

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voxzogo 0,4 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Voxzogo 0,56 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Voxzogo 1,2 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Voxzogo 0,4 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,4 mg vosoritid*.
Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 0,4 mg vosoritid i 0,5 ml opløsning, svarende til en koncentration på 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,56 mg vosoritid*.
Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 0,56 mg vosoritid i 0,7 ml opløsning, svarende til en koncentration på 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder 1,2 mg vosoritid*.
Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 1,2 mg vosoritid i 0,6 ml opløsning, svarende til en koncentration på 2 mg/ml.

*fremstillet i *Escherichia coli*-celler ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt til gult, og solvensen er klar og farveløs.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voxzogo er indiceret til behandling af akondroplasi hos patienter i alderen 4 måneder og derover, hvor epifyserne ikke er lukkede. Diagnosen akondroplasi skal bekræftes ved hjælp af relevant gentest.

4.2 Dosering og administration

Behandling med vosoritid skal iværksættes og forestås af en læge, der har den relevante kvalifikation til behandling af vækstsygdomme eller knogledysplasier.

Dosering

Voxzogo gives som en daglig subkutan injektion. Den anbefalede dosis er baseret på patientens vægt og ligger ca. mellem 15 og 30 µg/kg, hvor den højeste dosis gives til de mindste børn, se tabel 1.

Dosis kan administreres ved anvendelse af enten mlgraduerede sprøjter eller enhedsgraduerede sprøjter (se tabel 1). Målene for de enhedsgraduerede sprøjter svarer til ml som følger:
0,1 ml = 10 enheder. Af praktiske grunde og for at tage højde for vægtrelaterede PKændringer (se pkt. 5.2) anbefales følgende dosering.

Tabel 1: Enkelt dosismængde i forhold til kropsvægt i ml og enhedsmængder

Krops- vægt (kg)	Dosis (mg)	Vosoritid 0,4 mg solvens (vand til injektionsvæsker): 0,5 ml koncentration: 0,8 mg/ml		Vosoritid 0,56 mg solvens (vand til injektionsvæsker): 0,7 ml koncentration: 0,8 mg/ml		Vosoritid 1,2 mg solvens (vand til injektionsvæsker): 0,6 ml koncentration: 2 mg/ml	
		Daglig mængde injektionsvæske					
		ml	Enheder	ml	Enheder	ml	Enheder
4	0,12 mg	0,15 ml	15 E				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 E				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 E				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 E				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 E		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 E		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 E		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 E
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 E
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 E
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 E

Behandlingsvarighed

Behandlingen med dette lægemiddel skal seponeres, når det bekræftes, at der ikke findes yderligere vækspotentiale, hvilket indiceres af en væksthastighed på < 1,5 cm/år og lukning af epifyser.

Hvis en dosis glemmes

Hvis en dosis vosoritid glemmes, kan den administreres inden for 12 timer. Hvis der går mere end 12 timer efter den oprindelige dosisplan, må den glemte dosis IKKE administreres. Patienter/omsorgspersoner skal tilrådes til at fortsætte med den næste planlagte dosis den efterfølgende dag.

Vækstmonitorering

Patienterne skal monitoreres og vurderes regelmæssigt hver 3.-6. måned ved undersøgelse af kropsvægt, vækst og fysisk udvikling. Dosis skal justeres i henhold til patientens kropsvægt (se tabel 1).

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Vosoritids sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke evalueret.

Pædiatrisk population

Voxzogs sikkerhed og virkning hos børn under 4 måneder er begrænset. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Voxzogo er kun til subkutan engangsanvendelse. Dette lægemiddel skal administreres inden for 3 timer efter rekonstitution.

Før injektionen skal en sundhedsperson:

- oplære omsorgspersoner i klargøring og subkutan injektion af dette lægemiddel
- oplære omsorgspersoner og patienter i at genkende tegn og symptomer på lavt blodtryk.
- informere omsorgspersoner og patienter om, hvad de skal gøre i tilfælde af symptomatiske fald i blodtrykket.

Patienten og omsorgspersonerne skal anvises i at skifte sted for subkutane injektioner. De anbefalede injektionssteder på kroppen omfatter midt foran på lårene, den nederste del af abdomen, bortset fra 5 cm umiddelbart rundt om navlen, øverst på balderne og bag på overarmene. Det samme injektionsområde må ikke bruges to dage i træk. Voxzogo må ikke injiceres på steder, som er røde, hævede eller ømme.

Patienterne skal være velhydrerede på tidspunktet for injektionen. Det anbefales, at patienterne spiser en let snack og drikker en tilstrækkelig mængde væske (f.eks. vand, mælk eller juice) cirka 30 minutter inden injektionen. Dette gøres for at reducere tegn og symptomer på potentielle fald i blodtrykket (svimmelhed, træthed og/eller kvalme) (se pkt. 4.4, Indvirkning på blodtrykket).

Hvis det er muligt, skal dette lægemiddel injiceres på cirka samme tidspunkt hver dag.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Indvirkning på blodtrykket

Patienter med alvorlige hjerte-kar-sygdomme og patienter på antihypertensiva blev ekskluderet fra at deltage i de kliniske forsøg før markedsføringen.

For at reducere risikoen for potentielle fald i blodtrykket og relaterede symptomer (svimmelhed, træthed og/eller kvalme) skal patienterne være velhydrerede på tidspunktet for injektionen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. volumenenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er udført studier af *in vitro*-hæmning og -induktion af cytokrom P450 (CYP) samt studier af *in vitro*-transporterhæmning. Resultaterne viste, at det er usandsynligt, at vosoritid forårsager CYP-eller transportermedierede lægemiddelinteraktioner hos mennesker, når lægemidlet administreres samtidigt med andre lægemidler.

Der er ikke udført andre interaktionsstudier. Da vosoritid er et rekombinant humant protein, er det usandsynligt, at det medfører lægemiddelinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af vosoritid til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør vosoritid undgås under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at vosoritid udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Vosoritid må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke observeret nedsat fertilitet hos mænd eller kvinder i ikke-kliniske forsøg (se pkt 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Voxzogo påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj, cykle og betjene maskiner. Vosoritid kan medføre forbigående blodtryksfald, der normalt er lette, men synkope, præsynkope og svimmelhed samt andre tegn og symptomer på fald i blodtrykket er rapporteret som bivirkninger i forbindelse med Voxzogo. Patientreaktionerne på behandling skal tages i betragtning, og hvis de er relevante, skal det tilrådes ikke at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindst 60 minutter efter injektionen.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger for vosoritid var reaktioner på injektionsstedet (85 %), opkastning (27 %) og fald i blodtrykket (13 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger hos patienter behandlet med vosoritid er anført i tabelform nedenfor.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter behandlet med Voxzogo

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		Synkope	
		Præsynkope	
		Svimmelhed	
Vaskulære sygdomme	Hypotension ^a		
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	Kvalme	
Hud og subkutane væv			Hypertrikose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet ^b	Træthed	
Undersøgelser	Øget alkalisk fosfatase		

^a. Hypotension omfatter både asymptomatiske og symptomatiske bivirkninger.

^b. Reaktioner på injektionsstedet omfatter følgende foretrukne termer: erytem på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, urticaria på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, blå mærker på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hæmoragi på injektionsstedet, misfarvning på injektionsstedet og induration på injektionsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypotension

I ACH-forsøg 111-301 med patienter i alderen ≥ 5 år oplevede 13 % af de patienter, der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo, hændelser med fald i blodtrykket, som var forbigående og forsvandt uden intervention. Mediantiden til debut efter injektion var 31 (18 til 120) minutter med ophør inden for 31 (5 til 90) minutter. De rapporterede hændelser blev hovedsagelig identificeret i løbet af perioder med hyppig monitorering af vitale tegn ved kliniske besøg efter dosering over en behandlingsperiode på 52 uger. 2 % af patienterne havde en symptomatisk episode med svimmelhed og opkastning.

I forsøg 111-206 forekom hændelser med fald i blodtrykket hos 2 patienter (5 %) i alderen < 5 år, der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 2 patienter (6 %), der fik placebo. Hos patienter i alderen > 2 år til < 5 år blev der rapporteret hændelser med fald i blodtrykket hos 1 patient (5 %), der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 1 patient (6 %), der fik placebo. Hos patienter i alderen 6 måneder til < 2 år blev der rapporteret hændelser med fald i blodtrykket hos 0 patienter, der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 1 patient (13 %), der fik placebo. Hos patienter i alderen < 6 måneder blev der rapporteret hændelser med fald i blodtrykket 1 patient (8 %), der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 0 patienter, der fik placebo. Alle hændelser var forbigående, forsvandt uden intervention og begrænsede ikke behandlingen.

Reaktioner på injektionsstedet

I ACH-forsøg 111-301 med patienter i alderen ≥ 5 år blev reaktioner på injektionsstedet rapporteret hos 85 % af de patienter, der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 82 % af de patienter, der fik placebo. Patienter, der fik dette lægemiddel, og som oplevede reaktioner på injektionsstedet, rapporterede en median på 76 hændelser sammenlignet med patienter, der fik placebo, og som rapporterede en median på 7,5 hændelser, over en periode på 52 uger. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet (forekom hos mindst 10 % af de patienter, der blev behandlet med vosoritid) var reaktioner på injektionsstedet (73 %), erytem på injektionsstedet (68 %), hævelse på injektionsstedet (38 %) og urticaria på injektionsstedet (13 %). Alle reaktioner på injektionsstedet var af grad 1 (lette) i sværhedsgrad, bortset fra 5 hændelser hos to patienter, hvor de var af grad 2 (moderate). Rapporterede grad 2-hændelser omfattede: to patienter, som rapporterede to hændelser med urticaria på injektionsstedet, og en hændelse med blærer på injektionsstedet.

I ACH-forsøg 111-206 med patienter i alderen > 5 år blev reaktioner på injektionsstedet rapporteret hos 86 % af de patienter, der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 53 % af de patienter, der fik placebo. Patienter, der fik vosoritid, og som oplevede reaktioner på injektionsstedet, rapporterede en median på 224 hændelser sammenlignet med patienter, der fik placebo, og som rapporterede en median på 114 hændelser, over en periode på 52 uger, der alle var af grad 1 (lette) i sværhedsgrad. Hos patienter i alderen > 2 år til < 5 år blev reaktioner på injektionsstedet rapporteret hos 84 % af de patienter, der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 44 % af de patienter, der fik placebo. Hos patienter i alderen 6 måneder til < 2 år blev der rapporteret hændelser med reaktioner på injektionsstedet hos 83 % af de patienter, der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 50 % af de patienter, der fik placebo. Hos patienter i alderen < 6 måneder blev reaktioner på injektionsstedet rapporteret hos 92 % af de patienter, der blev behandlet med vosoritid, sammenlignet med 75 % af de patienter, der fik placebo.

I alle aldersgrupper var reaktioner på injektionsstedet forbigående og begrænsede ikke behandlingen.

