

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrVOXZOGO®

Vosoritide pour injection

Peptide 39 natriurétique de type C humain recombinant modifié (CNP-39)

Poudre lyophilisée en flacon à usage unique pour reconstitution

Par voie sous-cutanée

0,4 mg/flacon, 0,56 mg/flacon et 1,2 mg/flacon

Médicaments pour le traitement des maladies osseuses

Code ATC : M05BX07

VOXZOGO® (vosoritide pour injection), est indiqué pour :

- augmenter la croissance linéaire chez les patients atteints d'achondroplasie âgés de 4 mois et plus dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un test génétique approprié.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur VOXZOGO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada [sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments](#).

BioMarin International limitée
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, Irlande

Date d'approbation :
2026-01-21

Distributeur :
BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.
Toronto, ON
M5H 0B4 Canada

Numéro de contrôle : 290788

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune modification importante n'a été apportée récemment à la monographie.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1 Indications.....	5
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie	5
2 Contre-indications	5
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 Surdose	8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	8

7	Mises en garde et précautions	10
	Appareil cardiovasculaire	10
	Conduite et utilisation de machines.....	10
	Surveillance et examens de laboratoire.....	10
	Santé reproductive	10
7.1	Populations particulières	10
7.1.1	Grossesse	10
7.1.2	Allaitement.....	11
7.1.3	Enfants et adolescents.....	11
7.1.4	Personnes âgées	11
7.1.5	Insuffisance rénale	11
8	Effets indésirables.....	11
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	12
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	14
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	15
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	15
9	Interactions médicamenteuses	15
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	15
10	Pharmacologie clinique	16
10.1	Mode d'action	16
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique	16
10.4	Immunogénicité	17
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	18
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	19
13	Renseignements pharmaceutiques	19
14	Études cliniques.....	19

14.1 Études cliniques par indication	19
Achondroplasie	19
15 Microbiologie	22
16 Toxicologie non clinique.....	22
Renseignements destinés aux patient·e·s.....	25
Mode d'emploi.....	30
Mode d'emploi.....	40

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

VOXZOGO® (vosoritide pour injection) est indiqué pour augmenter la croissance linéaire chez les patients atteints d'achondroplasie âgés de 4 mois et plus dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un test génétique approprié.

Cette indication est approuvée sur la base d'une amélioration de la vitesse de croissance annualisée. L'approbation continue pour cette indication peut être subordonnée à la vérification et à la description des bénéfices cliniques dans une ou plusieurs études de confirmation.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (4 mois à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de VOXZOGO dans la population pédiatrique atteinte d'achondroplasie âgée de 4 mois et plus ont été démontrées. Compte tenu des données actuelles, aucune recommandation posologique ne peut être fournie pour les patients âgés de moins de 4 mois à l'heure actuelle (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#), [10.2 Pharmacodynamie](#), [10.3 Pharmacocinétique](#), et [14 Études cliniques](#)).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Ce produit n'est pas destiné à être utilisé chez les patients gériatriques.

2 Contre-indications

VOXZOGO est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Veuillez confirmer la présence de la mutation *FGFR3* au moyen d'un test validé avant de commencer le traitement par le médicament VOXZOGO.

Le traitement par VOXZOGO doit être initié et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans la gestion des troubles de la croissance ou des dysplasies squelettiques. Afin de réduire le risque d'une diminution de la pression artérielle et des symptômes associés (étourdissements, fatigue et/ou nausées), les patients doivent être bien nourris et hydratés avant le moment de l'injection. Il est recommandé aux patients de manger une légère collation et de boire une quantité suffisante de liquide (p. ex. de l'eau, du lait, du jus, du lait infantile, etc.) dans les 60 minutes qui précèdent l'administration de VOXZOGO.

Les aidants devraient être formés par un professionnel de la santé sur la préparation et l'injection sous-cutanée de VOXZOGO avant d'administrer le médicament (voir [Mode d'emploi](#)). La formation devrait également comprendre la manière de reconnaître et de gérer les signes et les symptômes liés à la baisse de la pression artérielle en cas d'épisode symptomatique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

VOXZOGO est administré sous forme d'injection sous-cutanée quotidienne. La dose recommandée de VOXZOGO est basée sur le poids corporel réel du patient (voir le tableau 1).

VOXZOGO doit être reconstitué avant l'utilisation (voir [4.3 Reconstitution](#)). Si possible, ce médicament doit être injecté à peu près à la même heure tous les jours.

Le volume de VOXZOGO à administrer (volume d'injection) est basé sur le poids du patient et sur la concentration de la reconstitution de VOXZOGO (0,8 mg/mL ou 2 mg/mL) (voir le tableau 1).

Tableau 1 – Volumes des prises unique par poids corporel

Poids corporel (kg) ^a	Dose (mg)	Vosoritide 0,4 mg Diluant (eau pour préparations injectables) : 0,5 mL Concentration : 0,8 mg/mL		Vosoritide 0,56 mg Diluant (eau pour préparations injectables) : 0,7 mL Concentration : 0,8 mg/mL		Vosoritide 1,2 mg Diluant (eau pour préparations injectables) : 0,6 mL Concentration : 2 mg/mL	
		mL	Unités	mL	Unités	mL	Unités
		Volume quotidien à injecter ^b					
		mL	Unités	mL	Unités	mL	Unités
5	0,16 mg	0,20 mL	20 U				
6-7	0,20 mg	0,25 mL	25 U				
8-11	0,24 mg	0,30 mL	30 U				
12-16	0,28 mg			0,35 mL	35 U		
17-21	0,32 mg			0,40 mL	40 U		
22-32	0,40 mg			0,50 mL	50 U		
33-43	0,50 mg					0,25 mL	25 U
44-59	0,60 mg					0,30 mL	30 U
60-89	0,70 mg					0,35 mL	35 U
≥ 90	0,80 mg					0,40 mL	40 U

^a Les poids corporels intermédiaires qui se situent dans ces plages de poids doivent être arrondis au nombre entier le plus proche.

^b La trousse de VOXZOGO comprend des seringues graduées en mL.

Durée du traitement

Le traitement par VOXZOGO doit être arrêté dès qu'il est confirmé qu'aucune croissance n'est encore possible, ce qui est indiqué par une vitesse de croissance inférieure à 1,5 cm/an et la soudure des épiphyses.

Surveillance de la croissance

Les patients doivent être surveillés et examinés régulièrement tous les 3 à 6 mois afin de contrôler leur poids, leur croissance et leur développement physique.

Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité du vosoritide chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été évaluées. Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients dont la fonction rénale est légèrement atteinte (c.-à-d. DFG \geq 60 mL/min/1,73 m²). Les données sont insuffisantes pour les patients dont l'atteinte de la fonction rénale est modérée à sévère (c.-à-d. DFG < 60 mL/min/1,73 m²), donc il convient de faire preuve de jugement clinique avant d'envisager un traitement chez cette population (voir [7.1.5 Insuffisance rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.3 Reconstitution

Tableau 2 – Reconstitution

Volume du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume maximum à prélever	Concentration par mL
0,4 mg	0,5 mL	0,3 mL	0,8 mg/mL
0,56 mg	0,7 mL	0,5 mL	0,8 mg/mL
1,2 mg	0,6 mL	0,4 mL	2 mg/mL

Instructions pour la reconstitution

- Sélectionner la bonne concentration de VOXZOGO (avec la seringue préremplie de diluant) en fonction du poids corporel réel du patient (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Retirer le flacon de VOXZOGO et la seringue préremplie de diluant (eau stérile pour préparations injectables) du réfrigérateur et les laisser revenir à température ambiante avant de reconstituer VOXZOGO.
- Fixer l'aiguille du diluant fournie avec le matériel divers à la seringue préremplie de diluant (eau stérile pour préparations injectables).
- Injecter la totalité du volume de la seringue préremplie de diluant dans le flacon.
- Remuer délicatement le diluant dans le flacon jusqu'à ce que la poudre blanche soit complètement dissoute. Ne pas secouer.
- Les produits médicamenteux parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de déceler la présence de particules et d'une décoloration avant l'administration, si la solution et le contenant le permettent. Une fois reconstitué, VOXZOGO est un liquide limpide, incolore à jaune. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée ou trouble ou si des particules sont visibles.
- Après reconstitution, VOXZOGO peut être conservé dans le flacon à température ambiante entre 20 et 25 °C pendant un maximum de 3 heures (voir [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#)).
- Pour l'administration, extraire du flacon le volume nécessaire pour la dose à l'aide de la seringue d'administration fournie (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Jeter toute portion inutilisée. Ne pas rassembler les portions inutilisées des flacons. Ne pas administrer plus d'une dose à partir d'un flacon.

VOXZOGO ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

4.4 Administration

Voir le document de mode d'emploi pour des instructions détaillées et illustrées.

- S'assurer que les patients ont suffisamment mangé et bu avant l'administration de VOXZOGO (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).
- Extraire lentement le volume de solution VOXZOGO reconstituée à administrer du flacon à usage unique dans une seringue.
- Alternier les sites d'injection sous-cutanée.

Les sites d'injection recommandés pour VOXZOGO sont les suivants : la face avant du milieu des cuisses, la partie inférieure de l'abdomen, à l'exception d'une zone de 5 cm autour du nombril, la partie supérieure des fesses ou l'arrière du haut des bras. Ne pas utiliser la même zone d'injection deux jours d'affilée. Ne pas injecter VOXZOGO dans des zones rouges, gonflées ou sensibles.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de VOXZOGO a été oubliée, elle peut être administrée dans les 12 heures de l'heure prévue d'administration. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue d'administration de la dose, sauter la dose manquée et administrer la dose quotidienne suivante selon l'horaire habituel.

5 Surdose

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

Si une dose supérieure à celle prescrite est injectée, le patient doit communiquer avec son professionnel de la santé et être étroitement surveillé.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Poudre et diluant pour solution injectable <u>Poudre lyophilisée :</u> 0,4 mg par flacon 0,56 mg par flacon 1,2 mg par flacon <u>Concentrations des reconstitutions :</u> 0,4 mg/0,5 mL par flacon (0,8 mg/mL) 0,56 mg/0,7 mL par flacon (0,8 mg/mL) 1,2 mg/0,6 mL par flacon (2 mg/mL)	Poudre : acide citrique monohydraté, mannitol, méthionine, polysorbate 80, citrate de sodium dihydraté, tréhalose dihydraté Diluant : eau pour préparations injectables

Description

VOXZOGO est fourni en tant que flacon à usage unique avec une seringue préremplie contenant de l'eau stérile pour préparations injectables à utiliser comme diluant. Ne contient pas de conservateur.

Chaque boîte contient :

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

Toutes les concentrations de VOXZOGO sont fournies dans un flacon de 2 mL (en verre) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyl). L'eau stérile pour préparations injectables fournie comme diluant se présente dans une seringue préremplie (en verre) munie d'un piston (bromobutyl) et d'un capuchon d'aiguille avec raccord Luer Lock et sceau d'inviolabilité.

Les flacons de VOXZOGO sont munis d'un capuchon amovible dont la couleur varie selon la concentration : 0,4 mg (blanc), 0,56 mg (magenta) ou 1,2 mg (gris).

7 Mises en garde et précautions

Appareil cardiovasculaire

Effets sur la pression artérielle

Des baisses transitoires de la pression artérielle ont été observées dans les études cliniques de VOXZOGO. Les patients souffrant de problèmes cardiaques ou vasculaires importants et les patients prenant des médicaments antihypertenseurs ont été exclus des essais cliniques de VOXZOGO.

Pour réduire le risque d'une éventuelle diminution de la pression artérielle et d'apparition des symptômes associés (étourdissements, fatigue et/ou nausées), les patients doivent être bien hydratés et avoir mangé suffisamment au moment de l'injection.

