

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voxzogo 0,4 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Voxzogo 0,56 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Voxzogo 1,2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Voxzogo 0,4 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 0,4 mg vosoritidiä*.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 0,4 mg vosoritidiä 0,5 ml:ssa liuosta, mikä vastaa pitoisuutta 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 0,56 mg vosoritidiä*.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 0,56 mg vosoritidiä 0,7 ml:ssa liuosta, mikä vastaa pitoisuutta 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 1,2 mg vosoritidiä*.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 1,2 mg vosoritidiä 0,6 ml:ssa liuosta, mikä vastaa pitoisuutta 2 mg/ml.

*tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -soluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista tai kellertävää, ja liuotin on kirkasta ja väritöntä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voxzogo on tarkoitettu vähintään 4 kuukauden ikäisten potilaiden akondroplasian hoitoon, kun hoidettavan epifyysit eivät ole sulkeutuneet. Akondroplasian diagnoosi on varmistettava geenitestillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Vosoritidihoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on asianmukainen pätevyys kasvuhäiriöiden tai luuston dysplasioiden hoidossa.

Annostus

Voxzogo annetaan injektiona ihon alle päivittäin. Suositeltu annos perustuu potilaan painoon ja on noin 15–30 µg/kg; suurempi annos annetaan pienemmille lapsille, ks. taulukko 1.

Annos voidaan antaa ruiskulla, jossa käytetään joko ml-asteikkoa tai yksikköpohjaista (U) asteikkoa (ks. taulukko 1). Mittayksiköt ruiskuissa, joissa käytetään yksikköpohjaista asteikkoa, vastaavat millilitroja seuraavasti: 0,1 ml = 10 yksikköä. Käytännön syistä ja painoon liittyvien farmakokinetiikan muutosten vuoksi (ks. kohta 5.2) seuraava annostus on suositeltavaa.

Taulukko 1: Yhden annoksen määrä kehonpainon mukaan millilitroina ja yksikköinä (U)

Paino (kg)	Annos (mg)	Vosoritidi 0,4 mg liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi): 0,5 ml pitoisuus: 0,8 mg/ml		Vosoritidi 0,56 mg liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi): 0,7 ml pitoisuus: 0,8 mg/ml		Vosoritidi 1,2 mg liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi): 0,6 ml pitoisuus: 2 mg/ml	
		Päivittäisen injektion määrä					
		ml	yksikköä	ml	yksikköä	ml	yksikköä
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U				
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

Hoidon kesto

Hoito tällä lääkevalmisteella on lopetettava, kun on vahvistettu, ettei kasvupotentiaalia ole enempää. Tämän osoittaa alle 1,5 cm:n kasvunopeus vuodessa sekä epifyysien sulkeutuminen.

Väliin jäänyt annos

Jos vosoritidiannos jää väliin, se voidaan antaa 12 tunnin sisällä. Jos alkuperäisen annostusaikataulun mukaisesta antoajasta on kulunut yli 12 tuntia, väliin jäänyttä annosta EI saa antaa. Potilaita/huoltajia on neuvottava jatkamaan seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta seuraavana päivänä.

Kasvun seuranta

Potilaita on seurattava ja arvioitava säännöllisesti 3–6 kuukauden välein, ja heidän painonsa, kasvunsa ja fyysinen kehityksensä on tarkistettava. Annosta on muutettava potilaan painon mukaan (ks. taulukko 1).

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Vosoritidin turvallisuutta ja tehoa munaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole arvioitu.

Pediatriset potilaat

Voxzogo-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta alle 4 kuukauden ikäisten lasten hoidossa on vain vähän tietoa. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Voxzogo pistetään ihon alle. Tämä lääkevalmiste on annettava 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

Ennen injektioimista terveydenhuollon ammattilaisen pitää

- kouluttaa huoltajat valmistelemaan tämä lääkevalmiste ja pistämään sitä ihon alle
- kouluttaa huoltajat ja potilaat tunnistamaan matalan verenpaineen merkit ja oireet
- ohjeistaa huoltajille ja potilaille, mitä pitää tehdä, mikäli verenpaineen laskuun liittyviä oireita ilmenee.

Potilaita tai huoltajia on neuvottava kierrättämään ihonalaisten injektioiden antokohtia. Suositellut injektioiden antokohdat kehossa ovat reisien keskikohta etupuolella, vatsan alaosa lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä, pakaroiden yläosa ja olkavarsien takaosa. Samaa injektion antokohtaa ei saa käyttää kahtena peräkkäisenä päivänä. Voxzogo-valmistetta ei saa injektoida punoittaviin, turvonneisiin tai arkoihin kohtiin.

Potilaiden nesteytyksen tulee olla kunnossa injektion antamishetkellä. On suositeltavaa, että potilas syö kevyen välipalan ja juo riittävän määrän nestettä (esim. vettä, maitoa, mehua tms.) noin 30 minuuttia ennen injektion antamista. Tämä vähentää mahdollisen verenpaineen laskun merkkejä ja oireita (huimausta, väsymystä ja/tai pahoinvointia) (ks. kohta 4.4, Verenpainevaikutukset).

Mikäli mahdollista, tämä lääkevalmiste on injektoitava suurin piirtein samaan aikaan vuorokaudesta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun lääkevalmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Verenpainevaikutukset

Potilaita, joilla oli merkittävä sydän- tai verisuonitauti tai jotka saivat verenpainelääkkeitä, ei otettu ennen myyntiluvan saantia tehtyihin klinisiin tutkimuksiin.

Mahdollisen verenpaineen laskun vaaran ja siihen liittyvien oireiden (huimaus, väsymys ja/tai pahoinvointi) vähentämiseksi potilaiden nesteytyksen tulee olla kunnossa injektion antohetkellä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tilavuus eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P450 (CYP) -inhibitio- ja induktiotutkimuksia sekä transportterin inhiboitumistutkimuksia on tehty *in vitro*. Tulokset viittasivat siihen, että vosoritidi ei todennäköisesti aiheuta CYP- tai transportterivälitteisiä lääkeyhteisvaikutuksia ihmisillä, kun lääkevalmistetta annetaan samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Muita yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Vosoritidi on rekombinantti ihmisen proteiini, joten se ei todennäköisesti aiheuta lääkeyhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja vosoritidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3). Varmuuden vuoksi vosoritidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet vosoritidin erittyvän rintamaitoon (ks. kappale 5.3). Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Vosoritidiä ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu miesten tai naisten hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Voxzogo-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn, pyöräilykykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vosoritidi voi aiheuttaa ohimenevää verenpaineen laskua, joka on yleensä lievää, mutta Voxzogo-valmisteen yhteydessä on haittavaikutuksina raportoitu pyörtymistä, presynkopeetä, huimausta sekä matalan verenpaineen muita merkkejä ja oireita. Potilaan hoitovaste on otettava huomioon ja tarvittaessa potilasta on neuvottava olemaan ajamatta, pyöräilemättä tai käyttämättä koneita vähintään 60 minuuttia injektion antamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä vosoritidiin liittyviä haittavaikutuksia olivat injeksiokohdan reaktiot (85 %), oksentelu (27 %) ja matala verenpaine (13 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty vosoritidihoitoa saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Voxzogo-hoitoa saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto		Pyörtyminen	
		Presynkopee	
		Huimaus	
Verisuonisto	Matala verenpaine ^a		
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudος			Runsaskarvaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktio ^b	Väsymys	
Tutkimukset	Alkalisen fosfataasiarvon nousu		

^a. Matala verenpaine sisältää sekä oireettomat että oireelliset haittavaikutukset.

^b. Injektiokohdan reaktioita ovat injektiokohdan punoitus, injektiokohdan reaktio, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan nokkosihottuma, injektiokohdan kipu, injektiokohdan mustelma, injektiokohdan kutina, injektiokohdan verenvuoto, injektiokohdan värimuutos ja injektiokohdan kovettuma.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Matala verenpaine

ACH-tutkimuksessa 111-301 vosoritidillä hoidetuista ≥ 5 -vuotiaista potilaista 13 %:lla ja lumelääkettä saaneista potilaista 5 %:lla esiintyi verenpaineen laskua, joka oli ohimenevää ja korjaantui ilman toimenpiteitä. Mediaaniaika injektion antamisesta oireen alkamiseen oli 31 (18–120) minuuttia, ja tila korjaantui 31 (5–90) minuutin sisällä. Raportoituja tapahtumia tunnistettiin pääosin, kun elintoimintoja seurattiin tiheästi vastaanottokäynneillä annoksen antamisen jälkeen 52 viikon hoitojakson aikana. 2 %:lla potilaista ilmeni oireellinen episodi, johon liittyi huimausta ja oksentelua.

Tutkimuksessa 111-206 verenpaineen laskua esiintyi 2:lla (5 %) vosoritidihoitoa saaneista ja 2:lla (6 %) lumelääkettä saaneista < 5 -vuotiaista potilaista. Potilailla, joiden ikä oli $> 2 - < 5$ vuotta, verenpaineen laskua raportoitiin 1:llä (5 %) vosoritidihoitoa saaneista ja 1 %:llä (6 %) lumelääkettä saaneista potilaista. Potilailla, joiden ikä oli 6 kuukautta – < 2 vuotta, verenpaineen laskua raportoitiin 0:lla vosoritidihoitoa saaneista ja 1 %:llä (13 %) lumelääkettä saaneista potilaista. Verenpaineen laskua raportoitiin 1:llä (8 %) vosoritidihoitoa saaneista ja 0:lla lumelääkettä saaneista < 6 kuukauden ikäisistä potilaista. Kaikki tapahtumat olivat ohimeneviä, paranivat ilman hoitoa eivätkä olleet hoitoa rajoittavia.

Injektiokohdan reaktiot

ACH-tutkimuksessa 111-301 injektiokohdan reaktioita raportoitiin 85 %:lla vosoritidihoitoa saaneista ≥ 5 -vuotiaista potilaista verrattuna 82 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Tätä lääkevalmistetta saaneet potilaat, joilla ilmeni injektiokohdan reaktioita, raportoivat 76 tapahtumaa (mediaani) 52 viikon jakson aikana, kun taas lumelääkettä saaneet potilaat raportoivat samana ajanjaksona 7,5 tapahtumaa (mediaani). Yleisimpiä injektiokohdan reaktioita (joita ilmeni ainakin 10 %:lla vosoritidiä saaneista potilaista) olivat injektiokohdan reaktio (73 %), injektiokohdan punoitus (68 %), injektiokohdan turvotus (38 %) ja injektiokohdan nokkosihottuma (13 %). Kaikki injektiokohdan reaktiot olivat vaikeudeltaan astetta 1 (lieviä), lukuun ottamatta kahden potilaan viittä tapausta, jotka olivat astetta 2 (keskivaikea). Raportoidut asteen 2 tapahtumat sisälsivät kaksi potilasta, jotka raportoivat kaksi injektiokohdan nokkosihottumatapausta ja yhden injektiokohdan vesikkelitapauksen.