Immunogenicitet

Ud af 131 patienter i alderen 5 år og derover med akondroplasi, som blev behandlet med vosoritid 15 µg/kg/dag og evalueret for tilstedeværelsen af anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) i op til 240 uger, blev ADA påvist hos 35 % af patienterne. Det tidligste tidspunkt til udvikling af ADA var dag 85. Alle ADA-positive patienter testede negativt for anti-vosoritid-neutraliserende antistoffer. Der var ingen korrelation mellem antallet, varigheden eller sværhedsgraden af bivirkninger med hypersensitivitet eller reaktioner på injektionsstedet og ADA-positivitet eller middel-ADA-titer. Der var ingen relation mellem ADA-positivitet eller middel-ADA-titer og ændringer fra *baseline* i årlig væksthastighed (AGV) eller højde-Z-score ved måned 12. Der var ingen påvirkning af påvist serum-ADA på plasma-PK-målinger for vosoritid.

Hos patienter i alderen under 5 år testede 19 % (8/43) af de vosoritidbehandlede patienter positivt for ADA, og alle placebobehandlede patienter testede negativt for ADA. Det tidligste tidspunkt til udvikling af ADA var uge 26. Alle de ADA-positive patienter testede negativt for neutraliserende anti-lægemiddel-antistoffer (NAb) på alle tidspunkter. Udvikling af ADA havde ingen indflydelse på sikkerhed, virkning eller PK for vosoritid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg blev der undersøgt vosoritid-doser på op til 30 µg/kg/dag. To patienter fik op til 3 gange den anbefalede daglige dosis på 15 µg/kg/dag i op til 5 uger. Der blev ikke observeret tegn, symptomer eller bivirkninger forbundet med den dosis, der var højere end den tilsigtede dosis.

Hvis en patient tager mere, end patienten burde, skal patienten kontakte sin sundhedsperson.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af knoglesygdomme, andre midler med virkning på knoglestruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX07

Virkningsmekanisme

Vosoritid er et modificeret type C-natriuretisk peptid (CNP). Hos patienter med akondroplasi reguleres den endokondrale knoglevækst negativt pga. en øget funktionsmutation i fibroblast-vækstfaktor-receptor 3 (*FGFR3*). Binding af vosoritid til natriuretisk peptid-receptor-B (NPR-B) antagoniserer *FGFR3* nedstrømssignalering ved hæmning af ekstracellulær signalreguleret kinase 1 og 2 (ERK1/2) i signalvejen for mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK) på niveau med hurtigaccelererende fibrosarkom-serin/threonin-proteinkinase (RAF-1). Som resultat heraf fungerer vosoritid ligesom CNP som en positiv regulator af endokondral knoglevækst, da det fremmer chondrocyt-profilering og -differentiering.

Farmakodynamisk virkning

Eksponeringsafhængige (AUC og $C_{\max}$) stigninger fra *baseline* i koncentrationerne af urincyklisk guanosinmonofosfat (cGMP, en biomarkør for NPR-B-aktivitet) og serumkollagen type X-markør (CXM, en biomarkør for endokondral ossifikation) blev observeret ved behandling med vosoritid. Forøgelse i koncentrationer af urin-cGMP fra prædosis-*baseline* forekom inden for de første fire timer efter dosis. Median serum-CXM-koncentrationer steg over *baseline* ved dag 29 med daglig administration af dette lægemiddel. Denne virkning blev vedligeholdt efter 24 måneders behandling. Vosoritid-aktivitet i henhold til måling af urin-cGMP lå tæt på mætning, mens maksimal forøgelse i vækstpladeaktivitet, som er indikeret af CXM, blev opnået ved dosen på 15 µg/kg administreret subkutant én gang dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden for vosoritid hos patienter med akondroplasi med bekræftet *FGFR3*-mutation blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg på 52 uger (ACH-forsøg 111-301). I ACH-forsøg 111-301 blev patienterne randomiseret til enten vosoritid (n=60) eller placebo (n=61), og dosen af vosoritid var 15 µg/kg, som blev administreret subkutant én gang dagligt. Inden randomisering blev alle patienter indrullet i et observationsforsøg (ACH-forsøg 111-901) for pædiatriske patienter med akondroplasi i en periode på mindst 6 måneder, hvor *baseline*-ståhøjde og andre vækstmålinger inden behandlingen blev registreret. Patienter med ekstremitetsforlængende operation i de foregående 18 måneder eller med planlagt ekstremitetsforlængende operation i løbet af forsøgsperioden blev ekskluderet. Forsøget omfattede en placebokontrolleret behandlingsfase på 52 uger efterfulgt af et forlængelsesforsøg med open label-behandling, hvor alle patienter fik vosoritid. Det primære endepunkt for virkning var ændringen i AGV fra *baseline* ved uge 52 sammenlignet med placebo.

Patienter med akondroplasi blev også behandlet med vosoritid 15 µg/kg/dag i et åbent forsøg med dosiseskalering og i dets langsigtede forlængelsesforsøg (ACH-forsøg 111-205). Der blev indsamlet data fra observationsforsøg med patienter for at karakterisere den naturlige anamnese for akondroplasi. Højdedata fra ikke-behandlede patienter med akondroplasi i samme aldersinterval som de kliniske forsøg blev anvendt som historisk kontrol til vurdering af virkningen på højden efter op til 5 års behandling med vosoritid.

Patientdemografi og *baseline*-karakteristika er vist i tabel 3.

Tabel 3: Patientdemografi og karakteristika i ACH-forsøg 111-301 og ACH-forsøg 111-205

Parameter	ACH-forsøg 111-301		ACH-forsøg 111-205 ^b
	Placebo (N=61)	15 µg/kg/dag Voxzogo (N=60)	15 µg/kg/dag Voxzogo (N=10)
Alder ved dag 1 (år)			
Middel (SD)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min., maks.	5,1; 14,9)	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Alder ved dag 1, n (%) ^a			
≥ 5 til < 8 år	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 til < 11 år	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 til < 15 år	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tanner-stadie b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Køn, n (%) ^a			
Mand	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Kvinde	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Vægt (kg)			
Middel (SD)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Min., maks.	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

maks., maksimum; min., minimum; SD, standardafvigelse.

^a Procentandelene blev beregnet vha. det samlede antal patienter i det komplette analysesæt (N for hver behandlingsgruppe) som nævner

^b Analyse fra 10 ud af 35 patienter, som kun fik 15 µg/kg/dag, i et åbent forsøg med dosiseskalering og fortsættelse i det langsigtede forlængelsesforsøg ACH 111-205

I ACH-forsøg 111-301 blev der observeret forbedringer i AGV og højde-Z-score fra *baseline* hos patienter, som blev behandlet med Voxzogo 15 µg/kg/dag sammenlignet med placebo. Resultater for virkning er vist i tabel 4.

Tabel 4: Resultater fra placebokontrolleret klinisk forsøg

	Placebo (N=61)			Voxzogo 15 µg/kg dagligt (N=60 ^c)			Voxzogo vs. placebo
	<i>Baseline</i>	Uge 52	Ændring	<i>Baseline</i>	Uge 52	Ændring	LS-middelforskel i ændringer (95 % CI)
Væksthastighed på årsbasis (cm/år)							
Middel ± SD	4,06 ± 1,20	3,94 ± 1,07	- 0,12 ± 1,74	4,26 ± 1,53	5,61 ± 1,05	1,35 ± 1,71	1,57^a (1,22; 1,93) (p = < 0,0001)^b
Højde-Z-score							
Middel ± SD	- 5,14 ± 1,07	- 5,14 ± 1,09	0,00 ± 0,28	- 5,13 ± 1,11	- 4,89 ± 1,09	0,24 ± 0,32	0,28^a (0,17; 0,39) (p = < 0,0001)^b

AGV, væksthastighed på årsbasis; 95 % CI, 95 % konfidensinterval; LS, mindste kvadrater; SD, standardafvigelse.

^a Differensen er 15 µg/kg Voxzogo minus placebo.

^b Tosidet p-værdi.

^c To patienter i Voxzogo-gruppen ophørte i forsøget før uge 52. Værdierne for disse 2 patienter er medregnet i denne analyse.

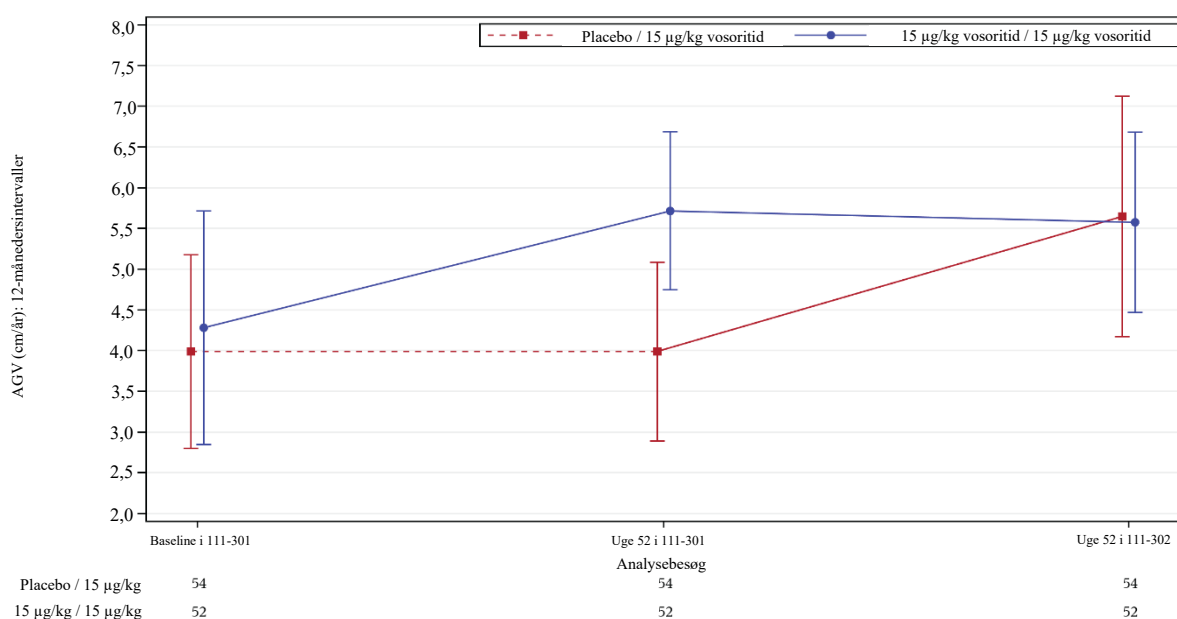
LS-middel estimeret ud fra ANCOVA-modellen (analyse af kovarians) justeret for *baseline*-forskelle mellem de to arme, analyse af kovarians.

Fordelen ved forbedring i AGV til fordel for Voxzogo var konstant på tværs af alle analyserede, foruddefinerede undergrupper, herunder køn, aldersgruppe, Tanner-stadie, højde-Z-score ved *baseline* og *baseline*-AGV. I undergruppen med mænd i Tanner-stadie > I var punktestimatet for behandlingsvirkningen til fordel for vosoritid, men der var kun 8 forsøgspersoner i denne undergruppe (henholdsvis 3 og 5 forsøgspersoner i vosoritid- og placeboarmene).