Conduite et utilisation de machines

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

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut s'assurer que les patients ne présentent pas une déficience sévère en 25-hydroxyvitamine D sérique (< 12 ng/mL ou < 30 nmol/L) avant d'instaurer un traitement par VOXZOGO et suivre régulièrement ce paramètre pendant le traitement.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Il n'y a aucune donnée sur l'effet de VOXZOGO sur la fertilité chez l'être humain.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de VOXZOGO chez la femme enceinte pour informer sur le risque associé au médicament de malformations congénitales importantes, de fausse couche ou d'effets nocifs pour la mère ou le fœtus. Les études effectuées sur la reproduction animale n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs sur le fœtus lorsque des rates et des lapines gravides ont reçu du vosoritide par voie sous-cutanée durant la gestation. Le vosoritide était détectable dans le pool de plasma fœtal au jour gestationnel (JG) 18 et 20 dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez le rat et chez le lapin, respectivement, et dans le plasma de la progéniture dans une étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez le rat au jour postnatal (JPN) 1. Les concentrations dans le plasma fœtal et néonatal étaient inférieures à 1 % de la concentration plasmatique maternelle C_{max} au JG 17 chez le rat et au JG 19 chez le lapin (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser VOXZOGO pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du vosoritide dans le lait jusqu'à la dernière observation le jour d'allaitement (JA) 14 (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Le vosoritide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (4 mois à < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VOXZOGO pour augmenter la croissance linéaire chez le patient pédiatrique atteint d'achondroplasie et dont les épiphyses ne sont pas soudées sont soutenues par des études menées chez des patients âgés de 4 mois à 15 ans. L'utilisation de VOXZOGO pour cette indication est soutenue par des données probantes provenant d'une étude contrôlée de 121 patients pédiatriques âgés de 5 à 15 ans atteints d'achondroplasie, complétées par des données pharmacocinétiques de patients âgés de 4,5 mois à 15 ans et des données supplémentaires d'efficacité et d'innocuité chez des patients âgés de 4,4 mois à 5 ans. Les données sur l'efficacité et l'innocuité chez les nourrissons de moins de 4 mois sont limitées.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Ce produit n'est pas destiné à être utilisé chez les patients gériatriques.

7.1.5 Insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité du vosoritide chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été évaluées.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité de VOXZOGO a été établi à partir de 239 patients atteints d'achondroplasie âgés de 1,2 mois à 16 ans et ayant reçu une dose quelconque de vosoritide dans le cadre de sept études interventionnelles de phases II et III. La durée médiane du traitement était de 32,69 mois. Dans la population regroupée de l'étude sur l'innocuité, les réactions indésirables les plus fréquentes ($\geq 10\%$) rapportées dans les essais cliniques de VOXZOGO, y compris les anomalies de laboratoire, étaient les réactions au site d'injection (50,6 %), l'augmentation de la phosphatase alcaline (31,0 %), les vomissements (30,1 %), l'éruption cutanée (22,6 %), l'infection virale (18,0 %), l'arthralgie (17,2 %), la douleur auriculaire (17,2 %), l'hypotension (14,6 %), la diarrhée (14,6 %), les étourdissements (10,0 %) et la grippe (9,6 %). La majorité des événements dans les études cliniques de phases II ou III étaient de grade 1 (léger) ou de grade 2 (modéré) en matière de gravité. Seulement 12,1 % des participants ont subi des événements de grade ≥ 3 .

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 13,8 % des patients traités avec VOXZOGO. Les événements indésirables graves rapportés chez plus d'un participant étaient le syndrome d'apnée du sommeil (1,7 %), la compression de la moelle cervicale (1,3 %), la déformation du genou (1,3 %), la sténose rachidienne (0,8 %), l'hypertrophie des végétations adénoïdes (0,8 %) et la syringomyélie (0,8 %). Parmi ces événements indésirables graves, un cas de déformation du genou (genu valgum) a

été considéré comme lié au vosoritide par le chercheur. Un événement indésirable fatal a été rapporté chez un patient, et attribuable à un arrêt respiratoire fatal, a été déterminé comme non attribuable au traitement de l'étude.

Trois (1,3 %) participants ont interrompu le traitement par VOXZOGO en raison d'événements non-graves de taux accru de transaminases, de syndrome de Wolff-Parkinson-White et d'anxiété lors d'une intervention.

Au total, 35,6 % des participants ont éprouvé des effets indésirables menant à l'omission de doses. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) causant l'interruption du traitement étaient la fièvre (10,0 %), les vomissements (9,2 %), la gastroentérite (5,4 %) et l'infection virale (5,0 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

L'innocuité de VOXZOGO chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans et plus atteints d'achondroplasie a été évaluée dans un essai de 52 semaines, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo comprenant 121 patients (étude ACH 111-301). Les patients étaient âgés de 5,1 à 14,9 ans, avec une moyenne de 8,7 ans. Les patients ont reçu soit VOXZOGO à une concentration de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, soit un placebo administré par voie sous-cutanée une fois par jour.

Le tableau 4 présente les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par VOXZOGO dans le cadre de l'étude ACH 111-301.

Tableau 4 – Effets indésirables du médicament signalés dans ≥ 5 % des patients traités par VOXZOGO dans l'étude ACH 111-301

Classification par système et organe / Terme privilégié	Placebo N = 61 n (%)	Vosoritide (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) N = 60 n (%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Douleur auriculaire	3 (5 %)	6 (10 %)
Affections gastro-intestinales		
Vomissement	12 (20 %)	16 (27 %)
Diarrhée	2 (3 %)	6 (10 %)
Nausée	4 (7 %)	3 (5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Érythème au site d'injection	42 (69 %)	45 (75 %)
Enflure au site d'injection ^a	19 (31 %)	37 (62 %)
Urticaire au site d'injection ^b	6 (10 %)	20 (33 %)
Fatigue ^c	0 (0 %)	4 (7 %)

Classification par système et organe / Terme privilégié	Placebo N = 61 n (%)	Vosoritide (15 µg/kg/jour) N = 60 n (%)
Affections du système immunitaire		
Allergie saisonnière	1 (2 %)	4 (7 %)
Infections et infestations		
Grippe	3 (5 %)	6 (10 %)
Gastroentérite virale	1 (2 %)	4 (7 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	4 (7 %)	9 (15 %)
Affections du système nerveux		
Étourdissements ^d	2 (3 %)	6 (10 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Sécheresse cutanée	0 (0 %)	3 (5 %)
Affections vasculaires		
Hypotension ^e	3 (5 %)	8 (13 %)

^a Comprend les termes privilégiés : gonflement au site d'injection, induration au site d'injection, masse au site d'injection et inflammation au site d'injection.

^b Comprend les termes privilégiés : urticaire au site d'injection et éruption au site d'injection

^c Comprend les termes privilégiés : fatigue, léthargie, malaise

^d Comprend les termes privilégiés : étourdissements, présyncope, étourdissements liés à une intervention, vertige

^e L'hypotension inclut des effets indésirables asymptomatiques et symptomatiques.

Innocuité chez les patients âgés de 4 mois à 5 ans (étude ACH 111-206)

L'innocuité de VOXZOGO chez les patients pédiatriques de 5 ans et moins atteints d'achondroplasie a été évaluée dans un essai de 52 semaines, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo (étude ACH 111-206). Dans cette étude, 64 patients âgés de 4,4 mois à 5 ans ont été randomisés pour recevoir soit une dose quotidienne de vosoritide à une exposition similaire à celle caractérisée comme étant sécuritaire et efficace chez les enfants atteints d'achondroplasie âgés de 5 ans et plus, soit un placebo. Onze patients additionnels ont reçu un traitement en ouvert dans le cadre de cette étude. Les patients ont reçu une concentration de médicament de 30 µg/kg alors qu'ils avaient moins de 2 ans. La dose quotidienne pour les patients a été ajustée à 15 µg/kg lorsqu'ils ont atteint l'âge de 2 ans. Les effets indésirables les plus fréquents (> 15 %) signalés chez les patients pédiatriques âgés de moins de 5 ans étaient les réactions au site d'injection (86 %), l'éruption cutanée (33 %) et l'infection virale (19 %).

Discussion d'effets indésirables sélectionnés

Hypotension

Dans l'étude ACH 111-301 menée auprès de patients âgés de ≥ 5 ans, 13 % des patients traités par vosoritide ont présenté des événements de diminution de la pression artérielle, par rapport à 5 % des patients traités avec un placebo. Ces événements étaient transitoires et se sont résolus sans intervention. Le temps médian (plage) d'apparition des effets après l'injection était de 31 (18 à 120)

minutes, avec une résolution dans les 31 (5 à 90) minutes. Les événements rapportés ont été identifiés principalement durant les périodes de surveillance fréquente des signes vitaux lors des visites cliniques après l'administration sur une période de traitement de 52 semaines. Une proportion de 2 % des patients traités par VOXZOGO ont eu un épisode symptomatique de diminution de la pression artérielle, accompagné d'étourdissements et de vomissements, par rapport à 0 % des patients dans le groupe placebo.

Dans l'étude ACH 111-206, des événements de diminution de la pression artérielle sont survenus chez 2 patients (5 %) âgés de moins de 5 ans traités par vosoritide, par rapport à 2 patients (6 %) sous placebo. Tous les événements étaient transitoires, se sont résolus sans intervention et n'ont pas limité le traitement.

Réactions au site d'injection

Dans l'étude ACH 111-301, chez les patients âgés de 5 ans et plus, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 85 % des patients traités par vosoritide et chez 82 % des patients sous placebo. Les patients recevant le vosoritide ont rapporté une médiane de 76 événements sur une période de 52 semaines, par rapport à une médiane de 7,5 événements chez les patients sous placebo. La plupart des réactions au site d'injection étaient de grade 1 (léger) en matière de sévérité, à l'exception de 5 événements chez deux patients, qui étaient de grade 2 (modéré). Le temps médian avant l'apparition après l'injection était de 5 minutes (de 0 à 12 heures), avec une durée médiane de 35 minutes.

Dans l'étude ACH 111-206, chez des patients âgés de moins de 5 ans, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 86 % des patients traités par vosoritide, par rapport à 53 % des patients sous placebo. Parmi les participants traités par vosoritide, les réactions au site d'injection ont été plus fréquemment rapportées chez les patients de moins de 6 mois (92 %), par rapport à ceux de 6 mois à moins de 2 ans (83 %), ou de plus de 2 ans à moins de 5 ans (84 %). Les patients recevant le traitement par vosoritide qui ont présenté des réactions au site d'injection ont rapporté une médiane de 224 événements, par rapport aux patients sous placebo, qui ont rapporté une médiane de 114 événements sur une période de 52 semaines, tous les événements ayant été de grade 1 (gravité légère) et transitoires, et n'ayant pas limité le traitement. La durée médiane des événements était de 52 minutes.

Les symptômes les plus fréquents au site d'injection (fréquence ≥ 15 %) rapportés chez les patients traités par vosoritide étaient l'érythème au site d'injection (46 %), l'enflure au site d'injection (38 %) et l'urticaire au site d'injection (18 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables rapportés chez moins de 5 % des patients traités par VOXZOGO dans le cadre des essais cliniques comprenaient les suivants :

Affections vasculaires : Syncope (1 patient; 0,4 %).

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Paramètre	Étude ACH 111-206				Étude ACH 111-301			
	Placebo		Vosoritide		Placebo		Vosoritide	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Biochimie, n (%)								
PAL augmentée	5 (16)	1 (3)	9 (21)	1 (2)	4 (7)	0	10 (17)	0

La phosphatase alcaline (PAL) est une enzyme associée à la formation osseuse, produite principalement par les ostéoblastes au sein des plaques épiphysaires et des os minéralisés. Des augmentations de la PAL ont été observées chez les patients traités par VOXZOGO et sont cohérentes avec son effet pharmacologique sur la formation et la croissance osseuses.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de VOXZOGO après son approbation. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement sur la base d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec exactitude ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Hypertrichose (comprend les termes privilégiés : pousse anormale des cheveux ou des poils et hypertrichose).

9 Interactions médicamenteuses

9.4 Interactions médicament-médicament

Des études in vitro sur l'inhibition et l'induction du cytochrome P450 (CYP) ont indiqué que le vosoritide n'inhibait pas les CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5, ni n'induisait les CYP 1A2, 2B6 ou 3A4/5 à des concentrations cliniquement pertinentes. *Des études d'interaction in vitro* ont également indiqué que le potentiel d'interaction avec les transporteurs de médicaments OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, MATE2-K, BCRP, P-gp et BSEP est faible à des concentrations cliniquement pertinentes.

Aucune étude clinique évaluant le potentiel d'interaction médicament-médicament du vosoritide n'a été réalisée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux examens de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Le traitement par VOXZOGO chez les patients pédiatriques atteints d'achondroplasie a entraîné une augmentation des concentrations urinaires de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) par rapport à l'inclusion avant administration, et ce, dans les quatre heures suivant l'administration, avec un pic à 2 heures après l'administration. L'administration quotidienne de ce médicament a également entraîné une augmentation des taux sériques du marqueur du collagène de type X (CXM) par rapport à l'inclusion, et cet effet s'est maintenu au-delà de 24 mois.