Tutkimuksessa 111-206 injektiokohdan reaktioita raportoitiin 86 %:lla vosoritidihoitoa saaneista < 5-vuotiaista potilaista verrattuna 53 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Vosoritidia saaneilla potilailla, joilla ilmeni injektiokohdan reaktioita, raportoitiin 224 tapahtumaa (mediaani) 52 viikon jakson aikana, kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla raportoitiin samana ajanjaksona 114 tapahtumaa (mediaani). Kaikki injektiokohdan reaktiot olivat vaikeudeltaan astetta 1 (lieviä). Potilailla, joiden ikä oli > 2 – < 5 vuotta, injektiokohdan reaktioita raportoitiin 84 %:lla vosoritidihoitoa saaneista potilaista verrattuna 44 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Potilailla, joiden ikä oli 6 kuukautta – < 2 vuotta, injektiokohdan reaktioita raportoitiin 83 %:lla vosoritidihoitoa saaneista potilaista verrattuna 50 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Injektiokohdan reaktioita raportoitiin 92 %:lla vosoritidihoitoa saaneista < 6 kuukauden ikäisistä potilaista verrattuna 75 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Injektiokohdan reaktiot olivat kaikissa ikäryhmissä ohimeneviä, eivätkä ne olleet hoitoa rajoittavia.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineita havaittiin 35 %:lla niistä 131:sta vähintään 5-vuotiaasta akondroplasiapotilaasta, jotka saivat vosoritidiä 15 µg/kg/vrk ja joita voitiin arvioida lääkevasta-aineiden (ADA) esiintymisen varalta enintään 240 viikon ajan. Lääkevasta-aineita kehittyi aikaisintaan päivänä 85. Kaikki lääkevasta-ainepositiviset potilaat olivat negatiivisia vosoritidiä neutraloivien vasta-aineiden osalta. Yliherkkyyshaittavaikutusten tai injektiokohdan reaktioiden lukumäärän, keston tai vaikeuden ja lääkevasta-ainepositivisuuden tai keskimääräisen lääkevasta-ainetitterin välillä ei ollut korrelaatiota. Lääkevasta-ainepositivisuuden tai keskimääräisen lääkevasta-ainetitterin sekä vuosittaisen kasvunopeuden (VKN) tai pituuden Z-pisteiden muutoksen välillä ei ollut yhteyttä kuukauden 12 kohdalla lähtötilanteeseen verrattuna. Havaituilla lääkevasta-aineilla ei ollut vaikutusta vosoritidin farmakokineettisiin mittaustuloksiin.

Lääkevasta-aineita havaittiin 19 %:lla (8/43) alle 5-vuotiaista vosoritidihoitoa saaneista potilaista eikä yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. Lääkevasta-aineita kehittyi aikaisintaan viikolla 26. Kaikki lääkevasta-ainepositiviset potilaat olivat negatiivisia neutraloivien vasta-aineiden (NAb) suhteen kaikissa aikapisteissä. Lääkevasta-aineiden kehittymisellä ei ollut vaikutusta vosoritidin turvallisuuteen, tehoon tai farmakokinetiikkaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin enintään 30 µg/kg/vrk suuruisia vosoritidiannoksia. Kaksi potilasta sai enintään 3 kertaa suositellun vuorokausiannoksen 15 µg/kg/vrk enintään 5 viikon ajan. Aiottua suurempaan annokseen liittyviä merkkejä, oireita tai haittavaikutuksia ei havaittu.

Mikäli potilas ottaa suuremman annoksen kuin pitäisi, potilaan on otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX07

Vaikutusmekanismi

Vosoritidi on muokattu tyypin C natriureettinen peptidi (CNP). Akondroplasiapotilailla endokondraalinen luun kasvu on negatiivisesti säädeltyä fibroblastikasvutekijäreseptorin 3 (*FGFR3*) toiminnallisen mutaation vuoksi. Vosoritidin sitoutuminen natriureettiseen peptidireseptoriin B (NPR-B) antagonisoi *FGFR3:n* myöhempää signalointia estämällä solunulkoiset signaalireguloidut kinaasit 1 ja 2 (ERK1/2) mitogeneeniaktivoidussa proteiinikinaasireitissä (MAPK-reitti) nopeasti kiihtyvän fibrosarkoomaseriini-/treoniiniproteiinikinaasin (RAF-1) tasolla. Tämän seurauksena vosoritidi toimii CNP:n kaltaisesta endokondraalisen luun kasvun positiivisena regulaattorina, koska se edistää kondrosyyttien lisääntymistä ja erilaistumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vosoritidihoidon yhteydessä havaittiin virtsan syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP, NPR-B-aktiiviteetin biomarkkeri) ja seerumin kollageenityypin X merkkiaineen (CXM, endokondraalisen luutumisen merkkiaine) pitoisuuksien altistusriippuvaista (AUC ja C_{max}) suurenemista lähtötilanteeseen verrattuna. Virtsan cGMP-pitoisuuksien suureneminen lääkevalmisteen antamista edeltävästä tasosta tapahtui neljän tunnin sisällä annoksen antamisesta. Seerumin CXM-mediaanipitoisuus suureni lähtötilanteeseen verrattuna päivään 29 mennessä käytettäessä tätä lääkevalmistetta päivittäin. Tämä vaikutus säilyi 24 kuukauden hoidon jälkeen.

Vosoritidin aktiivisuus virtsan cGMP-pitoisuutena mitattuna oli lähellä saturoitumista, kun taas CXM:n osoittama maksimaalinen kasvulevyn aktiivisuuden lisääntyminen saavutettiin annoksella 15 µg/kg annettuna ihon alle kerran vuorokaudessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vosoritidin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli akondroplasia ja vahvistettu *FGFR3*-mutaatio, arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 52 viikon pituisessa tutkimuksessa (ACH-tutkimus 111-301). ACH-tutkimuksessa 111-301 potilaat satunnaistettiin saamaan joko vosoritidiä ($n = 60$) tai lumelääkettä ($n = 61$). Vosoritidiannos oli 15 µg/kg, ja se annettiin ihon alle kerran vuorokaudessa. Ennen satunnaistamista kaikki potilaat rekisteröitiin pediatrien akondroplasiapotilaiden havainnointitutkimukseen (ACH-tutkimus 111-901), jossa potilaista kerättiin lähtötilanteen seisonnapituustieto ja muita hoitoa edeltäviä kasvuarvioita vähintään 6 kuukauden ajanjaksolta. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joille oli tehty raajojenpidennysleikkaus edeltävien 18 kuukauden aikana tai jotka suunnittelivat raajojenpidennysleikkausta tutkimusjaksolle. Tutkimukseen kuului 52 viikon pituinen lumekontrolloitu hoitojakso, jota seuranneessa avoimessa jatkotutkimuksessa kaikki potilaat saivat vosoritidiä. Ensisijainen tehon päätepiste oli VKN:n muutos lähtötilanteesta viikolla 52 verrattuna lumelääkkeeseen.

Akondroplasiapotilaita hoidettiin myös vosoritidillä 15 µg/kg/vrk avoimessa annoksensuurennustutkimuksessa ja sen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa (ACH-tutkimus 111-205). Tietoja kerättiin havainnointitutkimusten potilaista, jotta voitiin luonnehtia akondroplasian luontaista historiaa. Pituustietoja hoitamattomista akondroplasiapotilaista, jotka kuuluivat samaan ikäryhmään kuin kliinisten tutkimusten potilaat, käytettiin historiakontrollina arvioitaessa enintään 5 vuoden vosoritidihoidon vaikutusta pituuteen.

Potilaiden väestötiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Potilaiden väestötiedot ja ominaisuudet ACH-tutkimuksessa 111-301 ja ACH-tutkimuksessa 111-205

Parametri	ACH-tutkimus 111-301		ACH-tutkimus 111-205 ^b
	Lumelääke (N = 61)	15 µg/kg/vrk Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/vrk Voxzogo (N = 10)
Ikä päivänä 1 (vuotta)			
Keskiarvo (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
Ikä päivänä 1, n (%) ^a			
≥ 5 – < 8 vuotta	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 – < 11 vuotta	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 – < 15 vuotta	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tannerin aste b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Sukupuoli, n (%) ^a			
Mies	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Nainen	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Paino (kg)			
Keskiarvo (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. = maksimi; min. = minimi; SD = keskihajonta.

^a Prosenttiosuudet laskettiin käyttämällä nimittäjänä koko analyysijoukon kokonaispotilasmäärää (kunkin hoitoryhmän N)

^b Analyysi 10/35 potilaasta, jotka saivat vain 15 µg/kg/vrk avoimessa annoksensuurennustutkimuksessa ja jotka jatkoivat pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen ACH-tutkimus 111-205

ACH-tutkimuksessa 111-301 VKN:n ja pituuden Z-pisteiden parannuksia lähtötilanteesta havaittiin Voxzogo-hoitoa 15 µg/kg/vrk saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Tehotulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Tulokset lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta

	Lumelääke (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg päivittäin (N = 60 ^c)			Voxzogo vs. lumelääke
	Lähtötilanne	Viikko 52	Muutos	Lähtötilanne	Viikko 52	Muutos	LS:n keskiarvon ero muutoksissa (95 %:n CI)
Vuosittainen kasvunopeus (cm/vuosi)							
Keskiarvo ± 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
Pituuden Z-pisteet							
Keskiarvo ± 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

VKN = vuosittainen kasvunopeus; 95 %:n CI = 95 %:n luottamusväli; LS = pienin neliösumma;

SD = keskihajonta.

^a Ero on 15 µg/kg Voxzogo-valmistetta miinus lumelääke.

^b Kaksipuolinen p-arvo.

° Kaksi Voxzogo-ryhmän potilasta keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 52. Näiden kahden potilaan arvot olivat laskennallisia tässä analyysissä.

Pienimmän neliösumman keskiarvo arvioituna ANCOVA-mallista (kovarianssianalyysi) säädettyinä lähtötilanne-erojen mukaan kahden ryhmän välillä, kovarianssianalyysi.