Den observerede forøgelse i vækst optrådte proportionalt i både rygsøjlen og de nedre ekstremiteter. Der sås ingen forskel i knoglemineraltæthed efter behandling med Voxzogo sammenlignet med placebo. Under behandlingen med dette lægemiddel var middelforøgelsen i knoglealder sammenlignelig med middelforøgelsen i kronologisk alder, hvilket indikerer, at der ikke sker accelereret knoglemodning.

Figur 1 viser virkningen af Voxzogo over en periode på 2 år i Voxzogo-behandlingsgruppen samt virkningen i placebokontrolgruppen efter administration af daglige subkutane injektioner af Voxzogo i 52 uger i open label-forlængelsesforsøget. Forbedringer i AGV var vedvarende under fortsat Voxzogo-behandling uden evidens på takyfylaksi.

Figur 1: Gennemsnitligt ($\pm$ SD) 12-månedersinterval AGV over tid



Figuren inkluderer alle forsøgspersoner, der deltog i pivotalforsøget, som havde en højdevurdering ved uge 52 i forlængelsesforsøget. Ubrudte linjer repræsenterer behandling med vosoritid 15 µg/kg; stiplede linjer repræsenterer placebo. *Baseline* er defineret som den sidste vurdering før første dosis af det aktive forsøgslægemiddel (dvs. vosoritid) eller placebo i 111-301.

12 måneders AGV ved besøg efter *baseline* er afledt over de forrige 12 måneder. For eksempel 12-månedersinterval AGV ved uge 52 111-302 = [(Højde ved besøg ved uge 52 111-302 - højde ved besøg ved uge 52 111-301)/(dato for besøg ved uge 52 111-302 - dato for besøg ved uge 52 111-301)] x 365,25.

Åbent forlængelsesforsøg

I det langsigtede forlængelsesforsøg (ACH-forsøg 111-205) blev 10 patienter behandlet kontinuerligt med en dosis Voxzogo på 15 µg/kg/dag i op til 5 år. Middelforbedringen (SD) i AGV sammenlignet med *baseline* ved 60 måneder var 1,34 (1,31) cm/år.

Forøgelsen i højde efter 5 års behandling med 15 µg/kg/dag af Voxzogo blev sammenlignet med en alders- og kønsmæssigt tilpasset kontrol. Den 5-årige komparative tværsnitsanalyse justeret for forskelle i *baseline*-højde viste, at der var en statistisk signifikant middelforskel (95 % CI) i højde til fordel for Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$) sammenlignet med ikke-behandlede patienter med akondroplasi.

Pædiatrisk population < 5 år

I alt 75 patienter i alderen 4,4 måneder til 59,8 måneder på dag 1 for dosering deltog i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg på 52 uger. Mindst 6 måneders *baseline*-vækstdata blev indsamlet i observationsforsøget for patienter, som var i alderen 6 måneder og derover ved randomisering, og mindst 3 måneders *baseline*-data for de forsøgspersoner, der var i alderen under 6 måneder ved randomisering. I alt 64 patienter blev randomiseret til at modtage behandling med vosoritid eller placebo, og 11 patienter modtog åben behandling. Efter 52 uger havde patienter behandlet med vosoritid en forbedring i højde-Z-score +0,30 SDS (95 % CI 0,07; 0,54) sammenlignet med placebo.

Ni børn i alderen > 24 til < 60 måneder blev behandlet med vosoritid i 3 år og udviste en forbedring i højde-Z-score på + 1,22 SDS (95 % CI 0,78; 1,66) og en LS-middelforskel i højde på 5,73 cm (95 % CI 3,54; 7,93) sammenlignet med en alders- og kønsmæssigt tilpasset kontrol af ikke-behandlede patienter med akondroplasi.

Elleve børn i alderen > 6 til < 24 måneder blev behandlet med vosoritid i 2 år og udviste en forbedring i højde-Z-score på + 0,79 SDS (95 % CI 0,29; 1,28) og en LS-middelforskel i højde på 2,69 cm (95 % CI 1,00; 4,38) sammenlignet med en alders- og kønsmæssigt tilpasset kontrol af ikke-behandlede patienter med akondroplasi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vosoritid er et modificeret, rekombinant humant CNP. De 39 aminosyre-peptidanaloger omfatter de 37 C-terminale aminosyrer i CNP53-humansekvensen plus tilføjelsen af 2 aminosyrer (Pro Gly) til at give resistens mod nedbrydning af neutral endopeptidase (NEP), hvilket medfører forlænget halveringstid sammenlignet med endogen CNP.

Farmakokinetikken for vosoritid blev evalueret hos i alt 58 patienter i alderen 5 til 18 år med akondroplasi, som fik subkutane injektioner med vosoritid 15 µg/kg en gang dagligt i 52 uger. Farmakokinetisk eksponering af vosoritid hos 15 patienter i alderen 2 til < 5 år var sammenlignelig med ældre børn.

Hos 8 patienter i alderen 6 måneder til < 2 år, der fik 30 µg/kg en gang dagligt, var den farmakokinetiske eksponering af vosoritid 65 til 70 % højere end hos de ældre børn (> 2 år), der fik 15 µg/kg en gang dagligt. Hos 9 patienter i alderen < 6 måneder, der fik 30 µg/kg en gang dagligt, var den farmakokinetiske eksponering af vosoritid 57 til 105 % højere end hos de ældre børn (> 2 år), der fik 15 µg/kg en gang dagligt.

Absorption

Vosoritid blev absorberet med en median T_{max} på 15 minutter. Middel-peak-koncentration ($\pm$ SD) (C_{max}) og området under grafen for koncentration-tid fra tid nul til sidste målbare koncentration (AUC_{0-t}), der blev observeret efter 52 ugers behandling, var henholdsvis 5 800 ($\pm$ 3 680) og 290 000 ($\pm$ 235 000) pg-min/ml. Biotilgængeligheden for vosoritid blev ikke vurderet i kliniske forsøg.

Fordeling

Middelfordelingsvolumenen ($\pm$ SD) efter 52 ugers behandling var 2 910 ($\pm$ 1 660) ml/kg.

Biotransformation

Metabolismen for vosoritid forventes at ske via kataboliske processer og nedbrudt i små peptidfragmenter og aminosyrer.

Elimination

Middel-clearance ($\pm$ SD) efter 52 ugers behandling var 79,4 (53,0) ml/min/kg. Middelhalveringstiden ($\pm$ SD) var 27,9 (9,9) minutter.

Variabilitet for interforsøgspersoner (variationskoefficient) i clearance var 33,6 %.

Linearitet/non-linearitet

Forøgelsen i plasmaeksposering (AUC og $C_{\max}$) med dosis var større end dosisproportionalet på tværs af dosisintervallet på 2,5 (0,17 gange den anbefalede dosis) til 30,0 $\mu\text{g/kg/dag}$ (to gange den godkendte dosis).

Særlige populationer

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for vosoritid på baggrund af alder (0,9 til 16 år), køn, race eller etnicitet.

Kropsvægt

Kropsvægten er den eneste signifikante kovariant for vosoritids clearance eller fordelingsvolumen. Clearance og fordelingsvolumen for vosoritid steg med forøget kropsvægt hos patienter med akondroplasi (9 til 74,5 kg). Den foreslåede dosering (se pkt. 4.2) tager højde for denne afvigelse og anbefaler anvendelse af doser over (hos patienter mellem 10 og 16 kg kropsvægt) eller under (hos patienter med kropsvægt over 44 kg) "standarddosis" på 15 $\mu\text{g/kg}$ for at muliggøre et ensartet eksponeringsniveau i alle vægtintervaller.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Vosoritids sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke evalueret. På baggrund af elimineringsmekanismen forventes det ikke, at nedsat nyre- eller leverfunktion ændrer farmakokinetikken for vosoritid.

Lægemiddelinteraktionsstudier

Studier af *in vitro*-hæmning og -induktion af cytokrom P450 (CYP) indikerede, at vosoritid ikke hæmmer CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4/5 eller inducerer CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5 ved klinisk relevante koncentrationer. Studier af *in vitro*-interaktion indikerede også, at potentialet for interaktion med lægemiddeltransporterne OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp og BSEP er lavt ved klinisk relevante koncentrationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set hos dyr ved eksponeringsniveauer, der svarer til de kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

Der blev observeret forbigående fald i blodtrykket og øget hjerterefrekvens hos raske aber på tværs af flere forsøg med doser på 28 til 300 $\mu\text{g/kg}$ på en dosisrelateret måde. De største virkninger blev typisk observeret inden for den første time efter dosis, og de var generelt asymptomatiske. Hos visse aber, der fik større doser vosoritid, blev der observeret kortvarige udbrud af sternal/lateral tilbagelænhed eller hypoaktivitet. Disse virkninger kan være relateret til et fald i blodtrykket.

Bivirkninger på kropsstilling, knogleform, mobilitet og knoglestyrke blev observeret hos normale dyr i toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og aber. Hos aber er NOAEL for vosoritid 25 µg/kg (middel-C_{max}-værdi på 1 170 pg/ml; cirka svarende til den anbefalede humandosis for et menneske på 20 kg) ved daglig administration via subkutan injektion i 44 uger.

Karcinogenicitet/mutagenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitets- og genotoksicitetsstudier med vosoritid. På baggrund af virkningsmekanismen forventes vosoritid ikke at være tumorigent.

Nedsat fertilitet

I et fertilitets- og reproduktionsstudie hos han- og hunrotter ved dosisniveauer på op til 540 µg/kg/dag viste vosoritid ingen virkning på parringsevne, fertilitet eller kuldkarakteristika.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Vosoritid blev ikke associeret med virkninger på reproduktionsevne, in utero- eller udviklingsparametre målt hos rotter og kaniner ved undersøgelse af fertilitet eller udvikling af embryo/foster i studier af præ- og postnatal udvikling.

Vosoritid blev påvist i modermælk hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Citronsyre (E 330)
Natriumcitrat (E 331)
Trehalosedihydrat
Mannitol (E 421)
Methionin
Polysorbat 80 (E 433)

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist i 3 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen anvendes øjeblikkeligt, medmindre metoden til rekonstitution udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, skal Voxzogo administreres inden for 3 timer efter rekonstitution (se pkt. 4.2).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Voxzogo kan opbevares ved stuetemperatur under 30 °C i én enkelt periode på op til 90 dage, men ikke længere end udløbsdatoen. Voxzogo må ikke anbringes i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Vosoritid 0,4 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver

2 ml-hætteglas med gummiprop (bromobutyl) og hvidt fliplåg.

Solvens

Fyldt injektionssprøjte (glas) med stempel (bromobutyl) og spidshætte med luerlock og ”manipulationsafslørende” forsegling indeholdende 0,5 ml vand til injektionsvæsker.

