüksek dozlarda vosoritid alan bazı maymunlarda, kısa süreli sternal/lateral uzanma veya hipoaktivite nöbetleri gözlemlenmiştir. Bu etkiler kan basıncının düşmesiyle ilişkili olabilir.

Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında normal hayvanlarda vücut duruşu, kemik şekli, hareketlilik ve kemik gücü üzerinde advers etkiler gözlemlenmiştir. Maymunlarda, 44 hafta boyunca subkütan enjeksiyon yoluyla günlük olarak uygulandığında,

vosoritid için NOAEL 25 mcg/kg'dır (ortalama C_{maks} değeri 1170 pg/mL; 20 kg'lık bir insanda önerilen insan dozuna yaklaşık olarak eşdeğerdir).

Karsinojenisite / mutajenisite
Vosoritid ile karsinojenisite ve genotoksisite çalışmaları yapılmamıştır. Etki mekanizmasına göre vosoritidin tümör oluşturması beklenmemektedir.

Fertilitenin bozulması
Erkek ve dişi sıçanlarda 540 mcg/kg/gün'e kadar doz seviyelerinde yapılan bir doğurganlık ve üreme çalışmasında, vosoritidin çiftleşme performansı, doğurganlık veya yavru özellikleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Üreme ve gelişimsel toksisite
Vosoritid, üreme performansı, in utero veya doğurganlığı araştırmak için sıçanlarda ve tavşanlarda ölçülen gelişim parametreleri veya doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmalarında embriyo-fetal gelişim üzerindeki etkilerle ilişkilendirilmemiştir.

Sıçanların anne sütünde vosoritid tespit edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz
Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat dihidrat
Trehaloz dihidrat
D-mannitol
L-Metionin
Polisorbat 80

Çözücü
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle bu tıbbi ürün karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü

Açılmamış flakon
36 ay

Sulandırılmış çözelti
Kimyasal ve fiziksel stabilitesi 25°C'de 3 saat süreyle kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, sulandırma yöntemi mikrobiyal kontaminasyon riskini ortadan kaldırmıyorsa, çözelti hemen kullanılmalıdır.

VOXZOGO hemen kullanılmazsa, sulandırıldıktan sonraki 3 saat içinde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız. Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

VOXZOGO, 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında 90 güne kadar tek bir süre boyunca saklanabilir, ancak son kullanma tarihi geçmemelidir. VOXZOGO'yu oda sıcaklığında sakladıktan sonra buzdolabına koymayınız.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz
Kauçuk tıpası (bromobutil) ve mor geçme kapağı olan 2 mL'lik flakon (cam).

Çözücü
0,7 mL enjeksiyonluk su içeren, piston (bromobütil) ve luer kilit sistemli uç kapağı ve kurcalanmaya karşı koruma sağlayan kapatması olan kullanıma hazır enjektör (cam).

Her bir karton kutu içeriği:
- 10 adet VOXZOGO flakonu
- 10 adet kullanıma hazır enjeksiyonluk su enjektörü
- 10 adet ayrı tek kullanımlık iğne (23 gauge, sulandırma için)
- 10 adet ayrı tek kullanımlık enjektör (30 gauge, sulandırma için)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

<u>Subkütan enjeksiyon için VOXZOGO'nun hazırlanması</u>

- Doğru VOXZOGO yitiliği ve doğru kullanıma hazır çözücü enjektörü (sulandırma hacmi), hastanın vücut ağırlığına göre doğrulanmalıdır (bkz. Tablo 1).
- Başlamadan önce gerekli tüm yardımcı malzemeler yerinde olmalıdır.
  - Alkollü mendiller
  - Gazlı bez veya bandajlar
  - Kesici/delici atık madde kabı
- VOXZOGO flakonu ve kullanıma hazır enjektör içindeki çözücü (enjeksiyonluk su), VOXZOGO'yu sulandırmadan önce buzdolabından çıkarılmalı ve oda sıcaklığına gelmesi için bekletilmelidir.
- Çözücü iğnesi kullanıma hazır enjektördeki (enjeksiyonluk su) çözücüye takılmalıdır.
- Çözücü hacminin tamamı flakonun içine enjekte edilmelidir.
- Flakondaki çözücü, beyaz toz tamamen çözünene kadar yavaşça döndürülmelidir. Flakon çalkalanmamalıdır.
- Sulandırılmış çözeltinin dozaj hacmi, tek kullanımlık flakondan yavaşça enjektöre çekilmelidir.
- Bu tıbbi ürün sulandırıldığında berrak, renksiz ila sarı renk arası bir sıvıdır. Çözeltinin rengi soluksa, bulanıksa ya da parçacıklar mevcutsa kullanılmamalıdır.

- Sulandırıldıktan sonra VOXZOGO, flakon içinde 25°C'ye kadar oda sıcaklığında maksimum 3 saat tutulabilir. Tıbbi ürün koruyucu madde içermez.
- Uygulama için gerekli doz hacmi, birlikte verilen uygulama enjektörü kullanılarak flakondan çekilmelidir (bkz. Tablo 1).
- Her bir flakon ve kullanıma hazır enjektör yalnızca tek kullanımlıktır.
- Yalnızca sağlanan uygulama enjektörü kullanılmalıdır.

İmha
Tüm iğneler ve enjektörler kesici/delici alet atık kutusuna atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BioMarin İlaç ve Ticaret Ltd. Şti.
Kavacık / Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2026/132

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.03.2026
Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