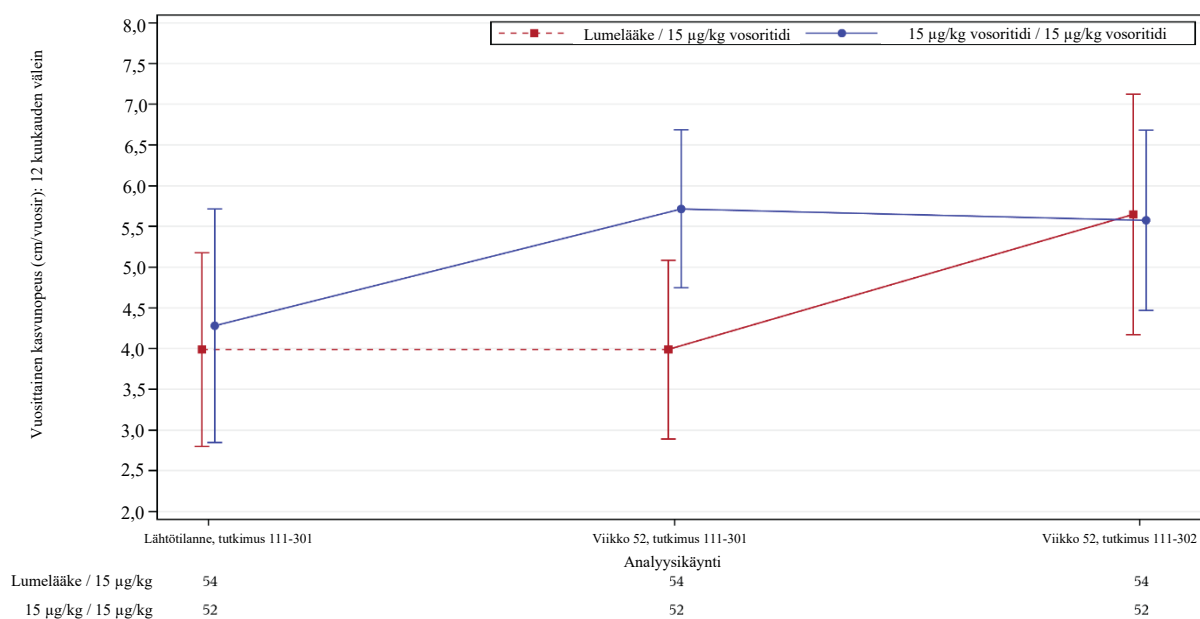
Vuosittaisen kasvunopeuden paranemisen hyöty Voxzogo-valmisteen eduksi oli yhdenmukainen kaikissa esimääritetyissä ja analysoiduissa alaryhmissä, mukaan lukien sukupuoli, ikäryhmä, Tannerin aste, pituuden Z-pisteet lähtötilanteessa ja vuosittainen kasvunopeus lähtötilanteessa. Miesten Tannerin aste > I -alaryhmässä hoitovaikutuksen piste-estimaatti oli suotuisa vosoritidille, vaikkakin tässä alaryhmässä oli vain 8 tutkittavaa (3 tutkittavaa vosoritidirymässä ja 5 tutkittavaa lumeryhmässä).

Havaittu kasvun lisääntyminen ilmeni suhteellisesti sekä selkärangassa että alaraajoissa. Luun mineraalitiheydessä ei ollut eroa Voxzogo-hoidon jälkeen lumelääkkeeseen verrattuna.

Vosoritidihoiton aikana luun iän keskimääräinen nousu oli verrattavissa kronologisen iän keskimääräiseen nousuun, mikä ei viitannut luun kypsymisen kiihtymiseen.

Kuvassa 1 esitetään Voxzogo-valmisteen vaikutus kahden vuoden aikana Voxzogo-hoitoryhmässä sekä vaikutus lumelääkettä saaneessa verrokkiryhmässä, kun Voxzogo-valmistetta annettiin injektioina ihon alle päivittäin 52 viikon ajan avoimessa jatkotutkimuksessa. Vuosittaisen kasvunopeuden paranema säilyi Voxzogo-hoidon jatkuessa, eikä näyttöä takyfylaksiasta todettu.

Kuva 1: Keskimääräinen ($\pm$ keskihajonta) vuosittainen kasvunopeus ajan mittaan 12 kuukauden jaksolla



Kuvassa ovat mukana kaikki avaintutkimukseen otetut potilaat, joiden pituus arvioitiin jatkotutkimuksen viikolla 52. Yhtenäiset viivat kuvaavat vosoritidihoitoa annoksella 15 µg/kg ja katkoviivat lumelääkettä. Lähtötilanne määritellään viimeiseksi arvioinniksi ennen vaikuttavan tutkimuslääkkeen (eli vosoritidin) tai lumelääkkeen ensimmäistä annosta tutkimuksessa 111-301. Vuosittainen kasvunopeus 12 kuukauden jaksolla lähtötilanteen jälkeisillä käynneillä on johdettu edellisten 12 kuukauden arvoista. Esimerkiksi vuosittainen kasvunopeus 12 kuukauden jaksolta tutkimuksen 111-302 viikolla 52 = [(pituus tutkimuksen 111-302 viikon 52 käynnillä – pituus tutkimuksen 111-301 viikon 52 käynnillä)/(tutkimuksen 111-302 viikon 52 käynnin päivämäärä – tutkimuksen 111-301 viikon 26 käynnin päivämäärä)] x 365,25.

Avoim jatkotutkimus

Pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa (ACH-tutkimus 111-205) 10 potilasta hoidettiin Voxzogo-annoksella 15 µg/kg/vrk jatkuvasti enintään 5 vuoden ajan. Keskimääräinen (SD) vuosittaisen kasvunopeuden (VKN) parannus lähtötilanteesta 60 kuukauden kuluttua oli 1,34 (1,31) cm/vuosi.

Pituuskasvua viiden Voxzogo-hoitovuoden (annoksella 15 µg/kg/vrk) jälkeen verrattiin iän ja sukupuolen mukaan täsmäytettyyn historialliseen kontrolliin. Viiden vuoden vertaileva poikkileikkausanalyysi säädettyinä lähtötilanteen pituuserojen mukaan osoitti, että pituudessa oli tilastollisesti merkitsevä keskimääräinen (95 %:n CI) ero Voxzogon hyväksi (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$) hoitamattomiin akondroplasiapotilaisiin verrattuna.

Alle 5-vuotiaat pediatriiset potilaat

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, 52 viikon pituiseen tutkimukseen otettiin yhteensä 75 potilaista, joiden ikä oli 4,4–59,8 kuukautta lääkkeenannon päivänä 1. Tutkittavista, jotka olivat satunnaistamisvaiheessa vähintään 6 kuukauden ikäisiä, kerättiin havainnointitutkimuksessa lähtötilanteen kasvutietoja vähintään 6 kuukauden ajalta, kun taas tutkittavista, jotka olivat satunnaistamisvaiheessa alle 6 kuukauden ikäisiä, kerättiin lähtötilanteen tietoja vähintään 3 kuukauden ajalta. Yhteensä 64 potilasta satunnaistettiin saamaan vosoritidihoitoa tai lumelääkettä, ja 11 potilasta sai hoitoa avoimesti. 52 viikon kohdalla vosoritidihoitoa saaneiden potilaiden pituuden Z-pisteet olivat parantuneet +0,30 SDS (95 %:n CI 0,07; 0,54) lumelääkkeeseen verrattuna.

Kun yhdeksälle > 24 – < 60 kuukauden ikäiselle lapselle annettiin vosoritidihoitoa 3 vuoden ajan, pituuden Z-pisteet paranivat +1,22 SDS (95 %:n CI 0,78; 1,66) ja pienimmän neliösumman keskimääräinen ero pituuden osalta oli 5,73 cm (95 %:n CI 3,54; 7,93) hoitamattomista akondroplasiapotilaista koostuvaan, iän ja sukupuolen mukaan täsmäytettyyn historialliseen kontrolliin verrattuna.

Kun yhdelletoista > 6 – < 24 kuukauden ikäiselle lapselle annettiin vosoritidihoitoa 2 vuoden ajan, pituuden Z-pisteet paranivat +0,79 SDS (95 %:n CI 0,29; 1,28) ja pienimmän neliösumman keskimääräinen ero pituuden osalta oli 2,69 cm (95 %:n CI 1,00; 4,38) hoitamattomista akondroplasiapotilaista koostuvaan, iän ja sukupuolen mukaan täsmäytettyyn historialliseen kontrolliin verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

Vosoritidi on muokattu rekombinantti ihmisen CNP. 39 aminohapon peptidianalogi sisältää 37 C-terminaalista aminohappoa ihmisen CNP53-sekvenssistä sekä 2 lisäaminohappoa (Pro & Gly) välittämään neutraaliin endopeptidaasiin (NEP) resistentin hajoamisen, mikä tuottaa pidentyneen puoliintumisajan verrattuna endogeeniseen CNP:hen.

Vosoritidin farmakokinetiikkaa arvioitiin yhteensä 58 akondroplasiapotilaalla, joiden ikä oli 5–18 vuotta. Potilaat saivat ihonalaisia vosoritidi-injektioita 15 µg/kg kerran vuorokaudessa 52 viikon ajan. Vosoritidin farmakokineettinen altistus 15 potilaalla, joiden ikä oli 2 – < 5 vuotta, oli verrattavissa vanhempiin lapsiin.

Vosoritidin farmakokineettinen altistus 8 potilaalla, joiden ikä oli 6 kuukautta – < 2 vuotta ja jotka saivat annosta 30 µg/kg kerran vuorokaudessa, oli 65–70 % suurempi kuin vanhemmilla lapsilla (> 2-vuotiailla), jotka saivat annosta 15 µg/kg kerran vuorokaudessa. Vosoritidin farmakokineettinen altistus 9 potilaalla, joiden ikä oli < 6 kuukautta ja jotka saivat annosta 30 µg/kg kerran vuorokaudessa, oli 57–105 % suurempi kuin vanhemmilla lapsilla (> 2-vuotiailla), jotka saivat annosta 15 µg/kg kerran vuorokaudessa.

Imeytyminen

Vosoritidi imeytyi mediaaniajassa T_{maks} 15 minuuttia. Keskimääräinen ($\pm$ SD) huippupitoisuus (C_{max}) ja pitoisuus-aika-käyrän alapuolinen alue ajankohdasta nolla viimeiseen mitattavissa olevaan pitoisuuteen (AUC_{0-t}) 52 viikon hoidon jälkeen oli 5 800 ($\pm$ 3 680) ja 290 000 ($\pm$ 235 000) pg-min/ml. Vosoritidin biologista hyötyosuutta ei arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Jakautuminen

Keskimääräinen ($\pm$ SD) näennäinen jakautumistilavuus 52 hoitoviikon jälkeen oli 2 910 ($\pm$ 1 660) ml/kg.

Biotransformaatio

Vosoritidin metabolian odotetaan tapahtuvan katabolisten reittien kautta, ja sen odotetaan hajoavan pieniksi peptidifragmenteiksi ja aminohapoiksi.

Eliminaatio

Keskimääräinen ($\pm$ SD) näennäinen puhdistuma 52 hoitoviikon jälkeen oli 79,4 (53,0) ml/min/kg. Keskimääräinen ($\pm$ SD) puoliintumisaika oli 27,9 (9,9) minuuttia.

Tutkittavien välinen vaihtelevuus (variaatiokerroin) näennäisessä puhdistumassa oli 33,6 %.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasma-altistuksen lisääntyminen (AUC ja C_{max}) annoksen mukana oli suurempaa kuin suhteessa annokseen annosalueella 2,5 (0,17 kertaa suositeltu annos) – 30,0 $\mu\text{g/kg/vrk}$ (kaksi kertaa hyväksytty annos).

Erityisryhmät

Kliinisesti merkittäviä vosoritidin farmakokinetiikkaeroja ei havaittu iän (0,9–16 vuotta), sukupuolen, rodun tai etnisen alkuperän perusteella.