Vosoritid 0,56 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver

2 ml-hætteglas med gummiprop (bromobutyl) og magenta fliplåg.

Solvens

Fyldt injektionssprøjte (glas) med stempler (bromobutyl) og spidshætte med luerlock og ”manipulationsafslørende” forsegling indeholdende 0,7 ml vand til injektionsvæsker.

Vosoritid 1,2 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver

2 ml-hætteglas med gummiprop (bromobutyl) og gråt fliplåg.

Solvens

Fyldt injektionssprøjte (glas) med stempler (bromobutyl) og spidshætte med luerlock og ”manipulationsafslørende” forsegling indeholdende 0,6 ml vand til injektionsvæsker

Hver æske indeholder:

- 10 hætteglas med Voxzogo
- 10 fyldte injektionssprøjter med vand til injektionsvæsker
- 10 individuelle kanyler til engangsbrug (23 gauge, til rekonstitution)
- 10 individuelle sprøjter til engangsbrug (30 gauge, til administration)

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af Voxzogo til subkutan injektion

- Den korrekte Voxzogo-styrke og den korrekte fyldte injektionssprøjte med solvens (rekonstitutionsvolumen) skal bekræftes på baggrund af patientens kropsvægt (se tabel 1).

- Alt nødvendigt supplerende tilbehør skal være på plads, inden der begyndes.
 - Spritservietter
 - Gaze eller plastre
 - Beholder til skarpe genstande
- Voxzogo-hætteglasset og solvens i en fyldt injektionssprøjte (vand til injektionsvæsker) skal udtages fra køleskabet og opnå stuetemperatur, inden Voxzogo rekonstitueres.
- Kanylen til solvens skal sættes på den fyldte injektionssprøjte med solvens (vand til injektionsvæsker).
- Hele solvensmængden skal injiceres i hætteglasset.
- Solvensen i hætteglasset skal hvirvles forsigtigt rundt, indtil det hvide pulver er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.
- Doseringsmængden for den rekonstituerede opløsning skal trækkes langsomt op fra engangshætteglasset til en sprøjte.
- Når det er rekonstitueret, er dette lægemiddel en klar, farveløs til gul væske. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis der er synlige partikler.
- Efter rekonstitution kan Voxzogo opbevares i hætteglasset ved stuetemperatur op til 25 °C i maksimalt 3 timer. Dette lægemiddel indeholder ikke konserveringsmiddel.
- Ved administration skal den påkrævede dosismængde ekstraheres fra hætteglasset vha. den medfølgende administrationssprøjte (se tabel 1).
- Alle hætteglas og fyldte injektionssprøjter er kun til engangsbrug.
- Kun den medfølgende administrationssprøjte må anvendes.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Alle kanyler og sprøjter skal bortskaffes i en beholder til skarpe genstande.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/YYYY

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato Campus
46 Galli Drive
Novato, CA 94949
USA

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**0,4 MG-ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voxzogo 0,4 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
vosoritid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,4 mg vosoritid. Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 0,4 mg vosoritid i 0,5 ml opløsning, svarende til en koncentration på 0,8 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: citronsyre (E 330), natriumcitrat (E 331), trehalosedihydrat, mannitol (E 421), methionin, polysorbat 80 (E 433)
Solvens: vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Denne æske indeholder:
10 hætteglas med pulver (0,4 mg)
10 sprøjter med solvens (0,5 ml)
10 engangskanyler
10 engangssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udelukkende til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur under 30 °C i én enkelt periode på op til 90 dage.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, skal vosoritid administreres inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1577/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Voxzogo 0,4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**0,4 MG-HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Voxzogo 0,4 mg pulver til injektionsvæske
vosoritid
S.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,4 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT SPRØJTE MED 0,5 ML SOLVENS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Voxzogo
S.c. anvendelse efter rekonstitution

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

Til rekonstitution af pulveret i hætteglasset

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER MED FYLDT SPRØJTE MED 0,5 ML****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Solvens til Voxzogo
Vand til injektionsvæsker
Subkutan anvendelse efter rekonstitution
0,5 ml

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**0,56 MG-ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voxzogo 0,56 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
vosoritid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,56 mg vosoritid. Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 0,56 mg vosoritid i 0,7 ml opløsning, svarende til en koncentration på 0,8 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: citronsyre (E 330), natriumcitrat (E 331), trehalosedihydrat, mannitol (E 421), methionin, polysorbat 80 (E 433)
Solvens: vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Denne æske indeholder:
10 hætteglas med pulver (0,56 mg)
10 sprøjter med solvens (0,7 ml)
10 engangskanyler
10 engangssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udelukkende til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur under 30 °C i én enkelt periode på op til 90 dage.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, skal vosoritid administreres inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1577/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Voxzogo 0,56 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**0,56 MG-HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Voxzogo 0,56 mg pulver til injektionsvæske
vosoritid
S.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,56 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT SPRØJTE MED 0,7 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Voxzogo
S.c. anvendelse efter rekonstitution

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,7 ml

6. ANDET

Til rekonstitution af pulveret i hætteglasset

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER MED FYLDT SPRØJTE MED 0,7 ML****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Solvens til Voxzogo
Vand til injektionsvæsker
Subkutan anvendelse efter rekonstitution
0,7 ml

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**1,2 MG-ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voxzogo 1,2 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
vosoritid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 1,2 mg vosoritid. Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 1,2 mg vosoritid i 0,6 ml opløsning, svarende til en koncentration på 2 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: citronsyre (E 330), natriumcitrat (E 331), trehalosedihydrat, mannitol (E 421), methionin, polysorbat 80 (E 433)
Solvens: vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Denne æske indeholder:
10 hætteglas med pulver (1,2 mg)
10 sprøjter med solvens (0,6 ml)
10 engangskanyler
10 engangssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udelukkende til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur under 30 °C i én enkelt periode på op til 90 dage.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, skal vosoritid administreres inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1577/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Voxzogo 1,2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**1,2 MG-HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Voxzogo 1,2 mg pulver til injektionsvæske
vosoritid
S.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,2 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT SPRØJTE MED 0,6 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Voxzogo
S.c. anvendelse efter rekonstitution

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,6 ml

6. ANDET

Til rekonstitution af pulveret i hætteglasset

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER MED FYLDT SPRØJTE MED 0,6 ML****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Solvens til Voxzogo
Vand til injektionsvæsker
Subkutan anvendelse efter rekonstitution
0,6 ml

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Voxzogo 0,4 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Voxzogo 0,56 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Voxzogo 1,2 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
vosoritid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du eller dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du eller dit barn vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Voxzogo
3. Sådan skal du bruge Voxzogo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Voxzogo?

Voxzogo indeholder det aktive stof vosoritid. Det ligner et protein i kroppen, der kaldes C type-natriuretisk peptid (CNP). Vosoritid er fremstillet med rekombinant teknologi, der omfatter bakterier, som er modificeret til at indeholde genet til produktion af proteinet.

Hvad bruges Voxzogo til?

Dette lægemiddel bruges til behandling af akondroplasi hos patienter under 4 måneder og ældre, hvis knogler stadig vokser. Akondroplasi er en genetisk tilstand, hvor væksten i næsten alle kroppens knogler, herunder kraniet, ryggraden, armene og benene, påvirkes, hvilket medfører en meget kort statur med et karakteristisk udseende.

Produktet er kun indiceret til akondroplasi, som skyldes mutationer i *FGFR3*-genet, hvilket bekræftes ved hjælp af gentest.

Hvordan virker Voxzogo?

Det aktive stof i Voxzogo virker direkte på dine knoglers vækstområder for at fremme ny knoglevækst.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Voxzogo

Brug ikke Voxzogo

- hvis du eller dit barn er allergisk over for vosoritid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Voxzogo:

- Hvis du eller dit barn har en alvorlig hjertesygdom eller har problemer med blodtrykket.
- Hvis du eller dit barn tager eller for nylig har taget medicin, som er blodtrykssænkende.

Hvis noget af dette gælder for dig eller dit barn, eller hvis du er i tvivl om noget, skal du kontakte din læge, før du bruger Voxzogo.

Indvirkning på blodtrykket

Voxzogo kan få blodtrykket til at falde. Derfor kan du føle dig svimmel, træt eller få kvalme.

Blodtrykket bliver typisk normalt igen inden for 90 minutter efter injektionen med Voxzogo. Hvis disse virkninger opstår og er alvorlige, skal du kontakte din læge.

Hvis du drikker rigelige mængder væske på tidspunktet for injektionen, kan det reducere sandsynligheden for disse virkninger. Det anbefales, at patienterne spiser en let snack og drikker tilstrækkeligt med væske (f.eks. vand, mælk eller juice) cirka 30 minutter inden injektionen.

Børn og unge

Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om brugen af dette lægemiddel hos børn under 4 måneder, og det anbefales derfor ikke.

Brug af anden medicin sammen med Voxzogo

Fortæl det altid til lægen, hvis du eller dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

Hvis du eller dit barn behandles med dette lægemiddel og er gravid eller ammer, har mistanke om, at du eller dit barn er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet og amning.

Trafik og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan få dig til at føle dig svimmel, forvirret eller træt, eller du kan få kvalme efter din injektion. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, køre på cykel, udføre fysiske aktiviteter eller betjene maskiner i ca. 1 time efter injektionen, eller før du har det godt igen.

Voxzogo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Voxzogo

En omsorgsperson skal give injektionen med Voxzogo. Du må ikke foretage injektionen med Voxzogo på dit barn, før du har fået behørig oplæring fra en sundhedsperson.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosis

Din læge vælger den korrekte dosis afhængigt af din eller dit barns kropsvægt. Lægen fortæller dig, hvor meget af injektionsopløsningen der skal indsprøjtes. Hvis du er i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tabel 1 viser den dosis, som du eller dit barn skal indsprøjte dagligt baseret på kropsvægt. Mængden, der skal indsprøjtes, kan være vist som forskellige mængder alt efter hvilken type sprøjte, der medfølger i din pakning (milliliter (ml) eller enheder (E)). Kontrollér, at du har den korrekte dosis til den sprøjte, du bruger.

Tabel 1: Enkeltdosis mængde i forhold til kropsvægt i ml og enhedsmængder

Krops- vægt (kg)	Dosis (mg)	Vosoritid 0,4 mg solvens (vand til injektionsvæsker): 0,5 ml		Vosoritid 0,56 mg solvens (vand til injektionsvæsker): 0,7 ml		Vosoritid 1,2 mg solvens (vand til injektionsvæsker): 0,6 ml	
		koncentration: 0,8 mg/ml		koncentration: 0,8 mg/ml		koncentration: 2 mg/ml	
		Daglig mængde injektionsvæske					
		ml	Enheder	ml	Enheder	ml	Enheder
4	0,12 mg	0,15 ml	15 E				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 E				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 E				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 E				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 E		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 E		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 E		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 E
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30E
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 E
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 E

Du eller dit barn bør spise en let snack og drikke tilstrækkeligt med vand, mælk eller juice cirka 30 minutter inden injektionen. Dette kan reducere bivirkninger som svimmelhed, træthed eller kvalme.