Chez les patients âgés de 4,5 mois à 13 ans lors de l'administration initiale, les analyses de la relation exposition-réponse ont montré que l'activité du vosoritide mesurée par le cGMP urinaire était proche de la saturation à la dose de 15 mcg/kg (patients de plus de 2 ans) ou de 30 mcg/kg (patients de moins de 2 ans) une fois par jour, et que l'augmentation maximale de l'activité des plaques épiphysaires indiquée par le CXM était atteinte à cette dose.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du vosoritide a été évaluée chez 58 patients au total, âgés de 5 à 13 ans, atteints d'achondroplasie et qui ont reçu des injections sous-cutanées de vosoritide à raison de 15 µg/kg une fois par jour pendant 52 semaines. Les expositions pharmacocinétiques du vosoritide chez 19 patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans étaient comparables à celles de la population pédiatrique plus âgée.

Chez 11 patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans, recevant 30 µg/kg une fois par jour, l'exposition pharmacocinétique au vosoritide était de 10 % à 400 % plus élevée que chez les enfants plus âgés (> 2 ans) recevant 15 µg/kg une fois par jour. Chez 12 patients âgés de moins de 6 mois recevant 30 µg/kg une fois par jour, l'exposition pharmacocinétique au vosoritide était de -13 % à 265 % plus élevée que chez les enfants plus âgés (> 2 ans) recevant 15 µg/kg une fois par jour.

Les sous-sections ci-dessous présentent les données pharmacocinétiques de la population âgée de 5 à 13 ans décrite ci-dessus.

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

La clairance apparente moyenne (\pm ÉT) sur 52 semaines de traitement était de 79,4 (53,0) à 104 (98,8) mL/min/kg. La demi-vie moyenne (\pm ÉT) était de 21,0 (4,7) à 27,9 (9,9) minutes.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du vosoritide n'a été observée en fonction de l'âge (de 0,4 à 15 ans).
- **Sexe** : Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du vosoritide n'a été observée en fonction du sexe.
- **Origine ethnique** : Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du vosoritide n'a été observée en fonction de la race ou de l'origine ethnique.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de VOXZOGO n'a pas été établi et reste inconnu.
- **Insuffisance rénale** : L'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de VOXZOGO n'a pas été établi et reste inconnu. Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une légère atteinte de la fonction rénale (c.-à-d. DFG \geq 60 mL/min/1,73 m²). Les données sont insuffisantes pour les patients souffrant d'une atteinte de la fonction rénale modérée à sévère. (c.-à-d. DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- **Obésité** : Le poids corporel est la seule covariable significative pour la clairance ou le volume de distribution du vosoritide. La clairance et le volume de distribution apparents du vosoritide ont augmenté parallèlement avec le poids corporel chez les patients atteints d'achondroplasie (5,2 à 74,5 kg) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité d'anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés chez 35 % des 131 patients (46/131) âgés de 5 ans et plus atteints d'achondroplasie traités par vosoritide à raison de 15 µg/kg/jour et chez la présence d'AAM a pu être évaluée pendant une période allant jusqu'à 240 semaines. Le délai le plus court avant le développement d'AAM était de 85 jours. Tous les patients positifs aux AAM étaient négatifs pour la détection d'anticorps neutralisants anti-vosoritide. Aucune corrélation n'a été établie entre le nombre, la durée ou la sévérité des effets indésirables d'hypersensibilité ou des réactions au site d'injection et la positivité aux AAM ou le titre moyen d'AAM. Aucun lien n'a été établi entre la positivité aux AAM ou le titre moyen d'AAM et la variation par rapport à la valeur initiale de la vitesse de croissance annuelle ou le Z score de la taille au 12e mois. Les AAM sériques détectés n'ont eu aucune incidence sur la pharmacocinétique plasmatique du vosoritide.

Chez les patients de moins de 5 ans, 19 % (8/43) des patients traités par vosoritide étaient positifs aux AAM et tous les patients traités par placebo étaient négatifs aux AAM. Le délai le plus court avant le développement d'AAM était de 26 semaines. Tous les patients positifs aux AAM étaient négatifs aux anticorps neutralisants à tous les moments d'évaluation. Il n'y a eu aucune incidence du développement d'AAM sur l'innocuité, l'efficacité ou la pharmacocinétique du vosoritide jusqu'au 12e mois de traitement.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Température

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

VOXZOGO peut être conservé à température ambiante sous 30 °C pendant une seule période de 90 jours maximum, sans dépasser la date de péremption. Ne pas remettre VOXZOGO au réfrigérateur s'il a été conservé à température ambiante.

Produit reconstitué : la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C. S'il n'est pas utilisé immédiatement, VOXZOGO doit être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution (voir [4.3 Reconstitution](#)).

Lumière

Conserver dans l'emballage d'origine qui protège de la lumière.

Autres

Garder dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

Mise au rebut

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

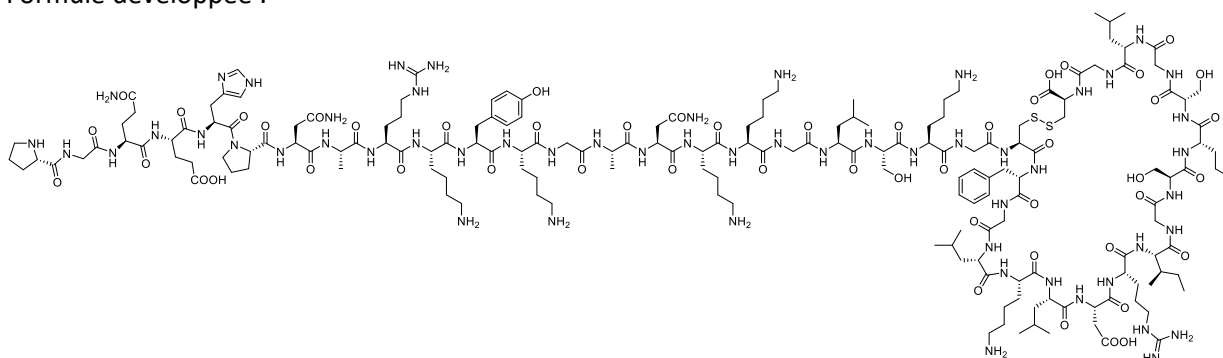
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : vosoritide

Nom chimique : peptide 39 natriurétique de type C humain recombinant modifié (CNP-39)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{176}H_{290}N_{56}O_{51}S_3$ (4 100 daltons)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le vosoritide est un analogue peptidique à 39 acides aminés qui comprend les 37 acides aminés C-terminaux de la séquence CNP53 humaine, plus 2 acides aminés (Pro Gly) sur l'extrémité N-terminale pour favoriser la résistance à la dégradation par les endopeptidases neutres (EPN), ce qui prolonge la demi-vie par rapport au CNP endogène.

Caractéristiques du produit :

Le vosoritide est produit par expression de la protéine de fusion TAF-vosoritide dans des cellules d'*Escherichia coli* recombinantes. Le procédé de fabrication comprend la fermentation et la récupération des corps d'inclusion, le clivage du TAF-vosoritide pour obtenir le peptide, la purification et la formulation du vosoritide.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Achondroplasie

Conception de l'essai clinique et caractéristiques démographiques de l'étude :

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l’achondroplasie

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude ACH 111-301	Phase III Randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	15 µg/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 52 semaines	121	8,7 ans (5,1 – 14,9)	64 H/ 57 F
Étude ACH 111-206	Phase II Randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, multicentrique	Cohorte 1 (24 à < 60 mois) : 15 µg/kg/jour par voie sous-cutanée Cohorte 2 (6 à < 24 mois) : 15 µg/kg/jour et 30 µg/kg/jour par voie sous-cutanée Cohorte 3 (0 à < 6 mois) : 30 µg/kg/jour par voie sous-cutanée Période de traitement de 52 semaines	64	2,2 ans (0,4 – 5,0)	30 H/ 34 F

Tableau 6 – Caractéristiques démographiques et à l’inclusion des patients dans les essais cliniques sur l’achondroplasie

Paramètre	Étude ACH 111-301		Étude ACH 111-206	
	Placebo (N = 61)	VOXZOGO (N = 60)	Placebo (N = 32)	VOXZOGO (N = 32)
Âge au jour 1 (années)				
Moyenne (ÉT)	9,1 (2,5)	8,4 (2,4)	2,3 (1,6)	2,0 (1,4)
Min, Max	5,1, 14,9	5,1, 13,1	0,4, 5,0	0,4, 4,6
Stade de Tanner, n (%)^a				
I	48 (78,7)	48 (80,0)	32 (100,0)	32 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	0 (0)	0 (0)
Sexe, n (%)^a				
Homme	33 (54,1)	31 (51,7)	13 (40,6)	17 (53,1)
Femme	28 (45,9)	29 (48,3)	19 (59,4)	15 (46,9)
Taille (cm)				
Moyenne (ET)	102,94 (10,98)	100,20 (11,90)	70,84 (10,88)	70,90 (10,42)
Min, Max	79,9, 129,3	80,1, 136,8	54,6, 94,5	54,7, 89,3
Poids (kg)				
Moyenne (ET)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	10,55 (4,31)	10,20 (3,83)
Min, Max	11,6, 68,9	13,6, 53,0	5,2, 24,9	5,2, 19,1

Max = maximum; Min = minimum; ÉT = écart-type.

^a Les pourcentages ont été calculés en utilisant le nombre total de patients dans l’ensemble complet de l’analyse (N pour chaque groupe de traitement) comme dénominateur.

Population pédiatrique âgée de plus de 5 ans

L'efficacité et l'innocuité du vosoritide chez les patients atteints d'achondroplasie et dont le gain de mutation FGFR3 est confirmé ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 52 semaines (étude ACH 111-301).

Dans l'étude ACH 111-301, les patients ont été randomisés pour recevoir soit le vosoritide (n = 60), soit un placebo (n = 61). La posologie de vosoritide était de 15 µg/kg administrée par injection sous-cutanée une fois par jour. Avant la randomisation, tous les patients ont été inclus dans une étude observationnelle (étude ACH 111-901) d'une durée d'au moins 6 mois menée auprès de patients pédiatriques atteints d'achondroplasie et, au cours de laquelle, leur taille debout, leur Z score de poids, leur Z score d'indice de masse corporelle (IMC) et leur rapport entre le haut et le bas du corps ont été enregistrés. Les patients ayant subi une chirurgie d'allongement des membres au cours des 18 mois précédents ou qui prévoient subir une telle chirurgie pendant la période de l'étude ont été exclus. L'étude comprenait une phase de traitement contrôlée par placebo de 52 semaines, suivie d'une étude ouverte de prolongation du traitement durant laquelle tous les patients ont reçu du vosoritide (étude ACH 111-302). Le critère d'efficacité principal était la variation de la vitesse de croissance annuelle à la 52e semaine par rapport au placebo. Le critère d'évaluation secondaire principal était la variation du Z score de la taille par rapport à l'inclusion à la 52e semaine. Les résultats en matière d'efficacité sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 – Résultats de l'essai clinique contrôlé par placebo (étude ACH 111-301)

	Placebo (N = 61)			VOXZOGO 15 µg/kg par jour (N = 60)			VOXZOGO par rapport au placebo
	Valeur de référence ^a	Semaine 52	Changement	Valeur de référence ^a	Semaine 52	Changement	Différence moyenne des MC ^b (IC à 95 %)
Vitesse de croissance annualisée (cm/an)							
Moyenne	4,06	3,94	-0,12	4,26	5,61	1,35	1,57
± ÉT	± 1,20	± 1,07	± 1,74	± 1,53	± 1,05	± 1,71	(1,22, 1,93) (p < 0,0001)^c
Z score de la taille							
Moyenne	-5,14	-5,14	0,00	-5,13	-4,89	0,24	0,28
± ÉT	± 1,07	± 1,09	± 0,28	± 1,11	± 1,09	± 0,32	(0,17, 0,39) (p < 0,0001)^c

VCA, vitesse de croissance annualisée; IC à 95 %, intervalle de confiance à 95 %; MC, moindres carrés; Max, maximum; Min, minimum; ÉT, écart-type.

^a La valeur de référence de la vitesse de croissance annualisée a été calculée à partir des données de taille recueillies dans le cadre d'une étude observationnelle préliminaire menée auprès de patients pédiatriques atteints d'achondroplasie (étude ACH 111-901). Les patients comptaient au moins 6 mois de données sur leur taille avant leur participation à l'étude ACH 111-301.

^b Les moyennes des MC ont été estimées à partir d'un modèle ANCOVA (analyse de covariance). Le modèle a été ajusté pour tenir compte des covariables, notamment l'âge initial, la vitesse de croissance annualisée initiale, le Z score initial de la taille et la strate de répartition aléatoire définie par le sexe et le stade de Tanner.