Paino

Paino on ainoa merkittävä vosoritidipuhdistuman tai jakautumistilavuuden kovariaatti. Vosoritidin näennäinen puhdistuma ja jakautumistilavuus suurenivat akondroplasiapotilaiden painon suurentuessa (9 kg:sta 74,5 kg:aan). Ehdotettu annostus (ks. kohta 4.2) ottaa huomioon tämän poikkeaman ja suosittelee käyttämään vakioannosta 15 $\mu\text{g/kg}$ suurempia annoksia (potilailla, joiden paino on 10–16 kg) tai pienempiä annoksia (potilailla, joiden paino on yli 44 kg), jotta saadaan samanlainen altistustaso kaikilla painoalueilla.

Potilaat, joilla on munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Vosoritidin turvallisuutta ja tehoa munaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole arvioitu. Eliminaatiomekanismin perusteella munuaisten tai maksan vajaatoiminnan ei odoteta muuttavan vosoritidin farmakokinetiikkaa.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset

Sytokromi P450 (CYP) -inhibitio- ja -induktio-tutkimukset *in vitro* osoittivat, että vosoritidi ei estä entsyymejä CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4/5 eikä indusoi entsyymejä CYP 1A2, 2B6 tai 3A4/5 kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. *In vitro* -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet myös, että yhteisvaikutuspotentiaali lääketransporttereiden OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp ja BSEP kanssa on vähäistä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Ohimenevää annosriippuvaista verenpaineen laskua ja sykkeen tihenemistä havaittiin terveillä apinoilla useissa tutkimuksissa, joissa käytettiin annoksia 28–300 µg/kg. Huippuvaikutukset havaittiin yleensä ensimmäisen tunnin aikana annoksen antamisen jälkeen, ja ne olivat yleensä oireettomia. Joillakin suurempia vosoritidiannoksia saaneilla apinoilla havaittiin lyhyitä rintalasta-/lateraalimakuuasentoja tai aliaktiivisuutta. Nämä vaikutukset saattoivat liittyä verenpaineen laskuun.

Haittavaikutuksia kehon asentoon, luun muotoon, liikkuvuuteen ja luun vahvuuteen havaittiin normaaleilla eläimillä rottien ja apinoiden toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa. Apinoilla vosoritidin NOAEL-taso on 25 µg/kg (keskimääräinen C_{max} -arvo 1 170 pg/ml; vastaa likimäärin suositeltua ihmisten annosta 20 kg painavalla ihmisellä) annettuna päivittäin injektiona ihon alle 44 viikon ajan.

Karsinogeenisuus/mutageenisuus

Vosoritidillä ei ole tehty karsinogeenisuus- ja genotoksisuustutkimuksia. Vaikutusmekanisminsa perusteella vosoritidin ei odoteta olevan kasvaimia aiheuttavaa.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksessa, jossa käytettiin annostasoja enintään 540 µg/kg/vrk, vosoritidillä ei ollut vaikutusta paritteluun, hedelmällisyyteen tai poikueen ominaisuuksiin.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Vosoritidiin ei liittynyt lisääntymisvaikutuksia raskauden aikana tai kehitysparametreissa mitattuna rotilla ja kaniineilla tutkittaessa hedelmällisyyttä tai alkion/sikiön kehitystä pre- ja postnataalikehitystutkimuksissa.

Vosoritidiä havaittiin rottien maidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sitruunahappo (E 330)
Natriumsitraatti (E 331)
Trehaloosidihydraatti
Mannitoli (E 421)
Metioniini
Polysorbaatti 80 (E 433)

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos

Kemiallinen ja fyysinen stabiilius on osoitettu 3 tunnin ajalta lämpötilassa 25 °C.

Mikrobiologiselta kannalta liuos on käytettävä välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamisen menetelmä sulje pois mikrobikontaminaation vaaraa.

Jos Voxzogo-valmistetta ei käytetä välittömästi, se on annettava 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta (ks. kohta 4.2).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Voxzogo-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 30 °C:ssa yksittäinen enintään 90 vuorokauden jakso, mutta ei viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Voxzogo-valmistetta ei saa palauttaa jääkaappiin, kun sitä on säilytetty huoneenlämmössä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Vosoritidi 0,4 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine

2 ml:n injektiopullo (lasia), jossa on kumitulppa (bromobutyyliä) ja valkoinen napsautuskorkki.

Liuotin

Esitäytetty ruisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyyliä) ja luer-lukollinen peukaloinnin osoittava kärkikorkki, sisältää 0,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Vosoritidi 0,56 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine

2 ml:n injektiopullo (lasia), jossa on kumitulppa (bromobutyyliä) ja purppuranpunainen napsautuskorkki.

Liuotin

Esitäytetty ruisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyyliä), luer-lukollinen kärkikorkki ja peukaloinnin osoittava tiiviste, sisältää 0,7 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Vosoritidi 1,2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine

2 ml:n injektiopullo (lasia), jossa on kumitulppa (bromobutyyliä) ja harmaa napsautuskorkki.

Liuotin

Esitäytetty ruisku (lasia), jossa mäntä (bromobutyyliä), luer-lukollinen kärkikorkki ja peukaloinnin osoittava tiiviste, sisältää 0,6 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Yksi pahvikotelo sisältää:

- 10 Voxzogo-injektiopulloa
- 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on injektionesteisiin käytettävää vettä
- 10 yksittäistä kertakäyttöistä neulaa (23 gauge, käyttökuntoon saattamiseen)
- 10 yksittäistä kertakäyttöistä ruiskua (30 gauge, antamiseen)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihonalaisen Voxzogo-injektion valmisteleminen

- Oikea Voxzogo-vahvuus ja oikea esitäytetty liuotinruisku (käyttökuntoon saattamisessa tarvittava määrä) on tarkistettava potilaan painon perusteella (ks. taulukko 1).
- Kaikki tarvittavat lisävarusteet on oltava käsillä ennen aloittamista.
 - Alkoholilappuja
 - Sideharsoa tai laastareita
 - Terävän jätteen säiliö
- Voxzogo-injektiopullo ja liuotin esitäytetyssä ruiskussa (injectionesteisiin käytettävä vesi) on otettava jääkaapista ja niiden on annettava tasaantua huoneenlämpöisiksi ennen Voxzogo-valmisteen käyttökuntoon saattamista.
- Liuotinneula on kiinnitettävä esitäytettyyn liuotinruiskuun (injectionesteisiin käytettävä vesi).
- Koko liuotinmäärä on injektoidava injektiopulloon.
- Injektiopullossa olevaa liuotinta on pyöriteltävä varovasti, kunnes valkoinen jauhe on liennut kokonaan. Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Käyttökuntoon saatetun liuoksen annosmäärä on otettava hitaasti kertakäyttöisestä injektiopullostä ruiskuun.
- Käyttökuntoon saatettuna tämä lääkevalmiste on kirkas, väritön tai kellertävä neste. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on värimuutoksia, se on sameaa tai siinä on hiukkasia.
- Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Voxzogo-valmistetta voi säilyttää injektiopullossa huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 3 tunnin ajan. Lääkevalmiste ei sisällä säilöntäainetta.
- Antamista varten tarvittava annosmäärä on otettava injektiopullostä käyttämällä mukana tulevaa antoruiskua (ks. taulukko 1).
- Injektiopullot ja esitäytetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä.
- Vain mukana tulevaa antoruiskua saa käyttää.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kaikki neulat ja ruiskut on hävitettävä terävän jätteen säiliöön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. elokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

MM/YYYY

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Ireland

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7^o kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

0,4 MG:N PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voxzogo 0,4 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
vosoritidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 0,4 mg vosoritidiä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 0,4 mg vosoritidiä 0,5 ml:ssa liuosta, mikä vastaa pitoisuutta 0,8 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sitruunahappo (E 330), natriumsitraatti (E 331), trehaloosidihydraatti, mannitoli (E 421), metioniini, polysorbaatti 80 (E 433)
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Tämä pahvikotelo sisältää:
10 kuiva-ainepulloa (0,4 mg)
10 liuotinruiskua (0,5 ml)
10 kertakäyttöistä neulaa
10 kertakäyttöistä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 30 °C:ssa yksittäinen enintään 90 vuorokauden jakso.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

Jos vosoritidiä ei käytetä välittömästi, se on annettava 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland
P43 R298

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1577/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Voxzogo 0,4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
0,4 MG:N INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Voxzogo 0,4 mg injektiokuiva-aine
vosoritidi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,4 mg

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
0,5 ML:N ESITÄYTETYN LIUOTINRUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Voxzogo-liuotin
Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

Kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen injektiopullossa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

0,5 ML:N ESITÄYTETYN RUISKUN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voxzogo-liuotin
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen
0,5 ml

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BioMarin International Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**0,56 MG:N PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Voxzogo 0,56 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
vosoritidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 0,56 mg vosoritidiä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 0,56 mg vosoritidiä 0,7 ml:ssa liuosta, mikä vastaa pitoisuutta 0,8 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sitruunahappo (E 330), natriumsitraatti (E 331), trehaloosidihydraatti, mannitoli (E 421), metioniini, polysorbaatti 80 (E 433)
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Tämä pahvikotelo sisältää:
10 kuiva-ainepulloa (0,56 mg)
10 liuotinruiskua (0,7 ml)
10 kertakäyttöistä neulaa
10 kertakäyttöistä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 30 °C:ssa yksittäinen enintään 90 vuorokauden jakso.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

Jos vosoritidiä ei käytetä välittömästi, se on annettava 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland
P43 R298

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1577/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Voxzogo 0,56 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
0,56 MG:N INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Voxzogo 0,56 mg injektiokuiva-aine
vosoritidi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,56 mg

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
0,7 ML:N ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Voxzogo-liuotin
Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,7 ml

6. MUUTA

Kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen injektiopullossa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

0,7 ML:N ESITÄYTETYN RUISKUN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voxzogo-liuotin
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen
0,7 ml

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BioMarin International Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**1,2 MG:N PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Voxzogo 1,2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
vosoritidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 1,2 mg vosoritidiä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 1,2 mg vosoritidiä 0,6 ml:ssa liuosta, mikä vastaa pitoisuutta 2 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: sitruunahappo (E 330), natriumsitraatti (E 331), trehaloosidihydraatti, mannitoli (E 421), metioniini, polysorbaatti 80 (E 433)
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Tämä pahvikotelo sisältää:
10 kuiva-ainepulloa (1,2 mg)
10 liuotinruiskua (0,6 ml)
10 kertakäyttöistä neulaa
10 kertakäyttöistä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 30 °C:ssa yksittäinen enintään 90 vuorokauden jakso.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

Jos vosoritidiä ei käytetä välittömästi, se on annettava 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland
P43 R298

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1577/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Voxzogo 1,2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
1,2 MG:N INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Voxzogo 1,2 mg injektiokuiva-aine
vosoritidi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,2 mg

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
0,6 ML:N ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Voxzogo-liuotin
Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,6 ml

6. MUUTA

Kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen injektiopullossa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

0,6 ML:N ESITÄYTETYN RUISKUN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voxzogo-liuotin
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen
0,6 ml

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BioMarin International Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Voxzogo 0,4 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Voxzogo 0,56 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Voxzogo 1,2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
vosoritidi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi tai lapsesi saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla tai lapsellasi on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Voxzogo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Voxzogo-valmistetta
3. Miten Voxzogo-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Voxzogo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Voxzogo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Voxzogo on

Voxzogo sisältää vaikuttavana aineena vosoritidiä. Se muistuttaa elimistön proteiinia nimeltä C-tyypin natriureettinen peptidi eli CNP. Vosoritidi on valmistettu rekombinanttitekniikalla hyödyntämällä bakteereja, joita on muunneltu lisäämällä niihin proteiinia tuottava geeni.