Sådan skal du bruge Voxzogo

Injektionen med Voxzogo skal gives langsomt under huden (subkutan injektion).

Injektionen skal gives på cirka det samme tidspunkt hver dag.

Det anbefales, at du giver injektionen et forskelligt sted hver dag og ikke bruger det samme sted 2 dage i træk. Injicer ikke dette lægemiddel i skönhedspletter, ar, modermærker eller områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård.

Hvis du har brugt for meget Voxzogo

Hvis du har injiceret for meget Voxzogo, skal du fortælle det til lægen med det samme.

Hvis du har glemt at bruge Voxzogo

Hvis dit barn ikke fik den tiltænkte dosis, skal injektionen stadig gives, hvis der ikke er gået 12 timer efter det planlagte tidspunkt. Hvis der er gået mere end 12 timer efter det oprindelige dosistidspunkt, må den glemte dosis ikke gives. Vent til næste dag, og fortsæt med den sædvanlige dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du holder op med at bruge Voxzogo

Kontakt altid dit barns læge, før du beslutter dig for at stoppe dit barns behandling. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du eller dit barn er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**:

- Lavt blodtryk (midlertidige virkninger omfatter svimmelhed, træthedsfølelse eller kvalme kort tid efter en injektion)
- Opkastning
- Reaktioner på injektionsstedet: rødme, kløe, betændelse, hævelse, blå mærker, udslæt, nældefeber, smerter. Reaktioner på injektionsstedet er normalt mindre og går væk af sig selv inden for få timer
- Høje niveauer af basisk fosfatase i blodet (påvist ved blodprøver)

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**:

- Føle sig svag eller forvundet og besvime
- Svimmelhed
- Kvalme
- Træthed

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**:

- Unormal hårvækst hvor som helst på kroppen hos enten personer af hankøn eller hunkøn (hypertrikose)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet **utilgængeligt for børn**.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "Anv. inden". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). **Må ikke nedfryses**. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Voxzogo kan opbevares ved stuetemperatur (under 30 °C) i op til 90 dage, men ikke længere end udløbsdatoen. Voxzogo **må ikke** anbringes i køleskab efter opbevaring ved stuetemperatur. **Notér datoen**, hvor du tog Voxzogo ud af køleskabet til opbevaring ved stuetemperatur, på æsken.

Brug Voxzogo, så snart det er klargjort som opløsning. I alle tilfælde skal det gives inden for 3 timer, efter det er klargjort. Brug ikke dette lægemiddel, hvis injektionsopløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Voxzogo indeholder:

- Aktivt stof: vosoritid.
 - Hvert hætteglas med 0,4 mg pulver rekonstitueret i en opløsning på 0,5 ml solvens svarer til en koncentration på 0,8 mg/ml.
 - Hvert hætteglas med 0,56 mg pulver rekonstitueret i en opløsning på 0,7 ml solvens svarer til en koncentration på 0,8 mg/ml.
 - Hvert hætteglas med 1,2 mg pulver rekonstitueret i en opløsning på 0,6 ml solvens svarer til en koncentration på 2 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyre (E 330), natriumcitrat (E 331), trehalosedihydrat, mannitol (E 421), methionin, polysorbat 80 (E 433).
- Solvensen er vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Voxzogo pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, leveres som:

- et hvidt til gult pulver til injektionsvæske, opløsning i et hætteglas af glas og
- en klar og farveløs solvens (vand til injektionsvæsker) til at opløse pulveret i.

Efter opløsning af pulveret i solvensen er opløsningen en klar, farveløs til gul væske.

Hver æske indeholder:

- 10 hætteglas med Voxzogo
- 10 fyldte injektionssprøjter med vand til injektionsvæsker
- 10 individuelle engangskanyler
- 10 individuelle engangssprøjter

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Brugsanvisning til sprøjte gradueret i milliliter (ml)

Læs denne brugsanvisning, før du bruger Voxzogo, og hver gang du får en genopfyldning. Der kan være ny information.

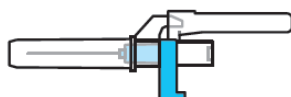
Medfølgende dele til injektion af Voxzogo (se figur A)

Figur A

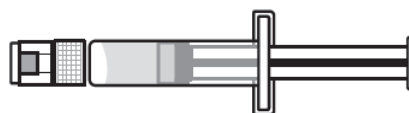
Hætteglas med
Voxzogo



Solvenskanyle
(den blå tap trækker kanylen
tilbage)



Solvenssprøjte
(indeholder vand til injektioner til
rekonstitution af Voxzogo)



Injektionssprøjte



Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er i tvivl om din anbefalede dosis, eller hvordan du skal bruge solvenskanylen og injektionssprøjten.

Nødvendige dele, som *ikke* følger med i æsken (se figur B)

Spørg apotekspersonalet, hvis du ikke har disse dele.

Figur B

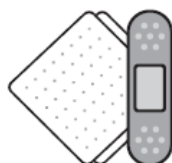
Spritservietter



Beholder til skarpe
genstande

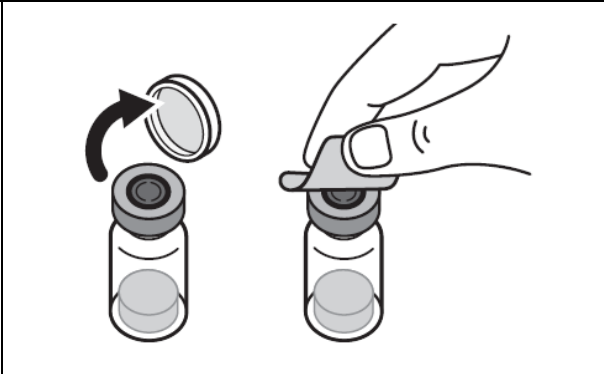
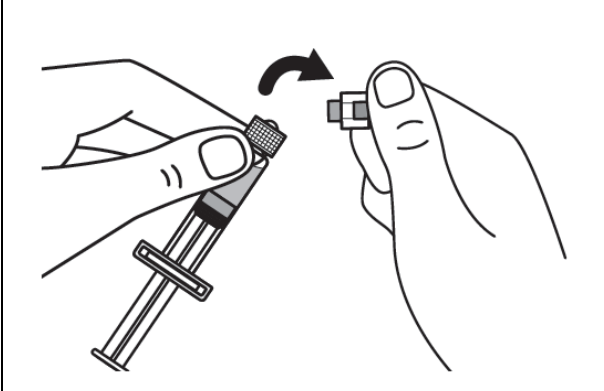
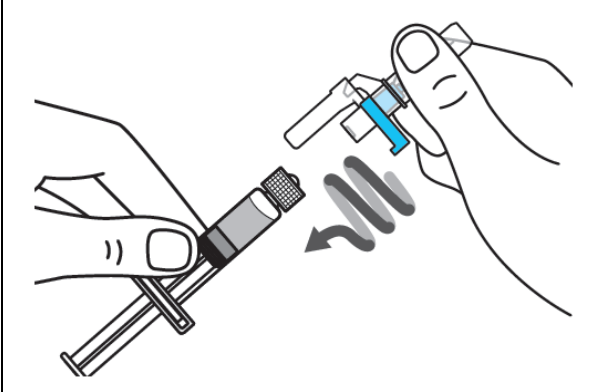
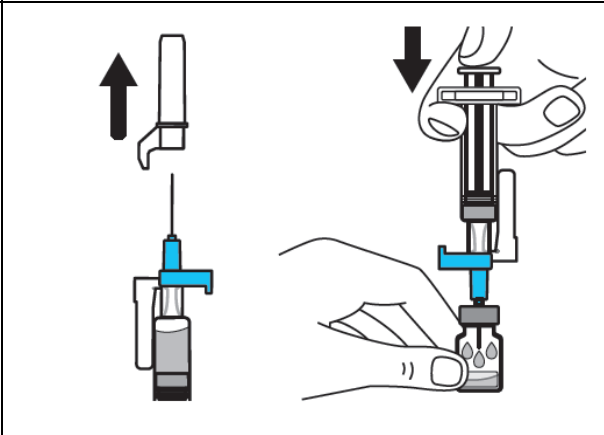


Gaze eller plaster



SÅDAN GØR DU KLAR TIL INJEKTION

Inden du går i gang, skal du sikre, at du har en ren arbejdsoverflade, og at du har vasket hænder.

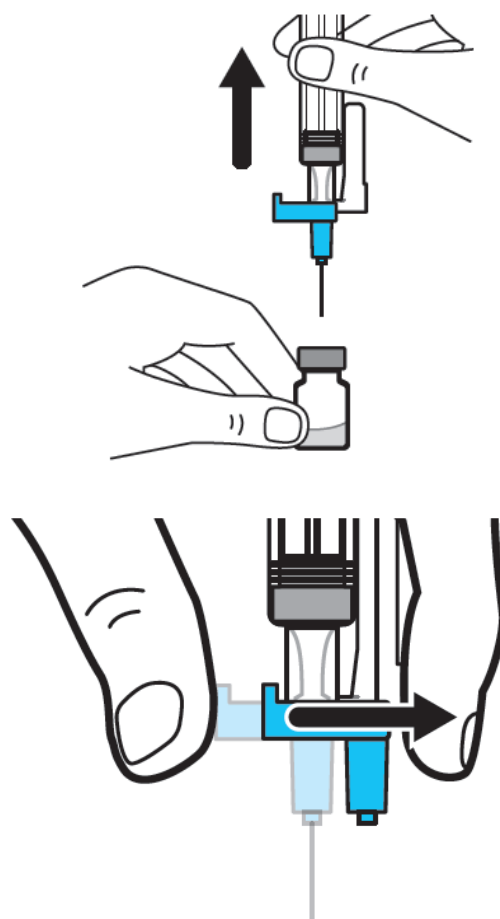
Trin 1: Vip låget af hætteglasset på en ren, plan overflade, og aftør toppen med en spritserviet. Dine fingre må ikke berøre hætteglassets prop, efter at du har aftørret den med en spritserviet.	
Trin 2: Bøj låget forsigtigt, så det klikker af solvenssprøjten.	
Trin 3: Skru solvenskanylen på solvenssprøjten, indtil den ikke længere kan drejes.	
Trin 4: Træk kanylehætten af, og isæt kanylen i hætteglasset gennem midten af hætteglassets prop. Tryk langsomt stemplet ned, så hele væsken injiceres. Vær forsigtig med ikke at trykke på den blå tap før i trin 5.	

Trin 5: Tag kanylen op fra hætteglasset, og tryk derefter på den blå tap, så kanylen trækkes tilbage. Bortskaf kanylen og sprøjten i en beholder til skarpe genstande.

Se trin 19 og "Sådan kasserer (bortskaffer) du Voxzogo".

Solvenssprøjten må ikke bruges til at give injektionen.

⚠ VIGTIGT: Vær forsigtig, så du ikke berører kanylens spids.