^c Valeur p bilatérale. Le taux d'erreur de type I côté famille global a été contrôlé au niveau de signification de 0,05 à l'aide d'une procédure de comparaisons multiples en trois étapes avec contrôle séquentiel pour tester la vitesse de croissance annualisée, le Z score de la taille et le rapport entre la partie supérieure et la partie inférieure du corps.

À la semaine 52, l'augmentation de croissance observée était proportionnelle pour la colonne vertébrale ainsi que pour les membres inférieurs.

Population pédiatrique âgée de moins de 5 ans

Au total, 64 patients âgés de 4,4 à 59,8 mois ont été randomisés dans le cadre d'une étude de phase II, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 52 semaines (étude ACH 111-206). L'étude a regroupé les patients en trois cohortes : de 0 à moins de 6 mois, de 6 mois à moins de 24 mois et de 24 à 60 mois. Les données de croissance de référence ont été obtenues pendant au moins 6 mois chez les patients âgés de 6 mois et plus et pendant au moins 3 mois chez ceux âgés de moins de 6 mois. Le paramètre d'efficacité principal était la variation du Z score de la taille entre le début de l'étude et la 52e semaine.

À 52 semaines, la variation estimée par rapport à la valeur initiale du Z score de taille était de +0,25 ÉT (IC à 95 % : -0,02, 0,53).

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Dans une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 26 semaines chez le rat, des mâles et des femelles âgés de 35 à 39 semaines ont reçu du vosoritide à des doses de 50, de 150 ou de 500 mcg/kg par injection sous-cutanée, suivie d'une période de récupération de 4 semaines. Aucun décès lié au vosoritide n'a été signalé au cours de l'étude. Des cas de torsion de la queue, d'altération de la démarche et de valgus ont été signalés chez les animaux recevant 150 mcg/kg ou plus. Ces résultats ont été associés à une augmentation de l'épaisseur des plaques épiphysaires osseuses et/ou à une dysplasie minime à modérée des plaques épiphysaires qui a persisté jusqu'à la fin de la période de récupération. La numération de spermatozoïdes a été considérablement réduite chez les animaux recevant 150 mcg/kg/jour ou plus, et ce, jusqu'à la fin de la période de récupération. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 50 mcg/kg, et équivalente à une exposition systémique 0,9 fois celle observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain de 30 mcg/kg, basée sur l'ASC_{0-t}.

Dans une étude de 26 semaines sur l'administration répétée de doses à des rats nouveau-nés âgés de 7 jours, les animaux ont reçu 10, 30 ou 90 mcg/kg/jour jusqu'au 188e jour postnatal, suivi d'une période de récupération de 6 semaines. Une altération marquée des membres postérieurs/pattes arrière et de la démarche, qui s'est traduite par une diminution de la fonctionnalité dans la série d'observations fonctionnelles et les tests de natation et de labyrinthe, a été observée chez les animaux recevant 30 mcg/kg/jour ou plus. Les modifications osseuses étaient associées à une augmentation de la radiotransparence et à des modifications nettes au niveau de la physe distale et de la métaphyse de plusieurs os longs, corrélées à des lésions prolifératives et dégénératives et à d'autres modifications histologiques. Le taux sans effet indésirable observé était de 10 mcg/kg/jour, équivalent à une exposition systémique 0,02 fois celle de l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain

(30 mcg/kg) basée sur l'ASC_{0-t}.

Dans le cadre d'études à doses répétées menées chez des singes cynomolgus, des animaux âgés de 2 à 3 ans (juvéniles) ont reçu 20, 90 ou 300 mcg/kg/jour pendant une période pouvant aller jusqu'à 26 semaines, tandis que des animaux âgés de 4 à 5 ans (sexuellement matures) ont reçu 25, 75 ou 250 mcg/kg/jour pendant 44 semaines. Les signes cliniques indésirables comprenaient une réduction de l'utilisation de la hanche entraînant une diminution de la mobilité et de l'amplitude de mouvement des membres postérieurs, principalement chez les mâles recevant 300 mcg/kg/jour dans l'étude de 26 semaines, qui ont persisté jusqu'à la fin de la période de récupération. Les changements étaient corrélés à des observations histopathologiques partiellement réversibles, notamment une augmentation de l'épaisseur des zones prolifératives et hypertrophiques/calcififiées du cartilage de croissance et de l'os spongieux primaire dans le fémur. Au cours de l'étude de 44 semaines, une utilisation limitée des hanches et une diminution de l'amplitude des mouvements des pattes arrière ont été observées chez les mâles à une dose de 75 mcg/kg/jour ou plus, tandis qu'un glissement des épiphyses supérieures et une augmentation de la fréquence cardiaque ont été observés chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses élevées. Une hypoactivité et un décubitus transitoire ont été observés après l'administration de doses élevées aux animaux. Chez la plupart des animaux, la gravité des résultats cliniques au niveau des membres postérieurs a augmenté depuis la date d'apparition. Les taux sans effet indésirable observé pour les études de 26 et 44 semaines étaient de 90 mcg/kg/jour et 25 mcg/kg/jour, respectivement, équivalant à des expositions systémiques 0,73 fois et 0,1 fois celles de l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (30 mcg/kg/jour) basées sur l'ASC_{0-t}.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique du vosoritide.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été effectuée pour évaluer le potentiel cancérogène du vosoritide.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude sur la fertilité chez le rat, les femelles ont reçu 90, 270 ou 540 mcg/kg de vosoritide par injection sous-cutanée quotidienne pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au 7e jour de gestation (JG 7). Les mâles ont reçu 90, 270 ou 540 mcg/kg par injection sous-cutanée quotidienne pendant 28 jours avant l'accouplement avec les femelles traitées et jusqu'au 52e jour de l'étude. Une réduction du nombre et de la densité des spermatozoïdes testiculaires ainsi qu'une diminution du poids des vésicules séminales ont été observées chez les mâles de tous les groupes de dose. Cependant, les indices de fertilité n'ont été touchés ni chez les mâles ni chez les femelles, même à la dose la plus élevée, équivalente à 4,5 fois celle de la dose maximale recommandée chez l'humain (30 mcg/kg) basée sur l'ASC_{0-t}.

Aucun effet indésirable sur le développement n'a été signalé dans une étude sur le développement embryonnaire et fœtal menée chez des lapines blanches nouvelle-zélandaises gravides, auxquelles on a administré 45, 135 ou 240 mcg/kg/jour de vosoritide par injection sous-cutanée pendant la gestation, du 7e au 20e jour, ni chez des rates gravides ayant reçu 90, 270 ou 540 mcg/kg/jour de vosoritide du 6e au 18e jour. Le vosoritide a été détecté chez les fœtus de rates et de lapines gravides à des concentrations inférieures à environ 1 % des concentrations plasmatiques maternelles. Le taux sans effet indésirable observé pour la toxicité sur le développement dans ces études était de 540 mcg/kg/jour, soit plus de 8 fois supérieur à la dose clinique de 15 mcg/kg lorsqu'elle est ajustée en fonction de la surface corporelle chez un patient de 23 kg.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, des animaux gravides ont reçu 90, 270 ou 540 mcg/kg/jour de vosoritide par injection sous-cutanée pendant la gestation, du 6e jour de gestation (JG) au 20e jour de lactation (JL). Aucun effet indésirable sur l'accouchement naturel ou la viabilité de la portée n'a été observé jusqu'à la phase de sevrage, et le développement et la capacité reproductive de la génération F1 n'ont pas subi d'incidence négative à la dose maternelle la plus élevée. Le taux sans effet indésirable observé était de 540 mcg/kg/jour, soit plus de 8 fois supérieure à la dose clinique de 15 mcg/kg lorsqu'elle est ajustée en fonction de la surface corporelle chez un patient de 23 kg. L'évaluation du lait maternel à partir du 14e jour de lactation a montré un transfert du vosoritide dans le lait pouvant atteindre 5 % des concentrations plasmatiques moyennes correspondantes. Le vosoritide a été détecté chez les nouveau-nés des femelles du groupe ayant reçu une dose élevée au jour postnatal 1.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rVOXZOGO[®]

Vosoritide pour injection

Ces renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **VOXZOGO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces enseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **VOXZOGO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert VOXZOGO :

Pour l'indication/les indications ci-dessous, VOXZOGO a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- VOXZOGO (vosoritide pour injection) est indiqué pour augmenter la croissance linéaire chez les patients atteints d'achondroplasie âgés de 4 mois et plus dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un test génétique approprié.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne VOXZOGO :

Les personnes atteintes d'achondroplasie ont généralement une mutation génétique qui rend une protéine appelée FGFR3 hyperactive. Cette protéine limite la croissance osseuse. VOXZOGO contient du vosoritide, qui bloque l'effet de la FGFR3 et aide les os à se développer plus normalement.

Les ingrédients de VOXZOGO sont :

Ingrédient médicinal : vosoritide

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, mannitol, méthionine, polysorbate 80,

citrate de sodium dihydraté, tréhalose dihydraté.

VOXZOGO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre et diluant pour injection

- Capuchon amovible blanc : 0,4 milligramme (mg)/0,5 millilitre (mL) par flacon
- Capuchon amovible magenta : 0,56 mg/0,7 mL par flacon
- Capuchon amovible gris : 1,2 mg/0,6 mL par flacon

N'utilisez pas VOXZOGO dans les cas suivants :

Vous ou votre enfant êtes allergique (hypersensible) au vosoritide ou à l'un des autres composants de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser VOXZOGO, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- êtes atteint d'une maladie cardiaque grave ou de problèmes de pression artérielle.
- prenez ou avez récemment pris des médicaments qui abaissent la pression artérielle.
- êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. On ignore si VOXZOGO peut nuire au fœtus.
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ignore si VOXZOGO passe dans le lait maternel. Un professionnel de la santé peut offrir des conseils sur la meilleure façon de nourrir un bébé si le parent qui allaite prend VOXZOGO.
- souffrez d'une déficience grave en vitamine D.

Autres mises en garde :

VOXZOGO peut réduire la pression artérielle. Par conséquent, vous ou votre enfant pouvez ressentir des étourdissements, de la fatigue ou des nausées. La pression artérielle revient généralement à la normale dans les 90 minutes suivant l'injection de VOXZOGO. Si ces effets se produisent et sont graves, dites-le à votre médecin.

Boire beaucoup de liquides au moment de l'injection peut réduire le risque de ces effets. Il est recommandé aux patients de manger une légère collation et de boire un verre de liquide (p. ex. de l'eau, du lait, du jus ou du lait maternisé) environ 30 minutes avant l'injection.

Si le patient ressent les effets secondaires liés à une pression artérielle basse, il ne doit pas conduire, ni faire du vélo ou de l'activité physique, ni utiliser de machines pendant environ une heure après avoir reçu l'injection ou jusqu'à ce qu'il se sente mieux.

Votre médecin vérifiera si vous ou votre enfant avez un faible taux de vitamine D avant le traitement par VOXZOGO et continuera d'évaluer la présence de faible taux de vitamine D tout au long du traitement. Votre médecin peut exiger que la déficience en vitamine D soit traitée avant d'instaurer un traitement par VOXZOGO.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous ou votre enfant prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine alternative.

Comment utiliser VOXZOGO :

- Consultez le **mode d'emploi** détaillé qui accompagne ce feuillet de renseignements pour le patient, afin d'obtenir des instructions sur la manière correcte de conserver, de préparer et d'administrer les injections de VOXZOGO à la maison.
- Un aidant doit administrer l'injection de VOXZOGO aux jeunes enfants. Ne pas administrer VOXZOGO à vous-même ou à votre enfant avant d'avoir reçu une formation adéquate de la part d'un professionnel de la santé sur la manière de préparer et d'injecter VOXZOGO.
- VOXZOGO est administré sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée). Injectez VOXZOGO une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour.
- Les patients devraient prendre une collation légère et boire une quantité suffisante de liquide (p. ex. de l'eau, du lait, du jus ou du lait maternisé) environ 1 heure avant l'injection. Cela peut réduire les effets secondaires comme les étourdissements, la fatigue ou les nausées (malaise).
- Il est recommandé d'effectuer l'injection à un endroit différent chaque jour et de ne pas utiliser le même site deux jours de suite. N'injectez pas ce médicament dans les grains de beauté, les cicatrices, les taches de naissance ou les zones où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose appropriée en fonction de votre poids ou de celui de votre enfant. Le médecin vous indiquera la quantité de solution à administrer. Si vous avez des doutes, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Le tableau 1 indique la dose quotidienne de VOXZOGO (volume) à injecter, en fonction du poids corporel réel du patient.