Mihin Voxzogo-valmistetta käytetään

Tätä lääkettä käytetään akondroplasian hoitoon vähintään 4 kuukauden ikäisillä potilailla, joiden luut kasvavat edelleen. Akondroplasia on geneettinen tila, joka vaikuttaa lähes kaikkien kehon luiden, kuten kallon, selkärangan sekä ylä- ja alaraajojen kasvuun ja johtaa huomattavaan lyhytkasvuisuuteen ja tilalle ominaiseen ulkonäköön.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan potilaille, joiden akondroplasia johtuu geenitestillä vahvistetuista *FGFR3*-geenin mutaatioista.

Miten Voxzogo toimii

Voxzogo-valmisteen vaikuttava aine toimii suoraan luiden kasvupisteissä ja edistää siten uuden luun kasvua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Voxzogo-valmistetta

Älä käytä Voxzogo-valmistetta

- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen vosoritidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Voxzogo-valmistetta:

- jos sinulla tai lapsellasi on merkittävä sydänsairaus tai ongelmia verenpaineen kanssa
- jos sinä tai lapsesi parhaillaan otatte, olette äskettäin ottaneet tai saatatte ottaa verenpainetta alentavia lääkkeitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai lastasi tai et ole varma edellä mainituista, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin käytät Voxzogo-valmistetta.

Verenpainevaikutukset

Voxzogo voi alentaa verenpainetta. Sen seurauksena voit tuntea huimausta, pahoinvointia tai väsymystä. Verenpaine palaa yleensä normaaliksi 90 minuutin sisällä Voxzogo-pistoksen saamisesta. Jos näitä vaikutuksia ilmenee ja ne ovat voimakkaita, kerro asiasta lääkärille.

Runsaan nestemäärän juominen pistämishetkellä voi vähentää näiden vaikutusten todennäköisyyttä. On suositeltavaa, että potilas syö kevyen välipalan ja juo riittävästi nestettä (esim. vettä, maitoa tai mehua) noin 30 minuuttia ennen pistoksen antamista.

Lapset ja nuoret

Tämän lääkkeen käytöstä alle 4 kuukauden ikäisille lapsille ei ole riittävästi tietoa, ja siksi sitä ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Voxzogo

Kerro lääkärille, jos sinä tai lapsesi parhaillaan otatte, olette äskettäin ottaneet tai saatatte ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos sinua tai lastasi hoidetaan tällä lääkkeellä ja olette raskaana tai imetätte, epäilette olevanne raskaana tai jos suunnittelette lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden ja imetyksen aikana.

Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttö

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa pyörrytystä, huimausta, väsymystä tai pahoinvointia pian pistoksen jälkeen. Jos niin käy, älä aja autoa, pyöräile, ryhdy fyysisiin toimiin tai käytä koneita noin tuntiin pistoksen jälkeen tai ennen kuin olosi on parempi.

Voxzogo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Voxzogo-valmistetta käytetään

Hoitaja antaa Voxzogo-pistoksen. Älä anna lapsellesi Voxzogo-pistosta, ennen kuin olet saanut asianmukaista koulutusta terveydenhuollon ammattilaiselta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos

Lääkärisi päättää oikean annoksen painosi / lapsesi painon perusteella. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon injektio-annosta pistetään. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma.

Taulukossa 1 kerrotaan painoon perustuva annos, joka sinun tai lapsesi tulee pistää päivittäin. Pistettävä määrä voidaan ilmaista erilaisina tilavuuksina (millilitroina (ml) tai yksikköinä (U)) riippuen siitä, minkä tyyppinen ruisku pakkauksessa on. Tarkista, että annos on käytössä olevalle ruiskutyyppille oikea.

Taulukko 1: Yhden annoksen määrä kehonpainon mukaan millilitroina ja yksikköinä (U)

Paino (kg)	Annos (mg)	Vosoritidi 0,4 mg liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi): 0,5 ml pitoisuus: 0,8 mg/ml		Vosoritidi 0,56 mg liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi): 0,7 ml pitoisuus: 0,8 mg/ml		Vosoritidi 1,2 mg liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi): 0,6 ml pitoisuus: 2 mg/ml	
		Päivittäisen injektion määrä					
		ml	yksikköä	ml	yksikköä	ml	yksikköä
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U				
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

On suositeltavaa, että sinä tai lapsesi syötte kevyen välipalan ja juotte riittävästi vettä, maitoa tai mehua noin 30 minuuttia ennen pistoksen antamista. Tämä voi vähentää haittavaikutuksia, kuten huimausta, väsymystä tai pahoinvointia.

Miten Voxzogo-valmistetta käytetään

Pistä Voxzogo hitaasti ihon alle (ihonalainen injektio).

Pistos on annettava suurin piirtein samaan aikaan vuorokaudesta.

On suositeltavaa antaa pistos eri kohtaan joka päivä ja olla käyttämättä samaa kohtaa kahtena peräkkäisenä päivänä. Älä pistä tätä lääkettä luomiin, arpiin, syntymämerkkeihin tai alueille, joilla iho on aristavaa, mustelmaista, punoittavaa tai kovaa.

Jos käytät enemmän Voxzogo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät enemmän Voxzogo-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Voxzogo-valmistetta

Jos lapsesi annos jää välistä, pistos on silti annettava, jos aikataulun mukaisesta ajankohdasta on kulunut alle 12 tuntia. Jos alkuperäisen annostusaikataulun mukaisesta antoajasta on kulunut yli 12 tuntia, väliin jäänyttä annosta ei saa antaa. Odota seuraavaan päivään ja jatka tavallista annostusta tavalliseen aikaan.

Jos lopetat Voxzogo-valmisteen käytön

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa, ennen kuin päätät lopettaa lapsesi hoidon. Jos sinulla tai lapsellasi on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi ilmetä **useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä:**

- matala verenpaine (ohimeneviä vaikutuksia ovat huimaus, väsymys tai pahoinvointi pian pistoksen jälkeen)
- oksentelu
- pistoskohdan reaktiot: punoitus, kutina, tulehdus, turvotus, mustelmanmuodostus, ihottuma, nokkosihottuma, kipu. Pistoskohdan reaktiot ovat yleensä lieviä ja korjaantuvat itsestään muutamassa tunnissa
- veren alkalisen fosfataasin korkeat pitoisuudet (näkyvät verikokeissa).

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi ilmetä **enintään 1 henkilöllä 10:stä:**

- heikotus tai pyöräytys ja pyörtyminen
- huimaus
- pahoinvointi
- väsymys

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi ilmetä **enintään 1 henkilöllä 100:sta:**

- poikkeava karvankasvu missä tahansa kehon osassa sekä miehillä että naisilla (runsaskarvaisuus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Voxzogo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). **Ei saa jäättyä.** Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Voxzogo-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 30 °C:ssa enintään 90 vuorokauden jakso, mutta ei viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Voxzogo-valmistetta **ei saa** palauttaa jääkaappiin, kun sitä on säilytetty huoneenlämmössä. **Merkitse** pahvikoteloon **päivämäärä**, jolloin otit Voxzogo-valmisteen jääkaapista huoneenlämpöön.

Voxzogo on käytettävä välittömästi sen jälkeen, kun liuos on valmistettu, ja joka tapauksessa 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta. Älä käytä tätä lääkettä, jos injektioneste, liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Voxzogo sisältää

- Vaikuttava aine on vosoritidi.
 - Kun yksi 0,4 mg:n kuiva-ainepullo on sekoitettu 0,5 ml:aan liuotinta, injektiopullon pitoisuus on 0,8 mg/ml.
 - Kun yksi 0,56 mg:n kuiva-ainepullo on sekoitettu 0,7 ml:aan liuotinta, injektiopullon pitoisuus on 0,8 mg/ml.
 - Kun yksi 1,2 mg:n kuiva-ainepullo on sekoitettu 0,6 ml:aan liuotinta, injektiopullon pitoisuus on 2 mg/ml.
- Muut aineet ovat sitruunahappo (E 330), natriumsitraatti (E 331), trehaloosidihydraatti, mannitoli (E 421), metioniini, polysorbaatti 80 (E 433).
- Liuotin on injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Voxzogo-injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, toimitetaan seuraavasti:

- valkoinen tai kellertävä injektiokuiva-aine, liuosta varten, lasisessa injektiopullossa ja
- kirkas ja väritön liuotin (injectionesteisiin käytettävä vesi) kuiva-aineen liuottamiseen.

Kun kuiva-aine on liuotettu liuottimeen, liuos on kirkasta, väritöntä tai kellertävää nestettä.

Yksi pahvikotelo sisältää:

- 10 Voxzogo-injektiopulloa
- 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on injektionesteisiin käytettävää vettä
- 10 yksittäistä kertakäyttöistä neulaa
- 10 yksittäistä kertakäyttöistä ruiskua.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ireland
P43 R298

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Käyttöohjeet ruiskulle, jossa on millilitrapohjainen (ml) mitta-asteikko

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät Voxzogo-valmistetta ja aina reseptin uusimisen yhteydessä. Ohjeissa voi olla uutta tietoa.

Pakkaukseen sisältyvät Voxzogo-valmisteen pistämistarvikkeet (katso kuva A)

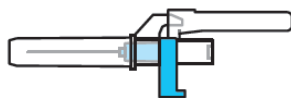
Kuva A

Voxzogo-injektiopullo



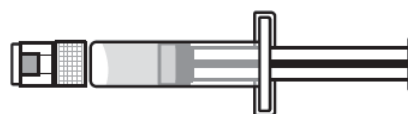
Liuotinneula

(sininen kieleke vetää neulan taakse)



Liuotinruisku

(sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä Voxzogo-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen)



Injektioruisku



Keskustele lääkärin tai terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos et ole varma, mikä sinulle suositeltu annos on, tai miten liuotinneulaa ja injektioruiskua käytetään.

Tarpeelliset tarvikkeet, jotka *eivät* sisälly pakkaukseen (katso kuva B)

Jos sinulla ei ole näitä tarvikkeita, käänny apteekkihenkilökunnan puoleen.