Trin 6: Hætteglasset hvirvles forsigtigt rundt, indtil pulveret er helt opløst, og opløsningen er klar.

Det må ikke rystes.

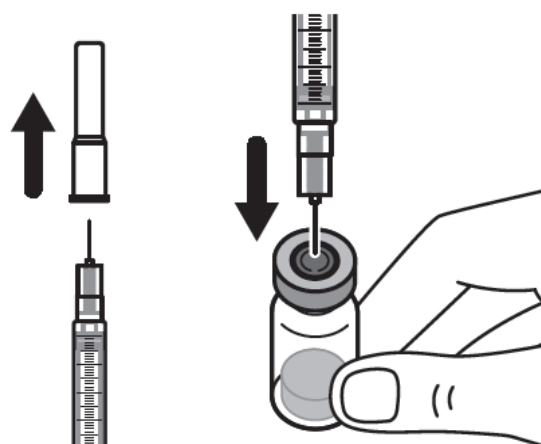
Kontrollér, at lægemidlet er klart til gult, ikke er uklart og ikke indeholder partikler.



Trin 7: Træk kanylehætten af injektionssprøjten, og isæt kanylen i hætteglasset lige gennem midten af hætteglassets prop.

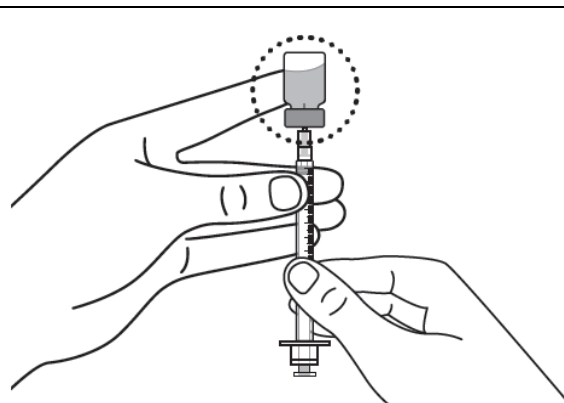
Vær forsigtig, så du ikke bøjer kanylen.

⚠ VIGTIGT: Sæt ikke hætten tilbage på kanylen.



Trin 8: Hold hætteglasset og sprøjten, og vend forsigtigt hætteglasset med bunden opad, mens kanylen stadig er isat. Hætteglasset skal være øverst.

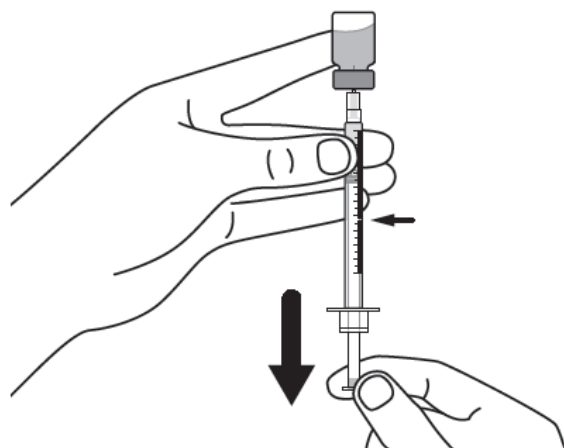
Vær forsigtig, så du ikke bøjer kanylen.



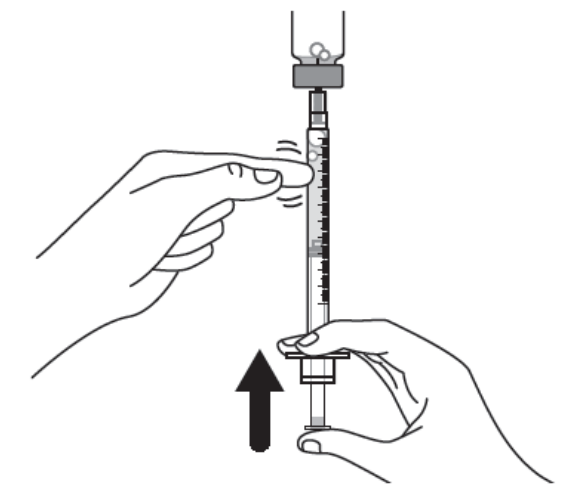
Trin 9: Hold kanylespidsen i lægemidlet, og træk langsomt stemplet tilbage for at trække den ordinerede dosis ind i sprøjten.

Se etiketten med ordinationsoplysninger for information om den mængde, der skal trækkes ind i sprøjten.

⚠ VIGTIGT: Træk kun den ordinerede dosis ind i sprøjten.



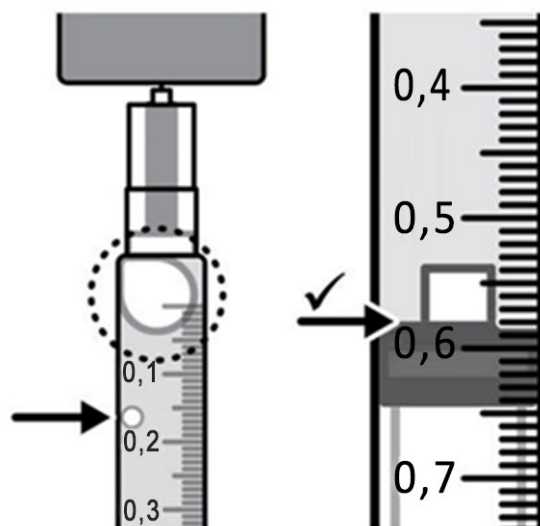
Trin 10: Fjern store luftbobler i sprøjten ved at banke let på sprøjten. Skub derefter boblerne langsomt tilbage i hætteglasset.



Trin 11: Gentag trin 9 og 10, indtil du har den korrekte ordinerede dosis i sprøjten og ingen store bobler.

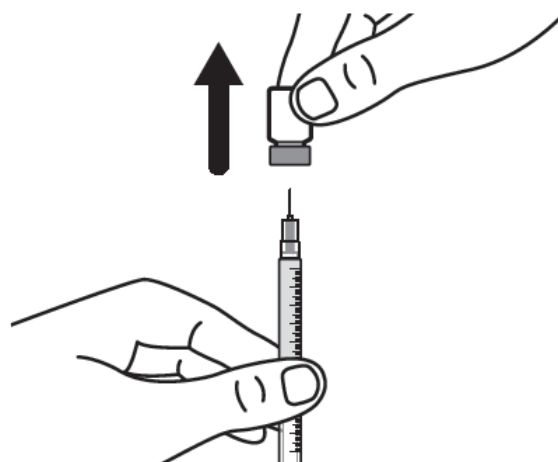
Sørg for, at dosen i sprøjten svarer til den ordinerede dosis. Mål fra stemplets bund som vist.

⚠ VIGTIGT: Fjern alle store bobler. 1 eller 2 små bobler er acceptable.



Trin 12: Sørg for, at du har den ordinerede dosis i sprøjten, og fjern derefter hætteglasset, så dosen kan gives.

⚠ VIGTIGT: Bekræft, at mængden svarer til den ordinerede dosis, inden hætteglasset fjernes.



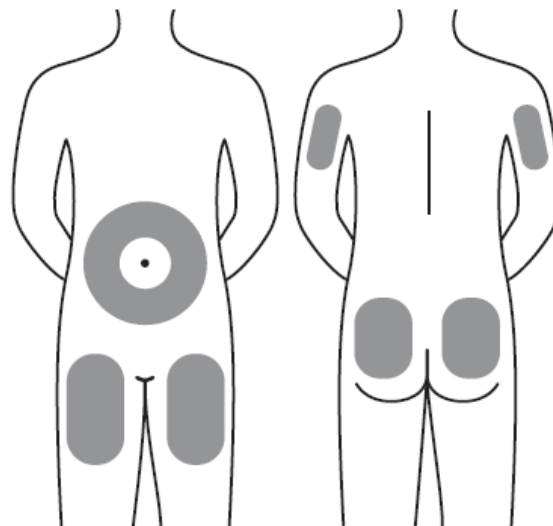
VALG OG KLARGØRING AF INJEKTIONSSTED

Trin 13: Voxzogo må kun injiceres i fedtlaget under huden (subkutan).

- Injektionen må ikke foretages gennem tøj.
- Foretag ikke en injektion på det samme sted to gange i træk.
- Injektionen må ikke foretages i hud, der er øm, har blå mærker, er hård, rød eller har ar.

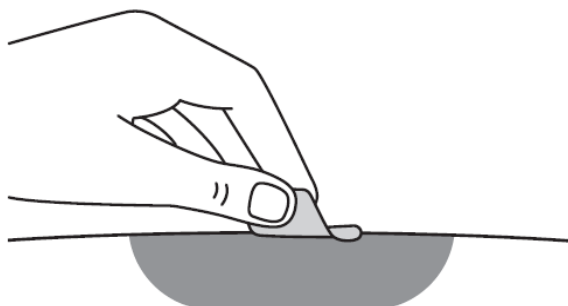
Følgende steder anbefales til injektion:

- **Bag på overarmene** eller
- **Lårene** eller
- **Maven** (5 centimeter fra navlen) eller
- **Balderne**



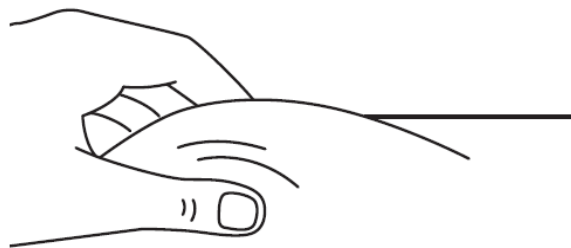
Trin 14: Aftør injektionsstedet med en spritserviet, og lad huden lufttørre.

Rør ikke ved området igen, før injektionen er foretaget.

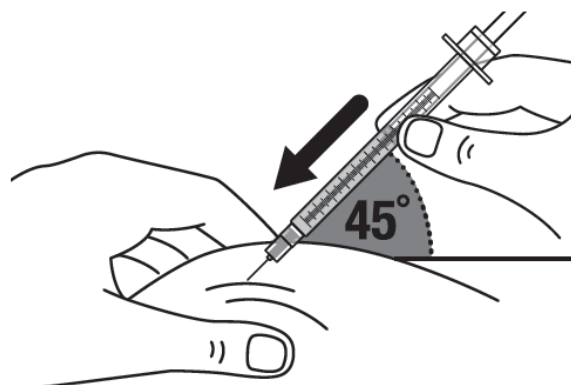


SÅDAN GIVES INJEKTIONEN MED VOXZOGO

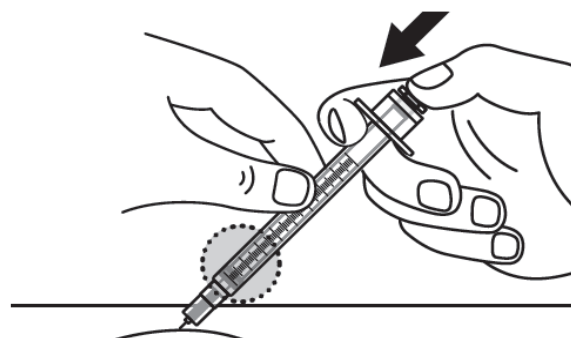
Trin 15: Efter aftørring af injektionsstedet med en spritserviet skal du knibe sammen omkring huden på injektionsstedet.