Tableau 1 : Volumes de dose unique par poids corporel en mL

Poids corporel (kg) ^a	Dose (mg)	VOXZOGO 0,4 mg	VOXZOGO 0,56 mg	VOXZOGO 1,2 mg
		Diluant (eau pour préparations injectables) : 0,5 mL Concentration : 0,8 mg/mL	Diluant (eau pour préparations injectables) : 0,7 mL Concentration : 0,8 mg/mL	Diluant (eau pour préparations injectables) : 0,6 mL Concentration : 2 mg/mL
Volume d'injection quotidien (mL)				
5	0,16 mg	0,20 mL		
6-7	0,20 mg	0,25 mL		
8-11	0,24 mg	0,30 mL		
12-16	0,28 mg		0,35 mL	
17-21	0,32 mg		0,40 mL	
22-32	0,40 mg		0,50 mL	
33-43	0,50 mg			0,25 mL
44-59	0,60 mg			0,30 mL
60-89	0,70 mg			0,35 mL
≥ 90	0,80 mg			0,40 mL

^a Les poids corporels qui se situent dans ces plages de poids doivent être arrondis au nombre entier le plus proche.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VOXZOGO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez une dose, l'injection doit tout de même être administrée si elle peut être effectuée dans les 12 heures suivant l'heure prévue. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure prévue de l'administration, n'injectez pas la dose oubliée. Attendez jusqu'au lendemain et prenez la dose habituelle à l'heure habituelle.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de VOXZOGO :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VOXZOGO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Très fréquents : peuvent survenir chez plus d'une personne sur dix

- Pression artérielle basse (étourdissements, fatigue ou malaise peu après une injection)
- Réactions au site d'injection : rougeur, démangeaisons, inflammation, gonflement, bleus, éruption cutanée, éruption urticarienne, douleur
- Taux élevés de phosphatase alcaline sanguine (indiqués par des tests sanguins)
- Vomissement
- Rougeur, gonflement ou douleur de la peau (éruption cutanée)
- Symptômes ressemblants à ceux de la grippe (fièvre, frissons, toux, maux de tête, douleurs musculaires et fatigue)
- Douleur articulaire
- Douleur à l'oreille
- Diarrhée
- Étourdissements, faiblesse ou malaise

Fréquents : peuvent survenir chez une personne sur dix

- Virus gastro-intestinaux
- Allergie saisonnière
- Nausée
- Fatigue
- Sécheresse cutanée

Peu fréquent : peut survenir chez une personne sur cent

- Évanouissement

Fréquence inconnue :

- Pousse anormale des cheveux ou des poils

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Garder ce médicament **hors de la portée et de la vue des enfants**.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption.
- Conserver le flacon de VOXZOGO et la seringue préremplie de diluant au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). **Ne pas congeler**. Conserver dans l'emballage d'origine qui protège de la lumière.
- VOXZOGO peut être conservé (avant le mélange) à température ambiante (inférieure à 30 °C) pendant 90 jours maximum. **Ne pas** remettre VOXZOGO au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante. Jeter VOXZOGO s'il n'est pas utilisé dans les 90 jours suivant l'entreposage à température ambiante.
- Écrire sur l'emballage la date à laquelle vous avez commencé à conserver VOXZOGO à température ambiante.
- Utiliser VOXZOGO dès qu'il a été préparé en solution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, VOXZOGO doit être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution. Ne pas utiliser ce médicament si la solution injectable est trouble ou contient des particules.

Pour en savoir plus sur VOXZOGO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant www.biomarin.ca ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-983-4587.

Le présent feuillet a été rédigé par BioMarin International Limited.

Date d'approbation : 2026-01-21

Mode d'emploi

VOXZOGO (vosoritide pour injection)

Usage unique

Mode d'emploi de la seringue graduée en millilitres (mL)

Veillez lire ce mode d'emploi avant d'utiliser VOXZOGO et lors de chaque renouvellement de prescription. Il pourrait contenir de nouveaux renseignements. Avant d'utiliser VOXZOGO pour la première fois, assurez-vous que votre professionnel de la santé vous montre comment l'utiliser correctement. Contactez un professionnel de la santé si vous avez des questions.

Information importante à connaître avant d'injecter VOXZOGO

- **Lavez-vous les mains** à l'eau et au savon.
- **Ne laissez pas** tomber VOXZOGO et ne posez pas les articles ouverts sur des surfaces qui ne sont pas propres.
- VOXZOGO est disponible en plusieurs teneurs. **Assurez-vous que la teneur correspond à celle qui vous a été prescrite. N'ouvrez pas** l'emballage avant d'être prêt à utiliser le produit.
- Sortez le flacon de VOXZOGO et la seringue préremplie de diluant du réfrigérateur et laissez-les atteindre la température ambiante avant de les mélanger.
- **Inspectez le flacon et les fournitures à la recherche de tout signe de détérioration ou de contamination. Ne les utilisez pas** s'ils sont détériorés ou contaminés.
- **Vérifiez la date de péremption.** La date de péremption est indiquée sur la boîte, le flacon et la seringue préremplie de diluant. N'utilisez pas le produit si la date de péremption est dépassée.
- **Votre enfant doit prendre un repas léger et boire une quantité suffisante de liquide (eau, lait, jus ou préparation lactée pour nourrisson) dans l'heure qui précède l'injection.**
- **VOXZOGO doit être administré à peu près à la même heure chaque jour.**
- Ne mélangez pas VOXZOGO à d'autres médicaments.
- **Utilisez VOXZOGO immédiatement après l'avoir mélangé. N'utilisez pas** le mélange de VOXZOGO s'il est resté à température ambiante pendant plus de 3 heures. Mettez-le au rebut (jetez-le) dans un conteneur pour objets pointus et tranchants. Pour en savoir plus, **consultez** l'étape 19 et la section « **Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO** ».
- **Ne réutilisez aucune des fournitures. Après l'injection, mettez au rebut (jetez) le flacon usagé même s'il reste une quantité de VOXZOGO.** Pour en savoir plus, **consultez** l'étape 19 et la section « **Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO** ».

Comment conserver VOXZOGO

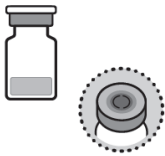
- Conservez le flacon de VOXZOGO et la seringue préremplie de diluant au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C.
- Vous pouvez conserver VOXZOGO (avant le mélange) à température ambiante (inférieure à 30 °C) pendant 90 jours maximum. Écrivez sur l'emballage la date à laquelle vous avez commencé à conserver VOXZOGO à température ambiante afin de pouvoir respecter le délai de 90 jours. **Ne remettez pas VOXZOGO au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.** Jetez VOXZOGO s'il n'a pas été utilisé dans un délai de 90 jours à température ambiante.
- **Ne congelez pas** VOXZOGO.
- Conservez VOXZOGO à l'abri de la lumière directe du soleil.
- Conservez VOXZOGO et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Fournitures nécessaires pour l'injection de VOXZOGO

Avant l'injection, **rassemblez toutes les fournitures nécessaires** sur une surface propre et plane.

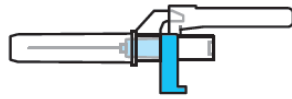
Articles fournis

Flacon de VOXZOGO



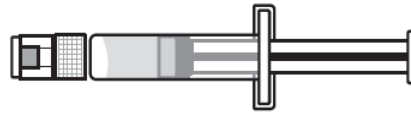
Aiguille pour diluant

(la languette bleue rétracte l'aiguille)



Seringue préremplie de diluant

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



Seringue



Veillez vous adresser à votre médecin ou à votre professionnel de la santé si vous avez des doutes quant à la dose recommandée ou à la façon d'utiliser l'aiguille pour diluant et la seringue.

Articles nécessaires, mais non fournis dans l'emballage

Si vous ne possédez pas ces articles, adressez-vous à votre pharmacien.

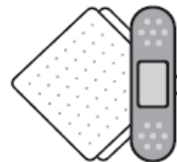
Tampons imbibés d'alcool



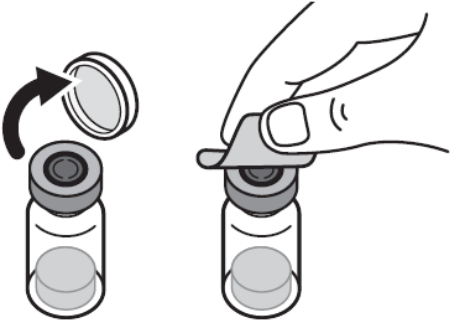
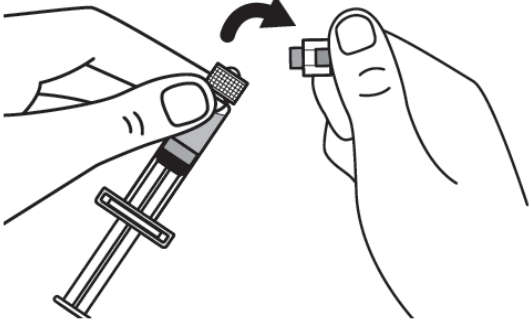
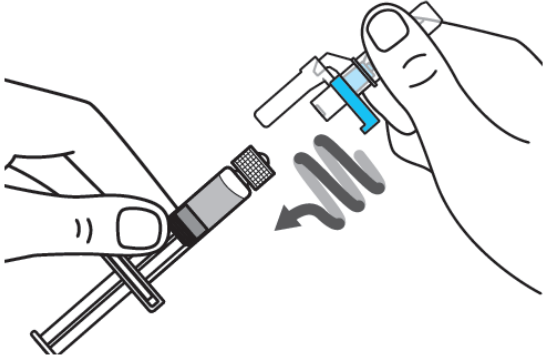
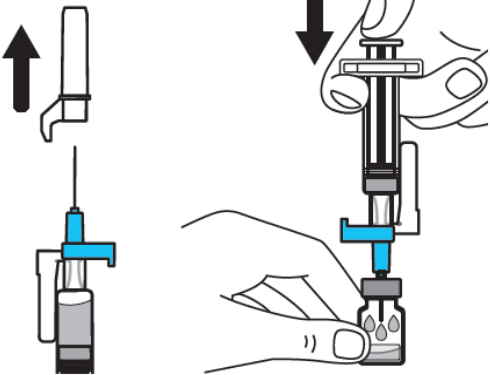
Contenant pour les objets pointus et tranchants



Compresse de gaze ou pansements



PRÉPARATION DE L'INJECTION

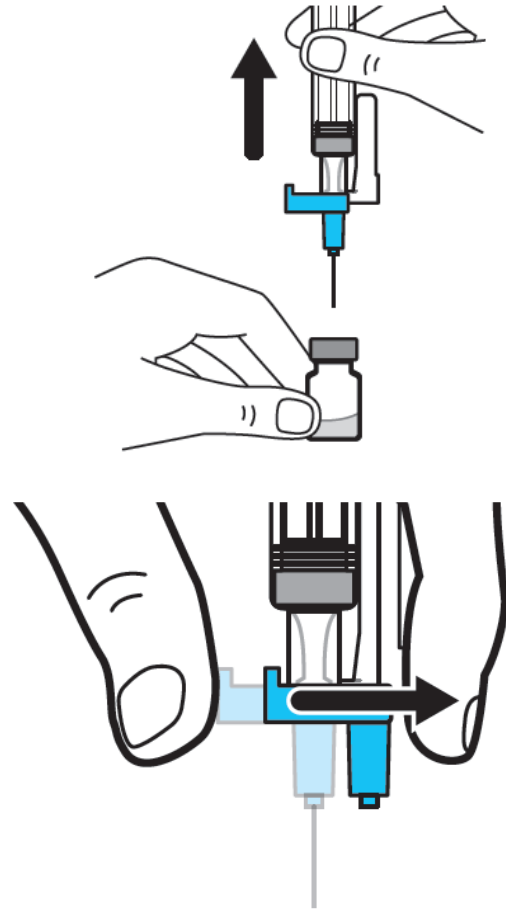
<p>Étape 1 : Sur une surface plane propre, retirez le capuchon amovible du flacon et essuyez le dessus avec un tampon imbibé d'alcool.</p> <p>⚠ ATTENTION : Ne touchez pas le bouchon du flacon avec les doigts après l'avoir essuyé avec un tampon imbibé d'alcool.</p>	
<p>Étape 2 : Pliez doucement le capuchon de la seringue pour diluant afin de le détacher.</p>	
<p>Étape 3 : Vissez l'aiguille sur la seringue préremplie de diluant jusqu'à ce que vous ne puissiez plus la faire tourner.</p>	
<p>Étape 4 : Retirez le capuchon de l'aiguille et insérez l'aiguille au milieu du bouchon du flacon. Enfoncez lentement le piston afin d'injecter tout le liquide.</p> <p>⚠ ATTENTION : Soyez prudent de ne pas appuyer sur la languette bleue avant l'étape 5.</p>	

Étape 5 : Retirez l'aiguille du flacon, puis appuyez sur la languette bleue pour que l'aiguille se rétracte. Jetez l'aiguille et la seringue dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

Reportez-vous à l'étape 19 et à la section « Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO ».