Kuva B

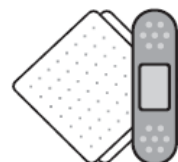
Alkoholilaput



Terävän jätteen säiliö

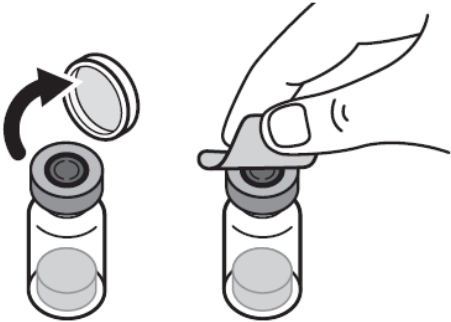
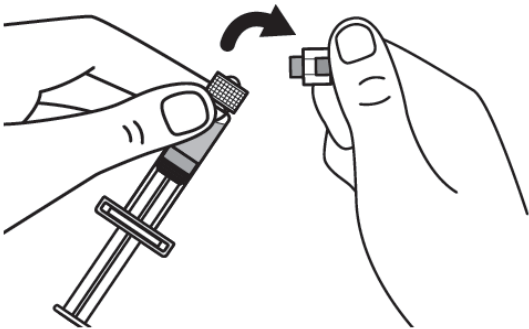
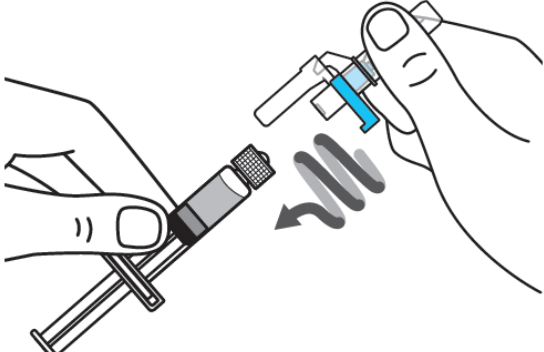
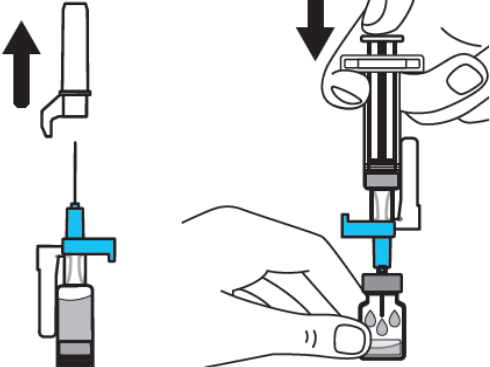


Sideharso tai laastari



PISTÄMISEEN VALMISTAUTUMINEN

Ennen kuin aloitat, puhdista työskentelyalusta ja pese kätesi.

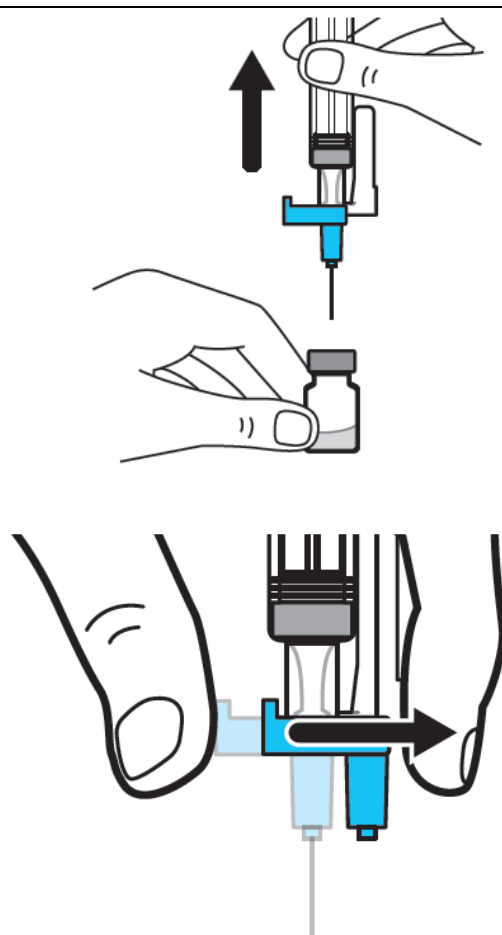
Vaihe 1: Napsauta injektiopullon korkki auki tasaisella puhtaalla alustalla ja pyyhi injektiopullon yläosa alkoholilapulla. Älä koske injektiopullon tulppaan sormillasi sen jälkeen, kun olet pyyhkinyt sen alkoholilapulla.	
Vaihe 2: Taivuta liuotinruiskua varovasti, jotta korkki napsahtaa pois.	
Vaihe 3: Kierrä liuotinneulaa liuotinruiskuun, kunnes se ei enää kierry pidemmälle.	
Vaihe 4: Vedä neulan suojus pois ja vie neula injektiopulloon tulpan keskikohdan läpi. Paina mäntä hitaasti alas, jotta kaikki neste siirtyy injektiopulloon. Varo, ettet paina sinistä kielekettä ennen kuin vaiheessa 5.	

Vaihe 5: Poista neula injektiopullost ja paina sitten sinistä kielekettä, jotta neula vetäytyy taakse. Hävitä neula ja ruisku panemalla ne terävän jätteen säiliöön.

Katso vaihe 19 ja Voxzogo-valmisteen hävittäminen.

Älä käytä liuotinruiskua pistoksen antamiseen.

⚠ HUOMIO: varo, ettet koske neulan kärkeä.



Vaihe 6: Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes jauhe on liuennut kokonaan ja neste on kirkasta.

Älä ravista.

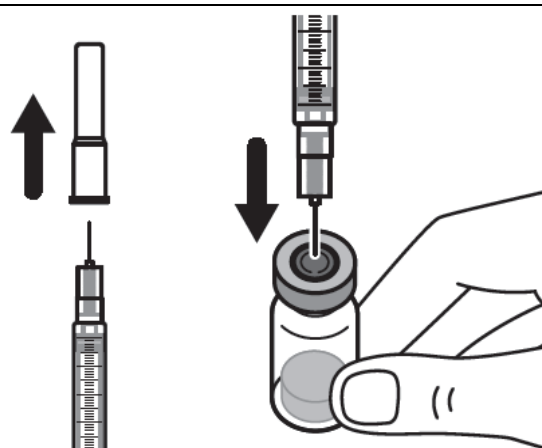
Tarkista, että lääke on kirkasta tai kellertävää, ei sameaa, ja että siinä ei ole hiukkasia.



Vaihe 7: Vedä neulan suojus pois injektioruiskusta ja vie neula injektiopulloon suoraan tulpan keskikohdan läpi.

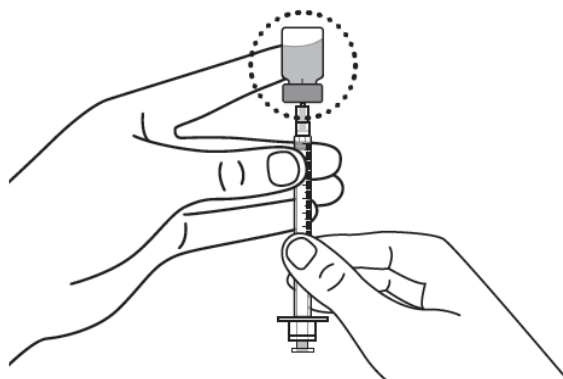
Varo, ettet taivuta neulaa.

⚠ HUOMIO: Älä aseta suojusta takaisin neulan päälle.



Vaihe 8: Pidä injektiopulloa ja ruiskua varovasti ja käännä injektiopullo ylösalaisin, kun neula on yhä asetettuna siihen. Injektiopullon pitäisi olla ylimpänä.

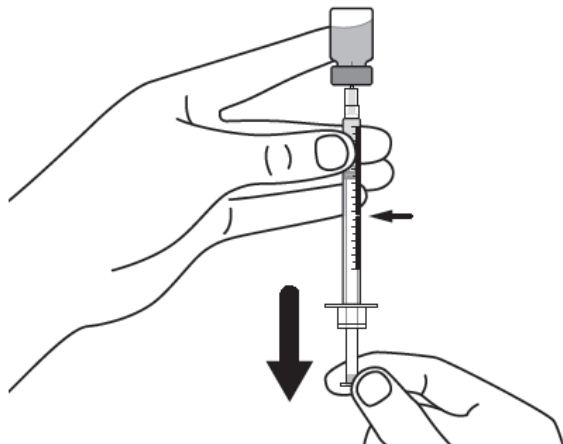
Varo, ettet taivuta neulaa.



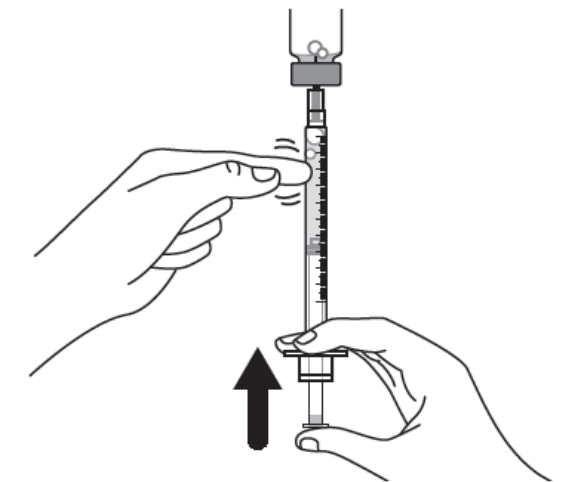
Vaihe 9: Pidä neulankärki lääkkeessä ja vedä mäntää hitaasti taaksepäin, jotta ruiskuun imeytyy määrätty annos.

Tarkista ohjelipukkeesta, kuinka paljon lääkevalmistetta pitää ottaa.

⚠ HUOMIO: Ota määrätty annos.



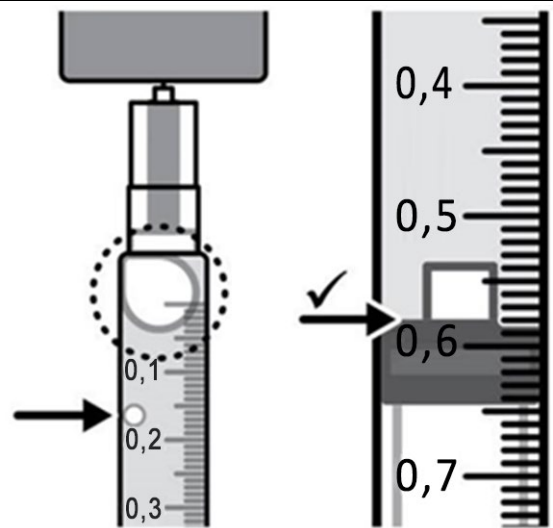
Vaihe 10: Poista suuret ilmakuplat ruiskusta naputtamalla ruiskua varovasti. Paina sitten kuplat takaisin injektiopulloon **hitaasti**.



Vaihe 11: Toista vaiheita 9 ja 10, kunnes sinulla on oikea määrätty annos ruiskussa, eikä suuria kuplia näy.