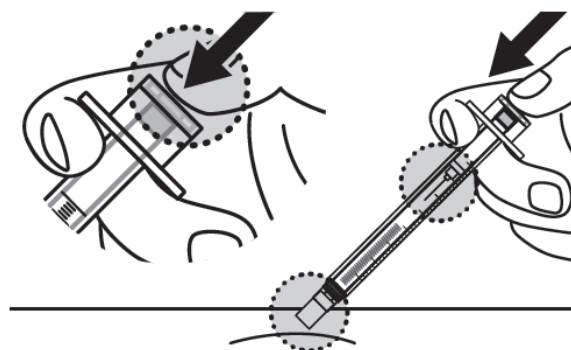
Trin 16: Før hurtigt kanylen helt ned i huden i en vinkel på 45 grader.



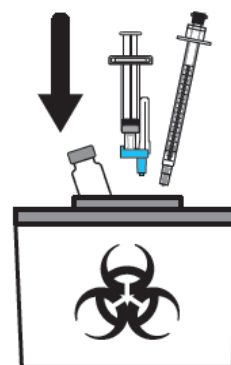
Trin 17: Slip grebet om huden, og tryk langsomt stemplet helt ned. Injicer hele dosen.



Trin 18: Bliv ved med at trykke på stemplet, indtil nålen trækkes tilbage i sprøjten.



Trin 19: Bortskaf det brugte hætteglas, sprøjter og kanyler i en beholder til skarpe genstande. Se "Sådan kasserer (bortskaffer) du Voxzogo" for at få flere oplysninger.



Efter injektionen med Voxzogo

- Undersøg injektionsstedet. Hvis der er en lille mængde blod på injektionsstedet, skal du forsigtigt trykke en gazetampon mod det i et par sekunder eller sætte et plaster på.
- **Gnub ikke** på injektionsstedet.
- Hold øje med tegn på lavt blodtryk, f.eks. svimmelhed, træthed eller kvalme. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte lægen eller sundhedsudbyderen, lægge dig på ryggen og anbringe puder under dine ben, så de hæves.

Sådan kasserer (bortskaffer) du Voxzogo

Læg brugte eller udløbne hætteglas, kanyler og sprøjter i en beholder til skarpe genstande straks efter brug.

Hvis du ikke har en beholder til skarpe genstande, kan du bruge en beholder fra husholdningen, som:

- er fremstillet af kraftigt plastic
- kan lukkes med en tæt forsegling og har et punkterfrit låg, så der ikke kan trænge skarpe genstande igennem
- kan stilles op og er stabil under brug
- er helt tæt og
- er korrekt mærket med en advarsel om farligt affald i beholderen

Når din beholder til skarpe genstande er næsten fuld, skal du følge de lokale retningslinjer for korrekt bortskaffelse af beholderen med skarpe genstande.

Medicin, hætteglas, løse kanyler og sprøjter må ikke bortskaffes med husholdningsaffaldet. Spørg apotekspersonalet, hvordan du bortskaffer medicin, som du ikke længere skal bruge. Dette bidrager til at beskytte miljøet.

Brugsanvisning til sprøjte gradueret i enheder

Læs denne brugsanvisning, før du bruger Voxzogo, og hver gang du får en genopfyldning. Der kan være ny information.

Solvenskanylerne og administrationssprøjterne i denne æske er nye dele og markeret med "Units" (enheder) til afmåling af din anbefalede dosis. Lægen vil give dig besked om den anbefalede dosis, du skal administrere, baseret på dit vægtinterval.

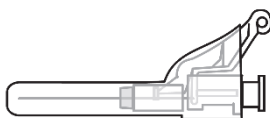
Medfølgende dele til injektion af Voxzogo (se figur A)

Figur A

Hætteglas med Voxzogo

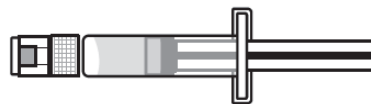


Solvenskanyle

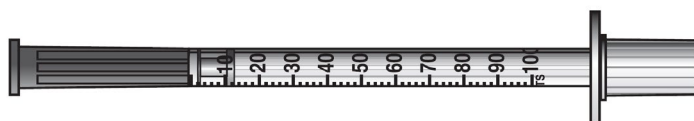


Solvenssprøjte

(indeholder vand til injektionsvæsker til rekonstitution af Voxzogo)



Injektionssprøjte



Din dosis kan indgives med injektionssprøjten i figur A. Målene for denne sprøjte svarer til ml som følger: 0,1 ml = 10 enheder.

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er i tvivl om din anbefalede dosis, eller hvordan du skal bruge solvenskanylen og injektionssprøjten.

Nødvendige dele, som *ikke* følger med i æsken (se figur B)

Spørg apotekspersonalet, hvis du ikke har disse dele.

Figur B

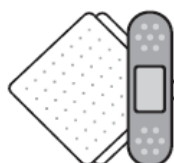
Spritservietter



Beholder til genstande

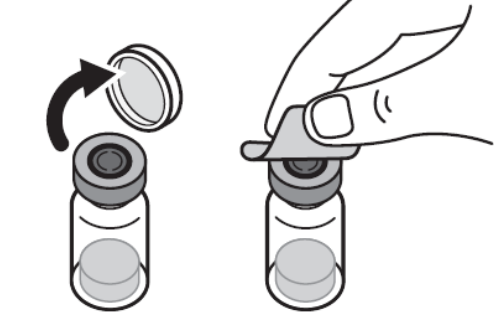
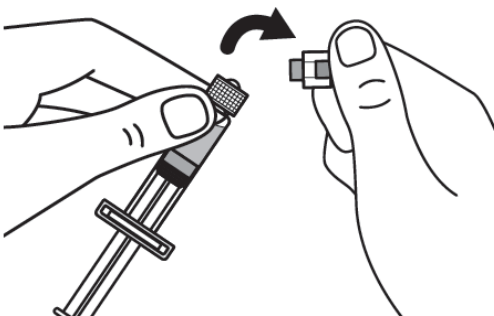
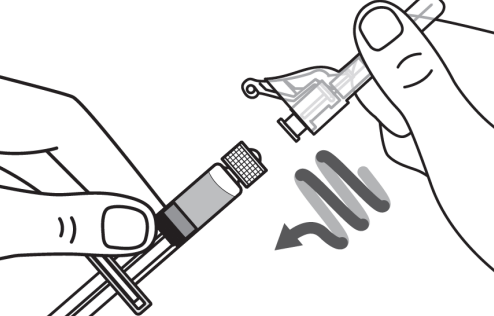
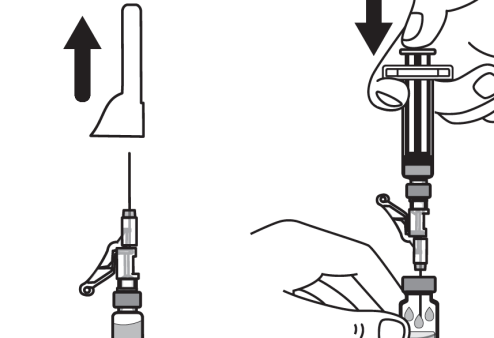


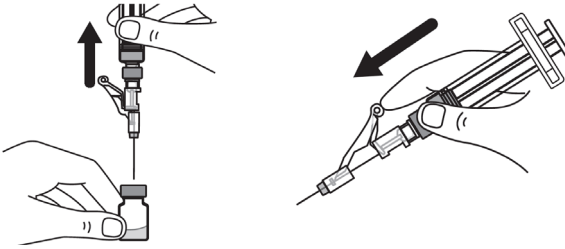
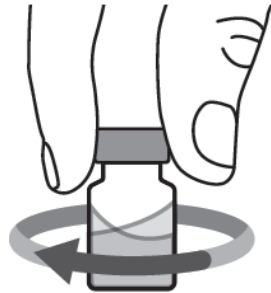
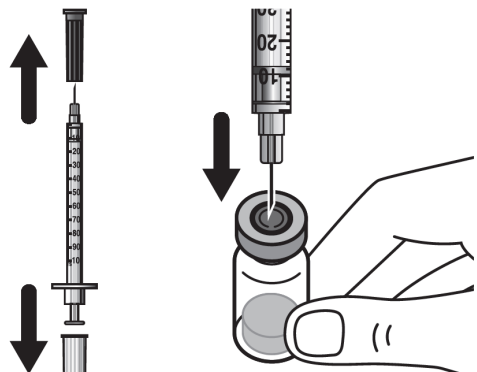
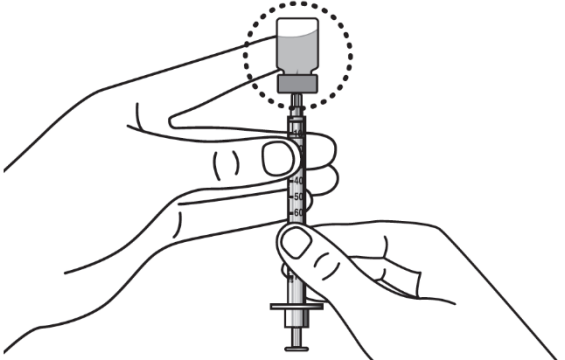
Gaze eller plaster



SÅDAN GØR DU KLAR TIL INJEKTION

Inden du går i gang, skal du sikre, at du har en ren arbejdsoverflade, og at du har vasket hænder.

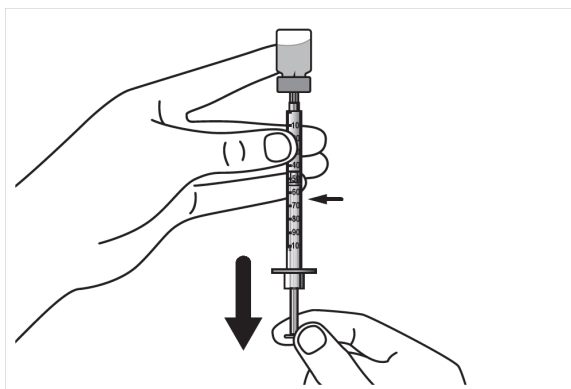
Trin 1: Vip låget af hætteglasset på en ren, plan overflade, og aftør toppen med en spritserviet. Dine fingre må ikke berøre hætteglassets prop, efter at du har aftørret den med en spritserviet.	
Trin 2: Bøj låget forsigtigt, så det klikker af solvenssprøjten.	
Trin 3: Skru solvenskanylen på solvenssprøjten, indtil den ikke længere kan drejes.	
Trin 4: Træk kanylehætten af, og isæt kanylen i hætteglasset gennem midten af hætteglassets prop. Tryk langsomt stemplet ned, så hele væsken injiceres.	