N'utilisez pas la seringue préremplie de diluant pour effectuer l'injection.

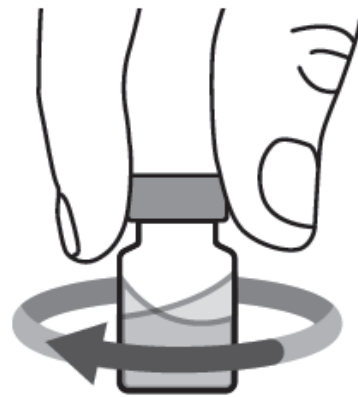
⚠ ATTENTION : Prenez garde à ne pas toucher la pointe de l'aiguille.



Étape 6 : Remuez doucement le flacon en lui faisant décrire des cercles à l'horizontal jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit limpide.

Ne secouez pas le flacon.

Assurez-vous que le médicament est limpide (la couleur peut tirer sur le jaune), qu'il n'est pas trouble et qu'il ne contient pas de particules.

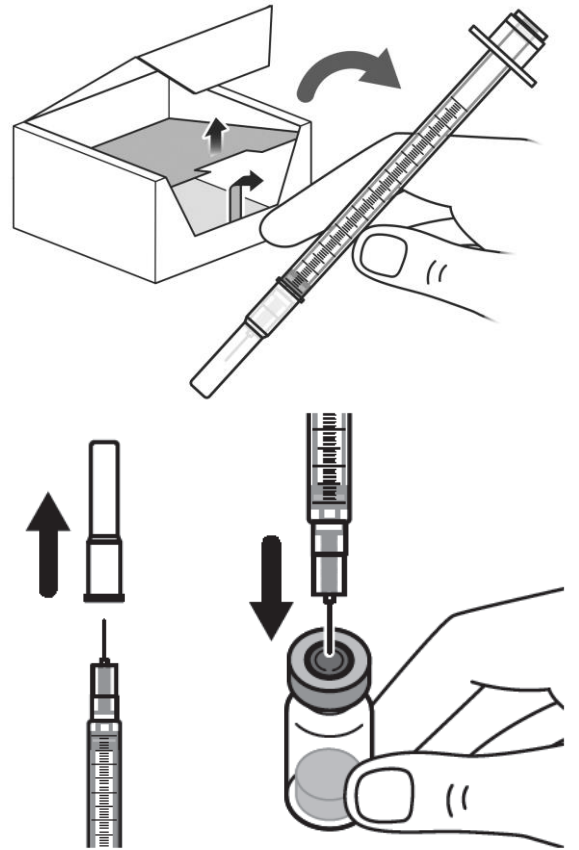


Étape 7 : Sortez la seringue de la boîte.

Retirez le capuchon de l'aiguille de la seringue et insérez l'aiguille dans le flacon, en traversant directement le milieu du bouchon du flacon.

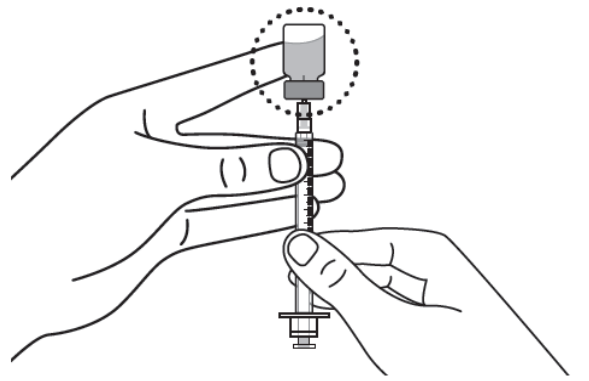
Prenez garde à ne pas plier l'aiguille.

⚠ ATTENTION : Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.



Étape 8 : Tenez délicatement le flacon et la seringue, et retournez le flacon tout en maintenant l'aiguille insérée. Le flacon doit être au-dessus.

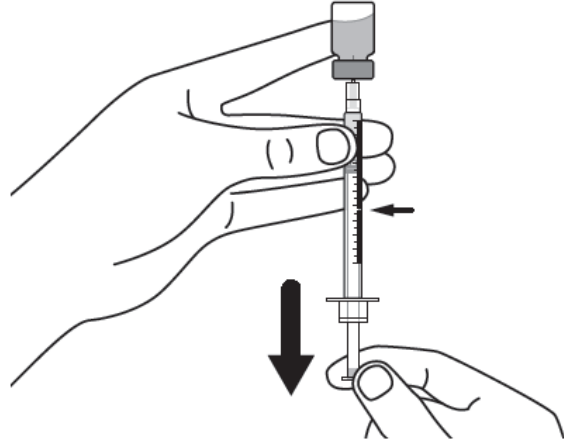
⚠ ATTENTION : Prenez garde à ne pas plier l'aiguille.



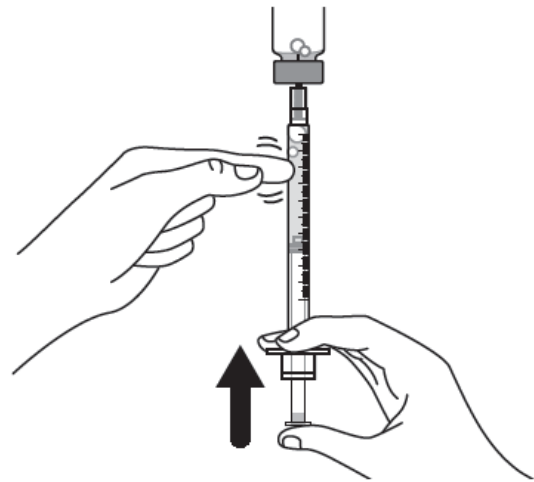
Étape 9 : Maintenez la pointe de l'aiguille dans le médicament et tirez lentement sur le piston pour prélever la dose prescrite dans la seringue.

Vérifiez l'étiquette de la prescription pour connaître la quantité à prélever.

⚠ ATTENTION : Prélevez la dose prescrite.



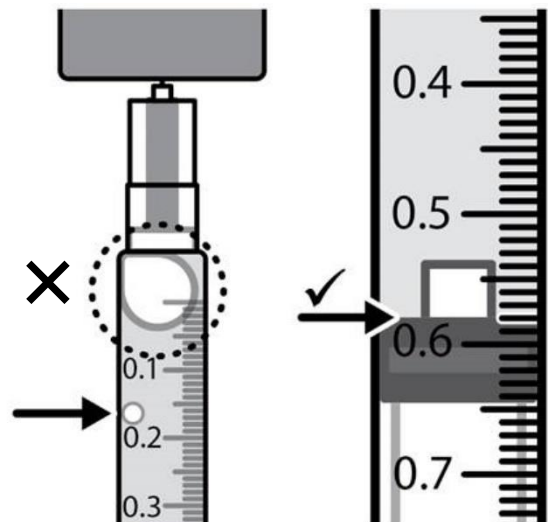
Étape 10 : Éliminez les grosses bulles d'air de la seringue en la tapotant doucement. Puis, expulsez lentement les bulles d'air dans le flacon.



Étape 11 : Répétez les étapes 9 et 10 jusqu'à ce que la dose prescrite correcte soit contenue dans la seringue et qu'il n'y ait plus de grosses bulles d'air.

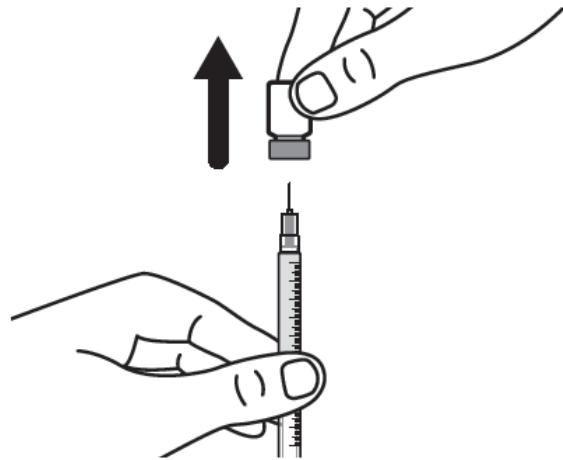
Assurez-vous que la dose dans la seringue correspond à la dose prescrite. Mesurez la dose à partir de la base du piston, comme illustré.

⚠ ATTENTION : Éliminez toutes les grosses bulles. 1 ou 2 petites bulles sont acceptables.



Étape 12 : Assurez-vous que la seringue contient bien la dose prescrite, puis retirez le flacon et préparez-vous à administrer la dose.

⚠ ATTENTION : Vérifiez que la dose dans la seringue correspond à la dose prescrite avant de retirer le flacon.



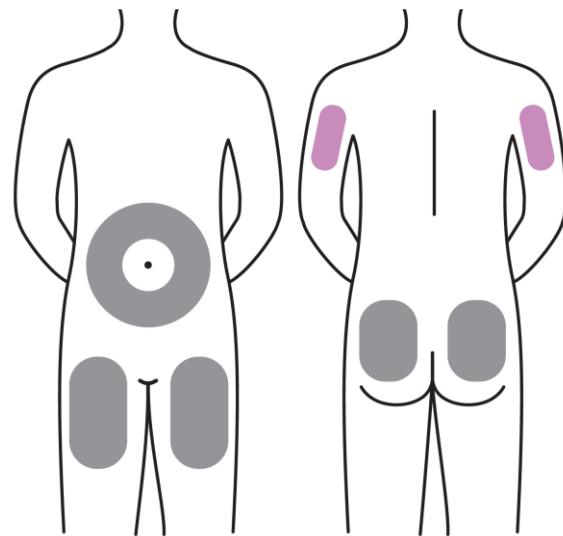
CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

Étape 13 : VOXZOGO doit être injecté dans la couche de graisse sous la peau (sous-cutanée) uniquement.

- Ne l'injectez pas à travers les vêtements.
- Ne faites pas 2 injections de suite dans le même site d'injection.
- Ne faites pas d'injection là où la peau est gonflée, douloureuse, rouge, dure ou présente des bleus ou des cicatrices.

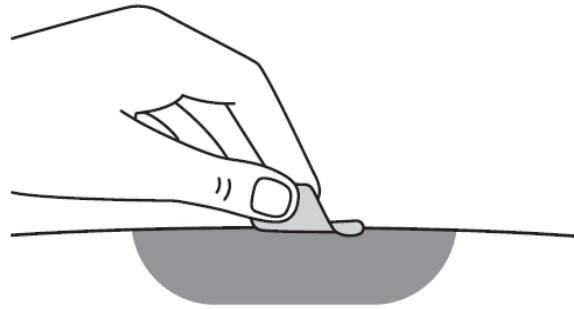
Les sites d'injection recommandés sont les suivants :

- **Les cuisses** ou
- **Le ventre** (à 5 centimètres ou plus du nombril)
ou
- **Les fesses**
- **Les professionnels de la santé et les aidants peuvent également injecter VOXZOGO à l'arrière du haut du bras**



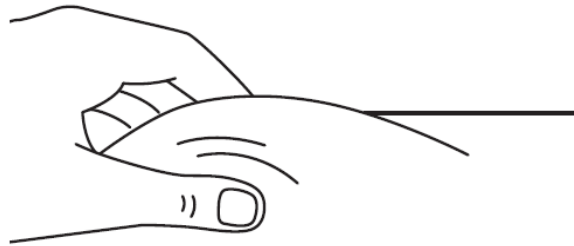
Étape 14 : Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher la peau à l'air libre.

⚠ ATTENTION : Ne touchez plus cette zone avant de procéder à l'injection.