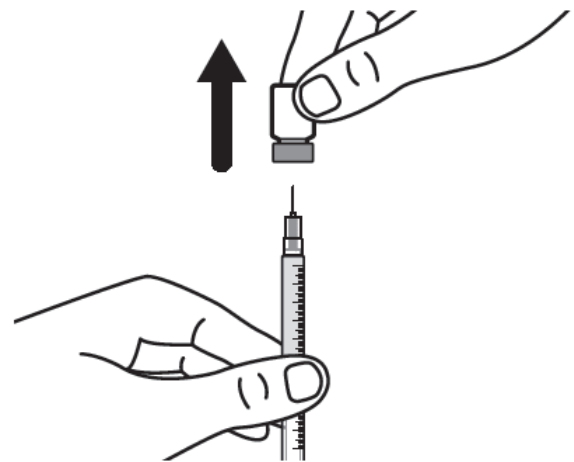
Tarkista, että ruiskun annos vastaa määrättyä annosta. Mittaa männän kannasta, kuten kuvassa on ohjeistettu.

⚠ HUOMIO: Poista kaikki suuret kuplat. 1 tai 2 pientä kuplaa saa olla.

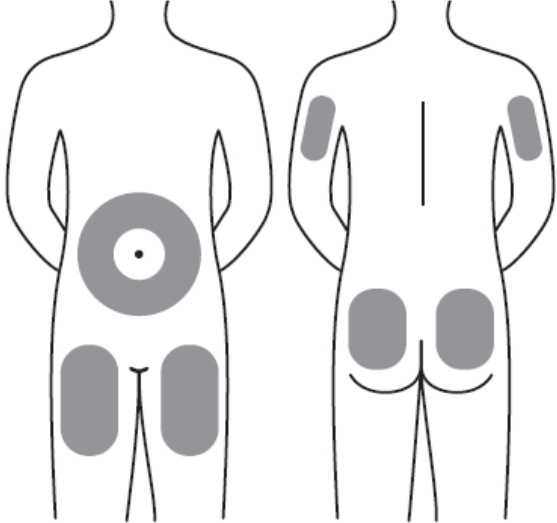
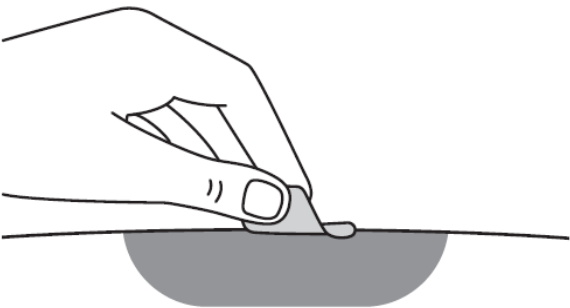


Vaihe 12: Tarkista, että ruiskussa on määrätty annos, poista injektioipullo ja valmistaudu antamaan annos.

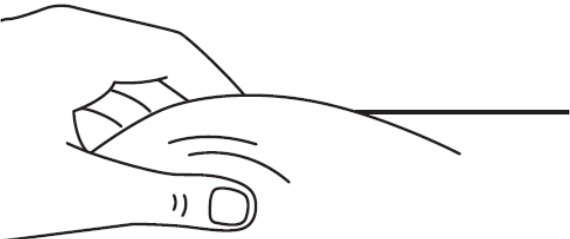
⚠ HUOMIO: Tarkista, että määrä vastaa määrättyä annosta, ennen kuin poistat injektioipullon.

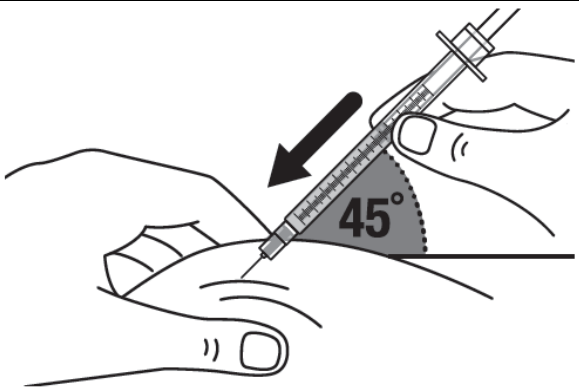
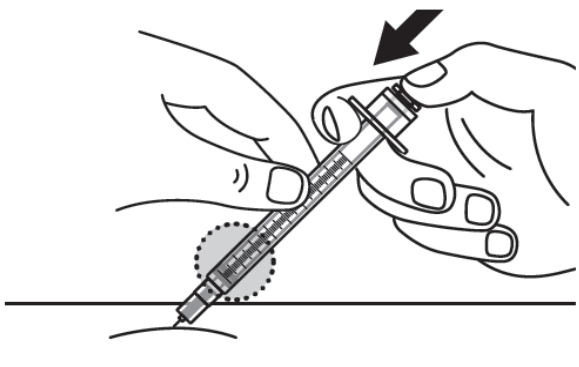
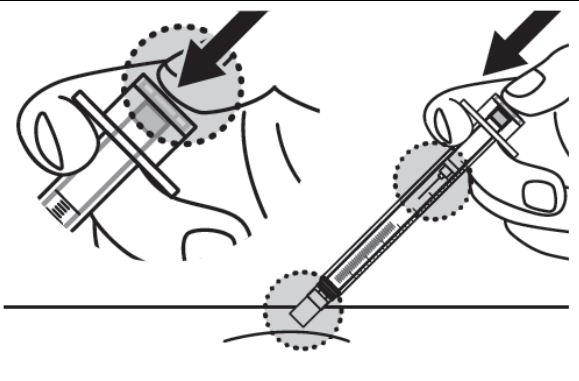
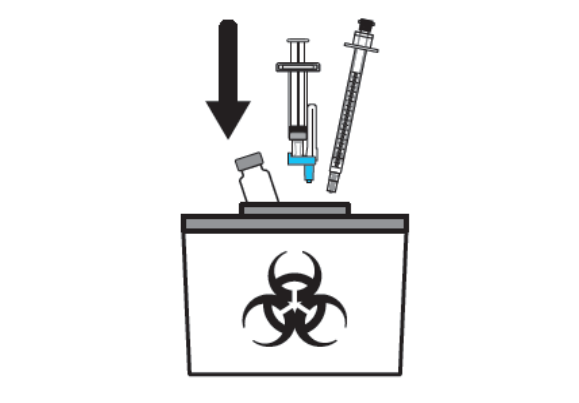


PISTOSKOHDAN VALITSEMINEN JA VALMISTELEMINEN

Vaihe 13: Voxzogo on pistettävä rasvakudokseen ihon alle (ihonalainen injektio). • Älä anna pistosta vaatteiden läpi. • Älä pistä kahta kertaa peräkkäin samaan kohtaan. • Älä pistä arkaan, mustelmaiseen, punoittavaan, kovaan tai arpiseen kohtaan.	Suosittelut pistoskohdat ovat: • olkavarsien takaosa tai • reidet tai • vatsa (vähintään 5 senttimetrin päässä navasta) tai • pakarit 
Vaihe 14: Pyyhi pistoskohta alkoholilapulla ja anna ihon kuivua. Älä kosketa aluetta uudelleen ennen pistämistä.	

VOXZOGO-PISTOKSEN ANTAMINEN

Vaihe 15: Kun pistoskohta on pyyhitty alkoholilapulla, purista valitun pistoskohdan iho poimulle.	
---	--

Vaihe 16: Vie neula 45 asteen kulmassa ihoon nopealla liikkeellä.	
Vaihe 17: Vapauta ihopoimu ja paina mäntä hitaasti pohjaan. Pistä koko annos.	
Vaihe 18: Jatka männän painamista, kunnes neula vetäytyy ruiskuun.	
Vaihe 19: Hävitä käytetty injektiopullo, ruiskut ja neulat panemalla ne terävän jätteen säiliöön. Katso lisätietoa kohdasta Voxzogo-valmisteen hävittäminen.	

Voxzogo-pistoksen antamisen jälkeen

- Tarkista pistoskohta. Jos pistoskohdassa näkyy pieni määrä verta, paina kohtaa sideharsolapulla muutama sekunti tai kiinnitä siihen laastari.
- **Älä** hiero pistoskohtaa.
- Tarkkaile matalan verenpaineen merkkejä, kuten huimausta, väsymystä tai pahoinvointia. Jos sinulla on näitä oireita, ota yhteys lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen. Asetu sitten selinmakuulle ja aseta jalkojesi alle tyynyjä, jotta jalat ovat koholla.

Voxzogo-valmisteen hävittäminen

Laita käytetyt tai vanhentuneet injektiopullot, neulat ja ruiskut terävän jätteen säiliöön heti käytön jälkeen.

Jos sinulla ei ole terävän jätteen säiliötä, voit käyttää talousastiaa, joka

- on valmistettu kovamuovista
- voidaan sulkea tiukalla pistonkestävällä kannella niin, ettei teräviä esineitä pääse ulos
- on pystysuorassa ja vakaa käytön aikana
- ei vuoda
- on merkitty asianmukaisesti varoittamaan siinä olevasta vaarallisesta jätteestä.

Kun terävän jätteen säiliö on lähes täysi, sinun on noudatettava paikallisia ohjeita ja hävitettävä se oikealla tavalla.

Lääkkeitä, injektiopulloja, irtonaisia neuloja tai ruiskuja ei pidä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Käyttöohjeet ruiskulle, jossa on yksikköpohjainen (U) mitta-asteikko

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät Voxzogo-valmistetta ja aina reseptin uusimisen yhteydessä. Ohjeissa voi olla uutta tietoa.

Tässä pakkauksessa toimitettavat liuotinneulat ja antoruiskut ovat uudenlaisia, ja niissä on yksikköpohjainen ("Units", U) asteikko sinulle suositellun annoksen mittaamiseen. Lääkäri kertoo, mitä annosta sinulle suositellaan painosi perusteella.

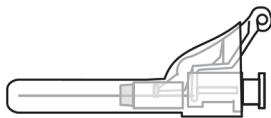
Pakkaukseen sisältyvät Voxzogo-valmisteen pistämistarvikkeet (katso kuva A)

Kuva A

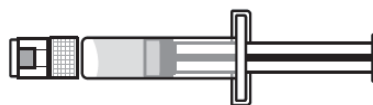
Voxzogo-injektiopullo



Liuotinneula



Liuotinruisku (sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä Voxzogo-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen)



Injektioruisku



Annos voidaan antaa kuvan A injektioruiskulla. Tämän ruiskun mittayksiköt vastaavat millilitroja seuraavasti: 0,1 ml = 10 yksikköä.

Keskustele lääkärin tai terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos et ole varma, mikä sinulle suositeltu annos on, tai miten liuotinneulaa ja injektioruiskua käytetään.

Tarpeelliset tarvikkeet, jotka *eivät* sisälly pakkaukseen (katso kuva B)

Jos sinulla ei ole näitä tarvikkeita, käänny apteekkihenkilökunnan puoleen.