Trin 5: Tag kanylen op fra hætteglasset. Bortskaf kanylen og sprøjten i en beholder til skarpe genstande. Se trin 18 og "Sådan kasserer (bortskaffer) du Voxzogo". Solvenssprøjten må ikke bruges til at give injektionen. ⚠ VIGTIGT: Vær forsigtig, så du ikke berører kanylens spids.	
Trin 6: Hætteglasset hvirvles forsigtigt rundt, indtil pulveret er helt opløst, og opløsningen er klar. Det må ikke rystes. Kontrollér, at lægemidlet er klart til gult, ikke er uklart og ikke indeholder partikler.	
Trin 7: Træk kanylehætten af injektionssprøjten, og isæt kanylen i hætteglasset lige gennem midten af hætteglassets prop. Vær forsigtig, så du ikke bøjer kanylen. ⚠ VIGTIGT: Sæt ikke hætten tilbage på kanylen.	
Trin 8: Hold hætteglasset og sprøjten, og vend forsigtigt hætteglasset med bunden opad, mens kanylen stadig er isat. Hætteglasset skal være øverst. Vær forsigtig, så du ikke bøjer kanylen.	

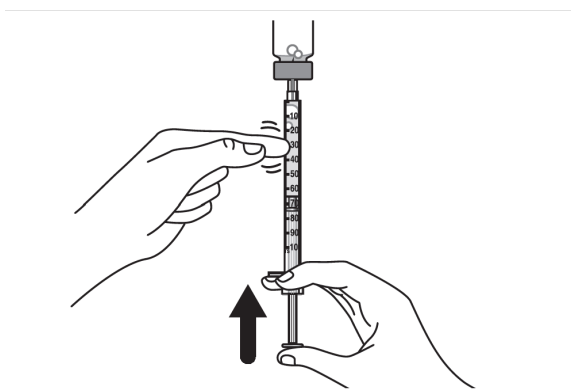
Trin 9: Hold kanylespidsen i lægemidlet, og træk langsomt stemplet tilbage for at trække den ordinerede dosis ind i sprøjten.

Se etiketten med ordinationsoplysninger for information om den mængde, der skal trækkes ind i sprøjten.

⚠ VIGTIGT: Kontrollér sprøjten, der medfølger i æsken, og træk kun den ordinerede dosis ind i sprøjten.



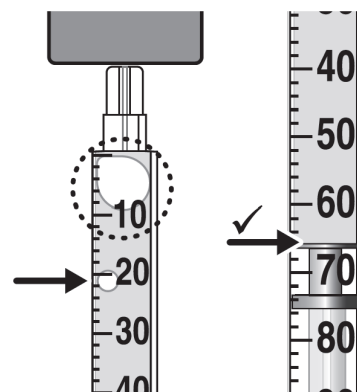
Trin 10: Fjern store luftbobler i sprøjten ved at banke let på sprøjten. Skub derefter boblerne langsomt tilbage i hætteglasset.



Trin 11: Gentag trin 9 og 10, indtil du har den korrekte ordinerede dosis i sprøjten og ingen store bobler.

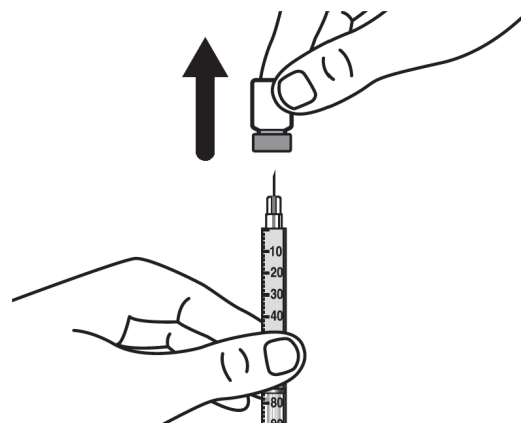
Sørg for, at dosen i sprøjten svarer til den ordinerede dosis. Mål fra stemplets bund som vist.

⚠ VIGTIGT: Fjern alle store bobler. 1 eller 2 små bobler er acceptable.



Trin 12: Sørg for, at du har den ordinerede dosis i sprøjten, og fjern derefter hætteglasset, så dosen kan gives.

⚠ VIGTIGT: Bekræft, at mængden svarer til den ordinerede dosis, inden hætteglasset fjernes.



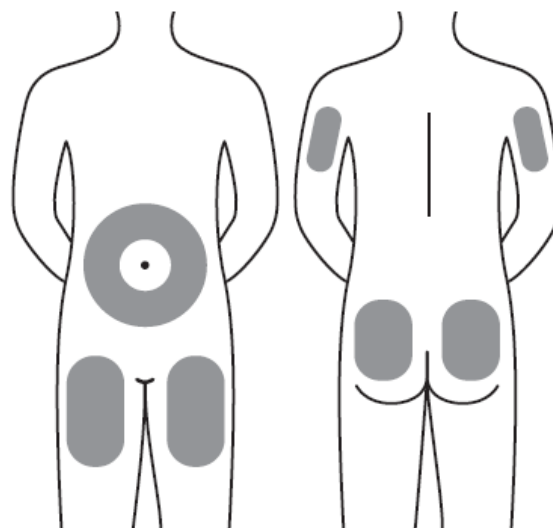
VALG OG KLARGØRING AF INJEKTIONSSTED

Trin 13: Voxzogo må kun injiceres i fedtlaget under huden (subkutan).

- Injektionen må ikke foretages gennem tøj.
- Foretag ikke en injektion på det samme sted to gange i træk.
- Injektionen må ikke foretages i hud, der er øm, har blå mærker, er hård, rød eller har ar.

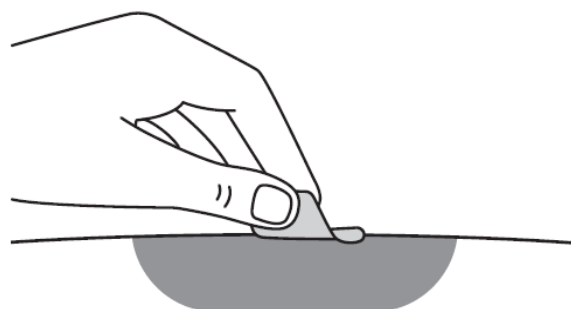
Følgende steder anbefales til injektion:

- **Bag på overarmene** eller
- **Lårene** eller
- **Maven** (5 centimeter fra navlen) eller
- **Balderne**

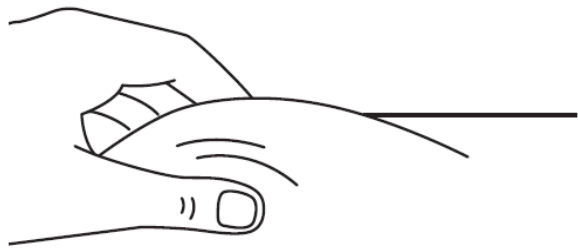
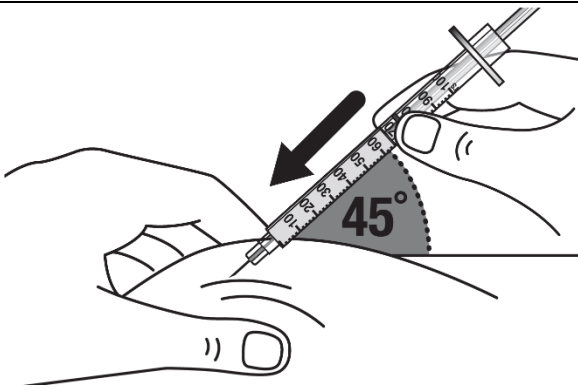
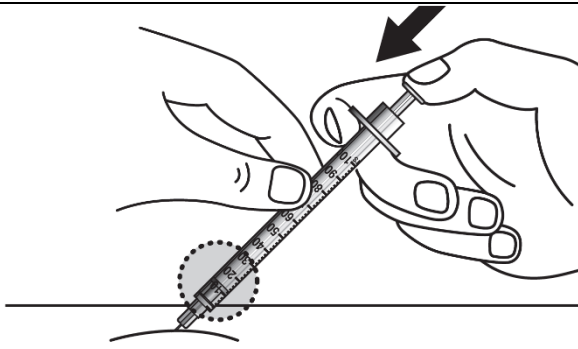
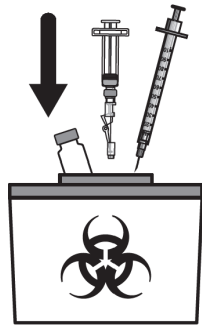


Trin 14: Aftør injektionsstedet med en spritserviet, og lad huden lufttørre.

Rør ikke ved området igen, før injektionen er foretaget.



SÅDAN GIVES INJEKTIONEN MED VOXZOGO

Trin 15: Efter aftørring af injektionsstedet med en spritserviet skal du knibe sammen omkring huden på injektionsstedet.	
Trin 16: Før hurtigt kanylen helt ned i huden i en vinkel på 45 grader.	
Trin 17: Slip grebet om huden, og tryk langsomt stemplet helt ned. Injicer hele dosen.	
Trin 18: Bortskaf det brugte hætteglas, sprøjter og kanyler i en beholder til skarpe genstande. Se "Sådan kasserer (bortskaffer) du Voxzogo" for at få flere oplysninger.	

Efter injektionen med Voxzogo

- Undersøg injektionsstedet. Hvis der er en lille mængde blod på injektionsstedet, skal du forsigtigt trykke en gazetampon mod det i et par sekunder eller sætte et plaster på.
- **Gnub ikke** på injektionsstedet.
- Hold øje med tegn på lavt blodtryk, f.eks. svimmelhed, træthed eller kvalme. Hvis du får disse symptomer, skal du kontakte lægen eller sundhedsudbyderen, lægge dig på ryggen og anbringe puder under dine ben, så de hæves.

Sådan kasserer (bortskaffer) du Voxzogo

Læg brugte eller udløbne hætteglas, kanyler og sprøjter i en beholder til skarpe genstande straks efter brug.

Hvis du ikke har en beholder til skarpe genstande, kan du bruge en beholder fra husholdningen, som:

- er fremstillet af kraftigt plastic
- kan lukkes med en tæt forsegling og har et punkterfrit låg, så der ikke kan trænge skarpe genstande igennem
- kan stilles op og er stabil under brug
- er helt tæt og
- er korrekt mærket med en advarsel om farligt affald i beholderen

Når din beholder til skarpe genstande er næsten fuld, skal du følge de lokale retningslinjer for korrekt bortskaffelse af beholderen med skarpe genstande.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester, hætteglas, løse kanyler og sprøjter i skraldespanden.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for vosoritid er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Med henblik på de tilgængelige data om risikoen for hypertrikose fra kliniske studier og spontane rapporter, herunder tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng og ingen alternativ forklaring, selvom der ikke er data om en biologisk mekanisme, anser PRAC en årsagssammenhæng mellem vosoritid og hypertrikose i det mindste for rimelig. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder vosoritid, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for vosoritid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende vosoritid forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.