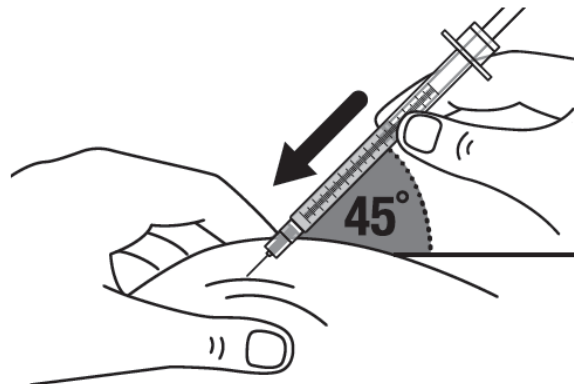


ADMINISTRATION DE L'INJECTION DE VOXZOGO

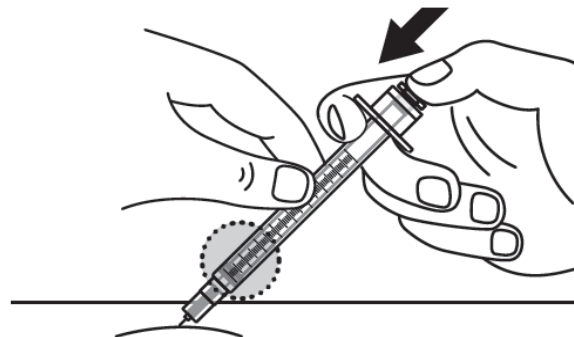
Étape 15 : Après avoir nettoyé le site d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool, pincez la peau autour du site d'injection choisi.

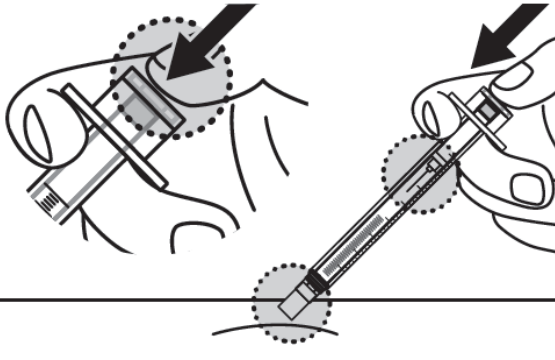
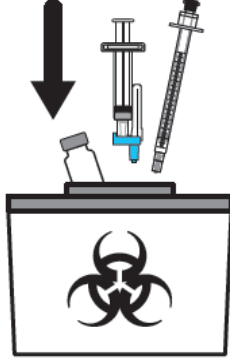


Étape 16 : Insérez rapidement l'aiguille à fond dans la peau à un angle de 45°.



Étape 17 : Cessez de pincer la peau et enfoncez lentement le piston jusqu'au bout.



<p>Étape 18 : Continuez à appuyer sur le piston jusqu'à ce que l'aiguille se rétracte dans la seringue.</p>	
<p>Étape 19 : Jetez le flacon, les seringues et les aiguilles usagés dans un contenant pour objets pointus et tranchants. Consultez la section « Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO » pour en savoir plus.</p>	

Après l'injection de VOXZOGO

- Vérifiez le site d'injection. Si vous voyez une petite quantité de sang au site d'injection, appliquez doucement une compresse de gaze sur celui-ci pendant quelques secondes ou appliquez un pansement.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.
- Surveillez l'apparition de signes de pression artérielle basse, comme des étourdissements, de la fatigue ou des nausées (malaises). Si le patient présente ces symptômes, appelez le médecin ou le professionnel de la santé, puis couchez le patient sur le dos et placez des coussins sous ses jambes pour les surélever.

Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO

Jetez les flacons, les aiguilles et les seringues usagés ou périmés dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après les avoir utilisés.

Ne mettez au rebut (jetez) aucun médicament ou flacon, ni aucune aiguille ou seringue dans les ordures ménagères.

Si vous ne disposez pas d'un contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :

- est composé d'un plastique très résistant,
- peut être fermé à l'aide d'un couvercle hermétique et résistant aux perforations, empêchant tout objet tranchant de s'échapper,
- reste stable et en position verticale pendant son utilisation,

- est étanche et
- est correctement étiqueté afin de signaler la présence de déchets dangereux à l'intérieur du contenant.

Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants sera presque plein, vous devrez respecter les directives de votre région afin de le mettre correctement au rebut.

Adressez-vous à votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour obtenir de l'aide ou plus d'information

- Appelez votre professionnel de la santé
- Appelez BioMarin au 1-800-983-4587
- Consultez le site www.biomarin.ca

Mode d'emploi

VOXZOGO (vosoritide pour injection)

Usage unique

Mode d'emploi de la seringue graduée en unités (U)

Veillez lire ce mode d'emploi avant d'utiliser VOXZOGO et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Il pourrait contenir de nouveaux renseignements. Avant d'utiliser VOXZOGO pour la première fois, assurez-vous que votre professionnel de la santé vous montre comment l'utiliser correctement. Contactez un professionnel de la santé si vous avez des questions.

Information importante à connaître avant d'injecter VOXZOGO

- **Lavez-vous les mains** à l'eau et au savon.
- **Ne laissez pas** tomber VOXZOGO et ne posez pas les articles ouverts sur des surfaces qui ne sont pas propres.
- VOXZOGO est disponible en plusieurs teneurs. **Assurez-vous que la teneur correspond à celle qui vous a été prescrite. N'ouvrez pas** l'emballage avant d'être prêt à utiliser le produit.
- Sortez le flacon de VOXZOGO et la seringue préremplie de diluant du réfrigérateur et laissez-les atteindre la température ambiante avant de les mélanger.
- **Inspectez le flacon et les fournitures à la recherche de tout signe de détérioration ou de contamination. Ne les utilisez pas** s'ils sont détériorés ou contaminés.
- **Vérifiez la date de péremption.** La date de péremption est indiquée sur la boîte, le flacon et la seringue préremplie de diluant. N'utilisez pas le produit si la date de péremption est dépassée.
- **Votre enfant doit prendre un repas léger et boire une quantité suffisante de liquide (eau, lait, jus ou lait infantile) dans l'heure qui précède l'injection.**
- **VOXZOGO doit être administré à peu près à la même heure chaque jour.**
- Ne mélangez pas VOXZOGO à d'autres médicaments.
- **Utilisez VOXZOGO immédiatement après l'avoir mélangé. N'utilisez pas** le mélange de VOXZOGO s'il est resté à température ambiante pendant plus de 3 heures. Mettez-le au rebut (jetez-le) dans un conteneur pour objets pointus et tranchants. Pour en savoir plus, **consultez l'étape 18 et la section « Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO ».**
- **Ne réutilisez aucune des fournitures. Après l'injection, jetez (éliminez) le flacon utilisé, même s'il reste une quantité de VOXZOGO.** Pour en savoir plus, **consultez l'étape 18 et la section « Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO ».**

Comment conserver VOXZOGO

- Conservez le flacon de VOXZOGO et la seringue préremplie de diluant au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C.
- Vous pouvez conserver VOXZOGO (avant le mélange) à température ambiante (inférieure à 30 °C) pendant 90 jours maximum. Écrivez sur l'emballage la date à laquelle vous avez commencé à conserver VOXZOGO à température ambiante afin de pouvoir respecter le délai de 90 jours. **Ne remettez pas VOXZOGO au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.** Jetez VOXZOGO s'il n'a pas été utilisé dans les 90 jours suivant l'entreposage à température ambiante.
- **Ne congelez pas** VOXZOGO.
- Conservez VOXZOGO à l'abri de la lumière directe du soleil.
- Conservez VOXZOGO et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Fournitures nécessaires pour l'injection de VOXZOGO

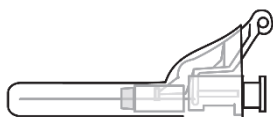
Avant l'injection, rassemblez toutes les fournitures nécessaires sur une surface propre et plane.

Articles fournis

Flacon de VOXZOGO

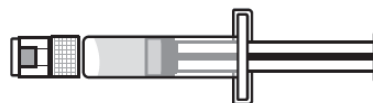


Aiguille pour diluant



Seringue préremplie de diluant

(Contient de l'eau pour injection pour la reconstitution de VOXZOGO)



Seringue d'injection



L'équivalence entre les graduations de la seringue fournie et les mL est la suivante : 0,1 mL = 10 unités.

Veuillez consulter votre médecin ou un professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr de la dose recommandée ou de la façon d'utiliser l'aiguille de diluant et la seringue d'injection.

Articles nécessaires, mais non fournis dans l'emballage

Si vous ne possédez pas ces articles, adressez-vous à votre pharmacien.

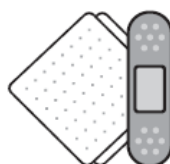
Tampons alcoolisés



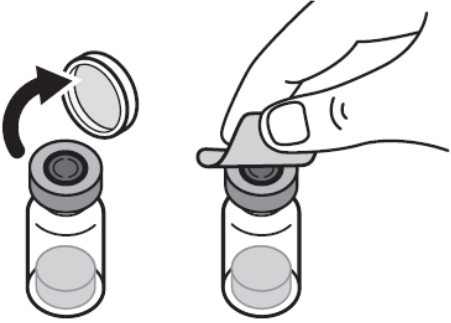
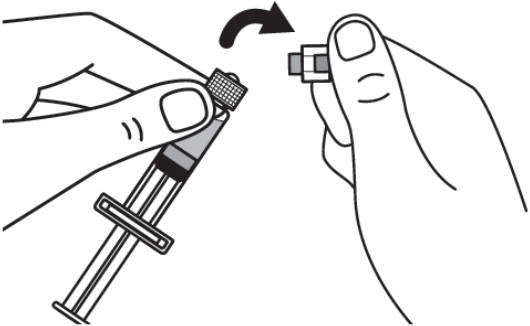
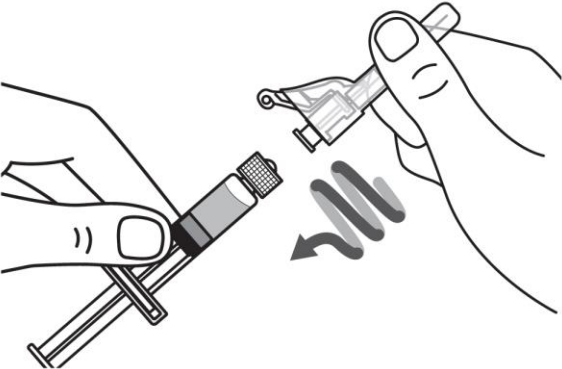
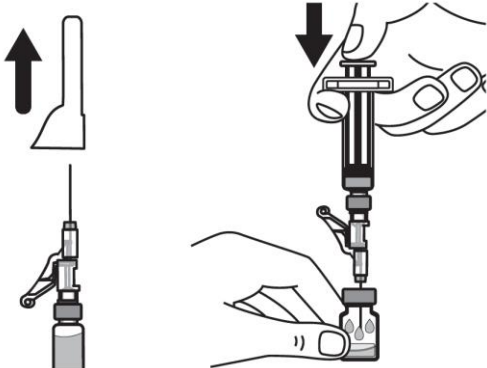
Contenant pour objets pointus et tranchants



Compresse de gaze ou pansements



PRÉPARATION DE L'INJECTION

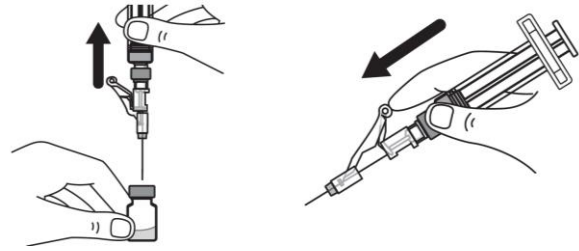
<p>Étape 1 : Sur une surface plane et propre, retirez le capuchon amovible du flacon et essuyez le dessus avec une compresse imbibée d'alcool.</p> <p>⚠ ATTENTION : Ne touchez pas le bouchon du flacon avec vos doigts après l'avoir essuyé avec une compresse imbibée d'alcool.</p>	
<p>Étape 2 : Pliez doucement pour détacher le capuchon de la seringue de diluant.</p>	
<p>Étape 3 : Vissez l'aiguille du diluant sur la seringue préremplie de diluant jusqu'à ce que vous ne puissiez plus la tourner.</p>	
<p>Étape 4 : Retirez le capuchon de l'aiguille et insérez l'aiguille dans le flacon par le milieu du bouchon du flacon. Poussez lentement la tige du piston vers le bas pour injecter tout le liquide.</p>	

Étape 5 : Retirez l'aiguille du flacon. Jetez l'aiguille et la seringue dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

Reportez-vous à l'étape 18 et à la section « Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO ».

N'utilisez pas la seringue préremplie de diluant pour effectuer l'injection.

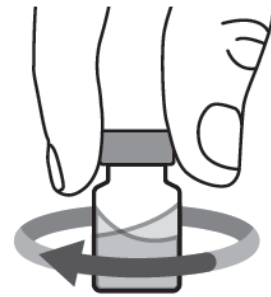
⚠ ATTENTION : Faites attention à ne pas toucher la pointe de l'aiguille.



Étape 6 : Remuer doucement le flacon en lui faisant décrire des cercles à l'horizontal jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit claire.

Ne secouez pas le flacon.

Assurez-vous que le médicament est clair à jaune, qu'il n'est pas trouble et qu'il ne contient pas de particules.

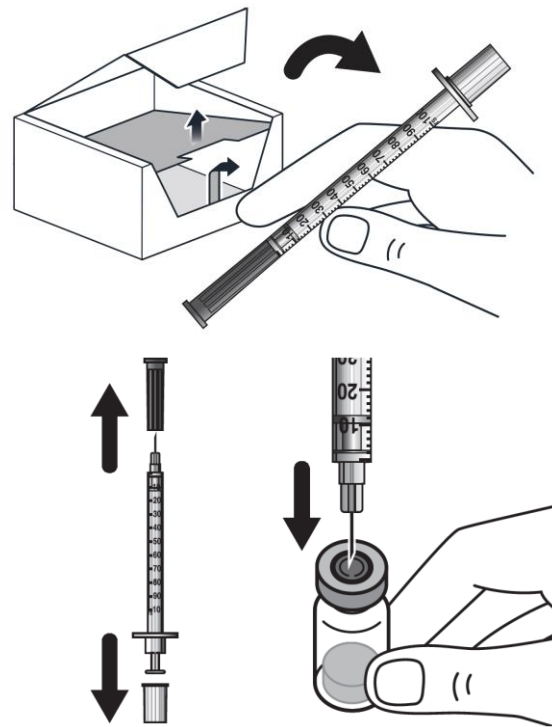


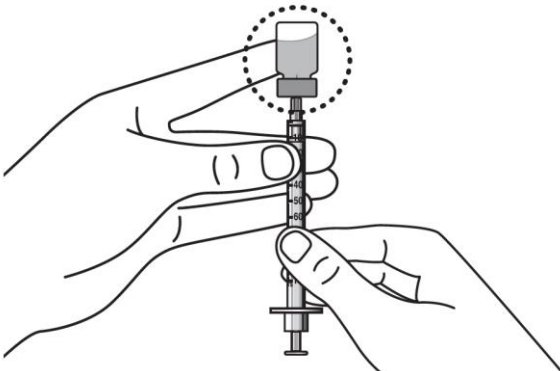
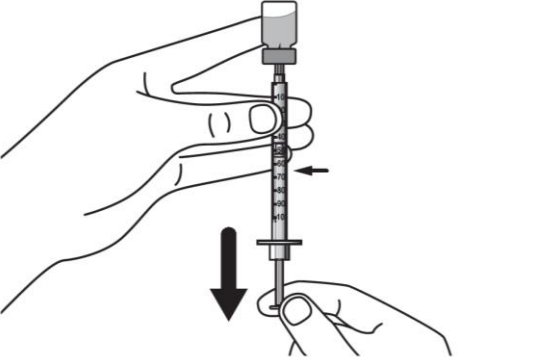
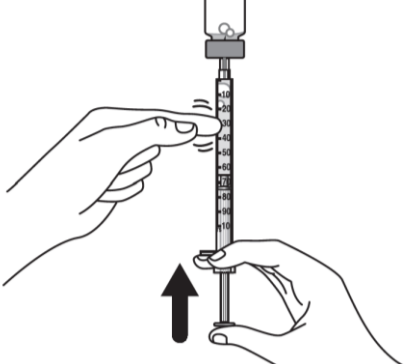
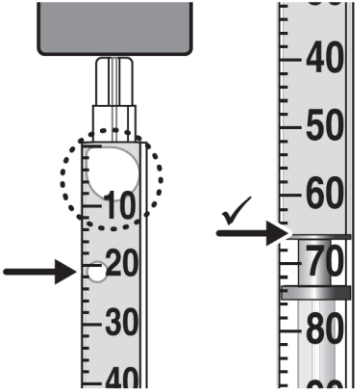
Étape 7 : Sortez la seringue d'injection de la boîte.

Retirez le capuchon de l'aiguille de la seringue d'injection et insérez l'aiguille dans le flacon en passant directement par le centre du bouchon du flacon.

Faites attention à ne pas plier l'aiguille.

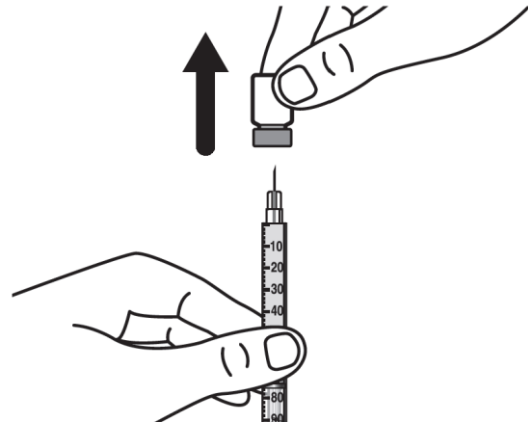
⚠ ATTENTION : Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.



<p>Étape 8 : Tenez soigneusement le flacon et la seringue et retournez le flacon à l'envers avec l'aiguille toujours insérée. Le flacon doit être sur le dessus.</p> <p>⚠ ATTENTION : Faites attention à ne pas plier l'aiguille.</p>	
<p>Étape 9 : Gardez la pointe de l'aiguille dans le médicament et tirez lentement la tige du piston vers l'arrière pour prélever la dose prescrite dans la seringue.</p> <p>Vérifiez l'étiquette de prescription pour savoir combien prélever.</p> <p>⚠ ATTENTION : Prélevez la dose prescrite.</p>	
<p>Étape 10 : Éliminez les grosses bulles d'air dans la seringue en tapotant doucement la seringue. Ensuite, expulsez lentement les bulles dans le flacon.</p>	
<p>Étape 11 : Répétez les étapes 9 et 10 jusqu'à ce que vous ayez la dose prescrite correcte dans la seringue et qu'il n'y ait pas de grosses bulles.</p> <p>Assurez-vous que la dose dans la seringue correspond à la dose prescrite. Mesurez à partir de la base du piston comme indiqué.</p> <p>⚠ ATTENTION : Éliminez toutes les grosses bulles. 1 ou 2 petites bulles sont acceptables.</p>	

Étape 12 : Assurez-vous d'avoir la dose prescrite dans la seringue, puis retirez le flacon et préparez-vous à administrer la dose.

⚠ ATTENTION : Confirmez que la dose dans la seringue correspond à la dose prescrite avant de retirer le flacon.



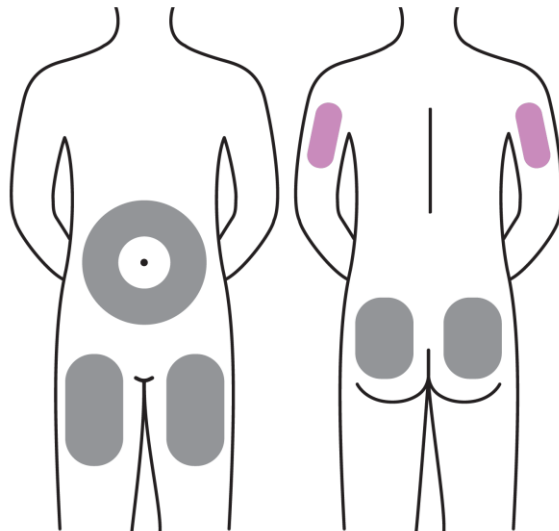
SÉLECTION ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

Étape 13 : VOXZOGO doit être injecté dans la couche de graisse sous la peau (sous-cutanée) uniquement.

- Ne pas injecter à travers les vêtements.
- Ne pas injecter au même endroit 2 fois de suite.
- Ne pas injecter dans une peau gonflée, douloureuse, meurtrie, rouge, dure ou cicatrisée.

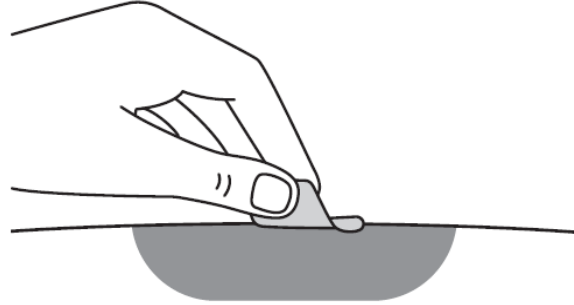
Les sites suivants sont recommandés pour l'injection :

- **Les cuisses** ou
- **Le ventre** (à 5 centimètres ou plus du nombril)
ou
- **Les fesses**
- **Les professionnels de la santé et les aidants peuvent également injecter VOXZOGO à l'arrière du haut du bras**



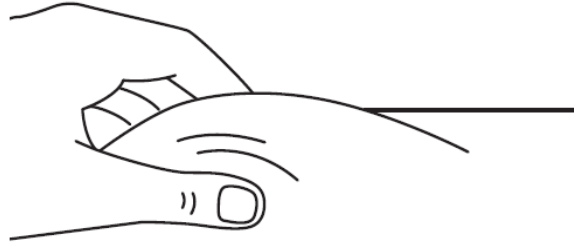
Étape 14 : Nettoyez le site d'injection avec une compresse d'alcool et laissez la peau sécher à l'air libre.

⚠ ATTENTION : Ne touchez pas à la zone avant l'injection.

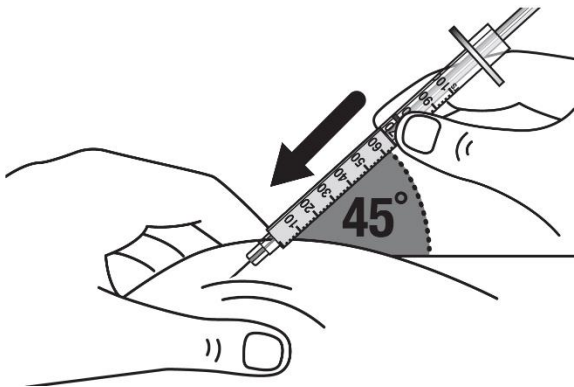


ADMINISTRATION DE L'INJECTION VOXZOGO

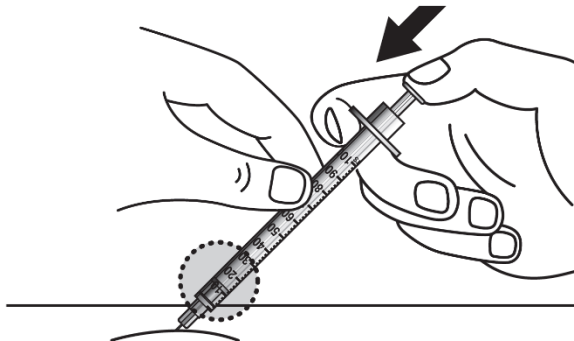
Étape 15 : Après avoir essuyé le site avec une compresse imbibée d'alcool, pincez la peau autour du site d'injection sélectionné.



Étape 16 : Insérez rapidement l'aiguille complètement dans la peau à un angle de 45 degrés.



Étape 17 : Relâchez la pression et poussez lentement la tige du piston jusqu'au bout.



Étape 18 : Jetez le flacon, les seringues et les aiguilles usagés dans un contenant pour objets pointus et tranchants. **Voir « Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO »** pour en savoir plus.



Après avoir injecté VOXZOGO

- Vérifiez le site d'injection. S'il y a une petite quantité de sang au site d'injection, pressez doucement une compresse de gaze dessus pendant quelques secondes ou appliquez un pansement.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.
- Surveillez l'apparition de signes de pression artérielle basse, comme des étourdissements, de la fatigue ou des nausées (malaise). Si le patient présente ces symptômes, appelez le médecin ou le fournisseur de soins de santé, puis allongez le patient sur le dos et placez des coussins sous ses jambes pour les surélever.

Comment mettre au rebut (jeter) VOXZOGO

Placez immédiatement les flacons, les aiguilles et les seringues usagés ou périmés dans un contenant pour objets pointus et tranchants après utilisation.

Ne jetez (n'éliminez) pas de flacons, d'aiguilles et de seringues en vrac avec les déchets ménagers.

Si vous ne disposez pas d'un contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :

- est composé d'un plastique très résistant,
- peut être fermé à l'aide d'un couvercle hermétique et résistant aux perforations, empêchant tout objet tranchant de s'échapper,
- reste stable et en position verticale pendant son utilisation,
- est étanche et
- est correctement étiqueté afin de signaler la présence de déchets dangereux à l'intérieur du contenant.

Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez suivre les directives locales pour savoir comment le jeter correctement.

Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Pour obtenir de l'aide ou plus d'information

- Appelez votre professionnel de la santé
- Appelez BioMarin au 1-800-983-4587
- Consultez le site www.biomarin.ca