Kuva B

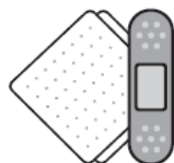
Alkoholilaput



Terävän jätteen säiliö

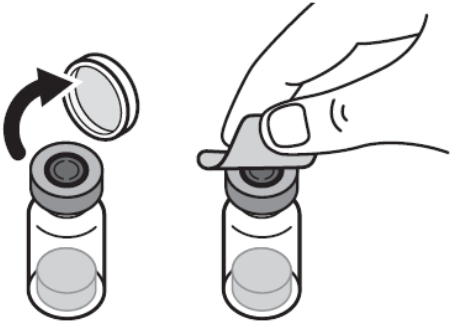
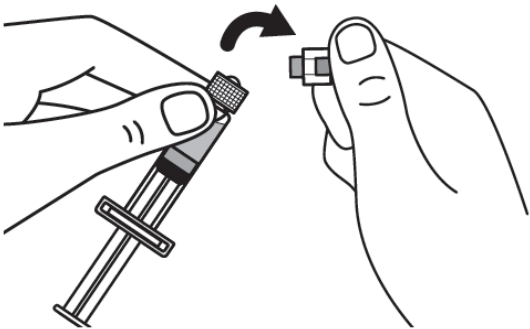
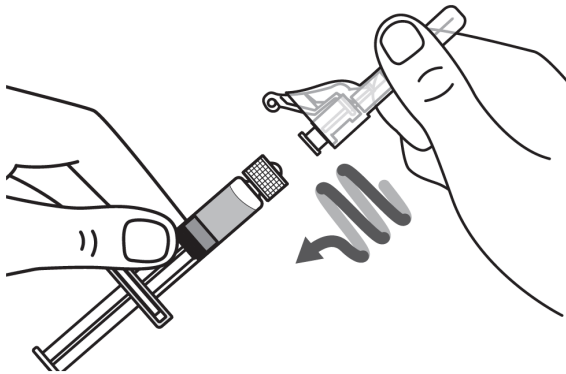
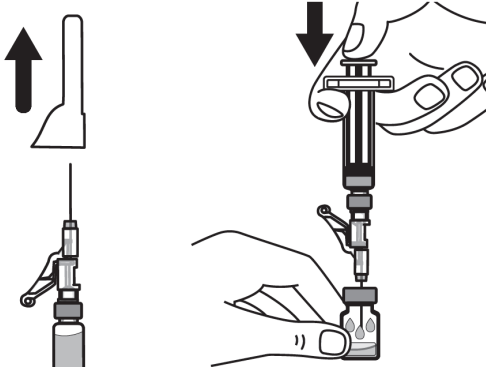


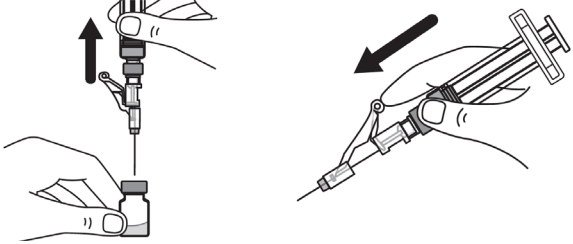
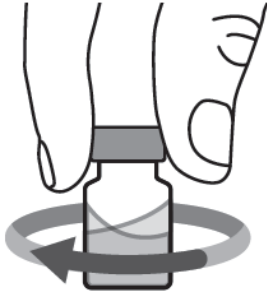
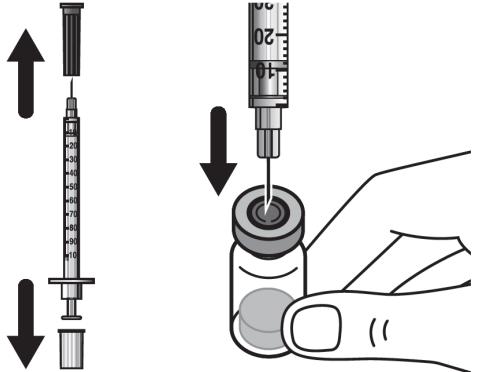
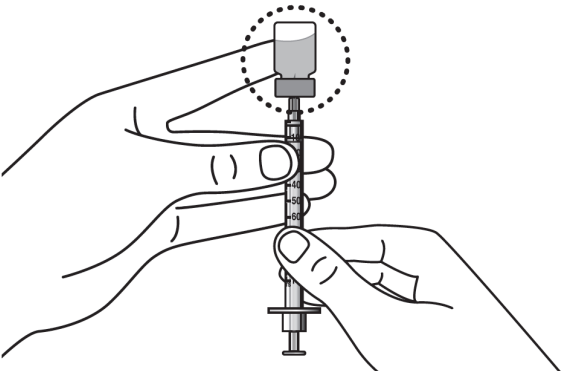
Sideharso tai laastari

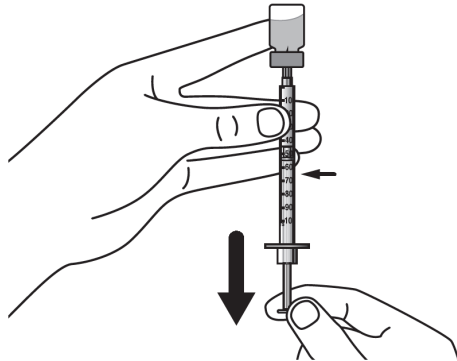
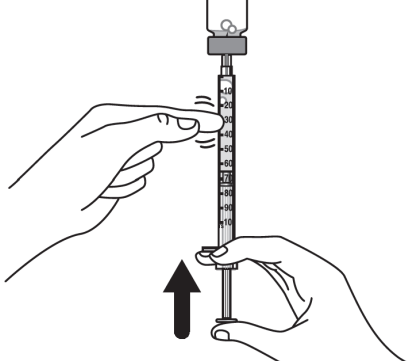
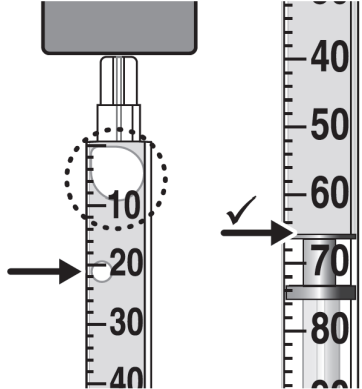
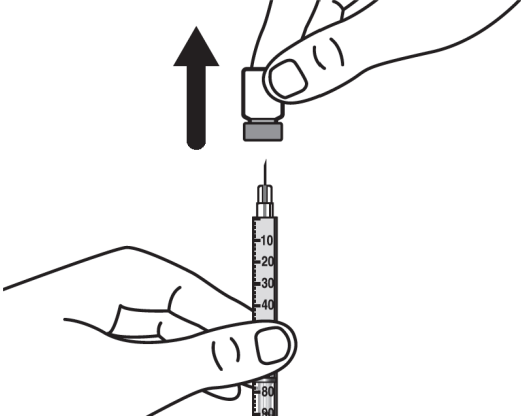


PISTÄMISEEN VALMISTAUTUMINEN

Ennen kuin aloitat, puhdista työskentelyalusta ja pese kätesi.

Vaihe 1: Napsauta injektiopullon korkki auki tasaisella puhtaalla alustalla ja pyyhi injektiopullon yläosa alkoholilapulla. Älä koske injektiopullon tulppaan sormillasi sen jälkeen, kun olet pyyhkinyt sen alkoholilapulla.	
Vaihe 2: Taivuta liuotinruiskua varovasti, jotta korkki napsahtaa pois.	
Vaihe 3: Kierrä liuotinneulaa liuotinruiskuun, kunnes se ei enää kierry pidemmälle.	
Vaihe 4: Vedä neulan suojus pois ja vie neula injektiopulloon tulpan keskikohdan läpi. Paina mäntä hitaasti alas, jotta kaikki neste siirtyy injektiopulloon.	

Vaihe 5: Poista neula injektiopullost. Hävitä neula ja ruisku panemalla ne terävän jätteen säiliöön. Katso vaihe 18 ja Voxzogo-valmisteen hävittäminen. Älä käytä liuotinruiskua pistoksen antamiseen. ⚠ HUOMIO: varo, ettet koske neulan kärkeä.	
Vaihe 6: Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes jauhe on liuennut kokonaan ja neste on kirkasta. Älä ravista. Tarkista, että lääke on kirkasta tai kellertävää, ei sameaa, ja että siinä ei ole hiukkasia.	
Vaihe 7: Vedä neulan suojus pois injektioruiskusta ja vie neula injektiopulloon suoraan tulpan keskikohdan läpi. Varo, ettet taivuta neulaa. ⚠ HUOMIO: Älä aseta suojusta takaisin neulan päälle.	
Vaihe 8: Pidä injektiopulloa ja ruiskua varovasti ja käännä injektiopullo ylösalaisin, kun neula on yhä asetettuna siihen. Injektiopullon pitäisi olla ylimpänä. Varo, ettet taivuta neulaa.	

Vaihe 9: Pidä neulankärki lääkkeessä ja vedä mäntää hitaasti taaksepäin, jotta ruiskuun imeytyy määrätty annos. Tarkista ohjelipukkeesta, kuinka paljon lääkevalmistetta pitää ottaa. ⚠ HUOMIO: Tarkista pakkauksessa toimitettu ruisku ja ota määrätty annos.	
Vaihe 10: Poista suuret ilmakuplat ruiskusta naputtamalla ruiskua varovasti. Paina sitten kuplat takaisin injektiopulloon hitaasti.	
Vaihe 11: Toista vaiheita 9 ja 10, kunnes sinulla on oikea määrätty annos ruiskussa, eikä suuria kuplia näy. Tarkista, että ruiskun annos vastaa määrättyä annosta. Mittaa männän kannasta, kuten kuvassa on ohjeistettu. ⚠ HUOMIO: Poista kaikki suuret kuplat. 1 tai 2 pientä kuplaa saa olla.	
Vaihe 12: Tarkista, että ruiskussa on määrätty annos, poista injektiopullo ja valmistaudu antamaan annos. ⚠ HUOMIO: Tarkista, että määrä vastaa määrättyä annosta, ennen kuin poistat injektiopullon.	

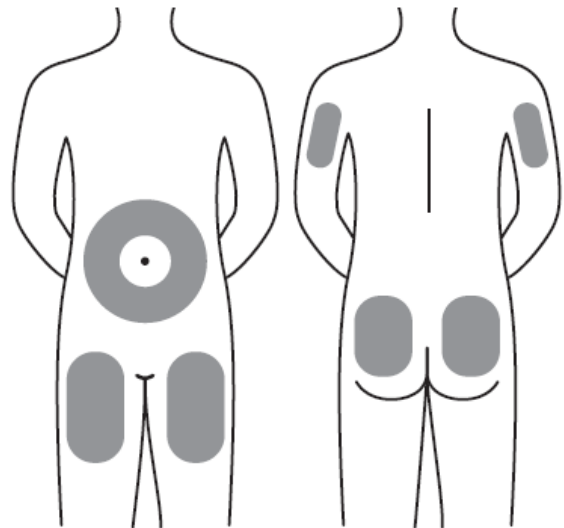
PISTOSKOHDAN VALITSEMINEN JA VALMISTELEMINEN

Vaihe 13: Voxzogo on pistettävä rasvakudokseen ihon alle (ihonalainen injektio).

- Älä anna pistosta vaatteiden läpi.
- Älä pistä kahta kertaa peräkkäin samaan kohtaan.
- Älä pistä arkaan, mustelmaiseen, punoittavaan, kovaan tai arpiseen kohtaan.

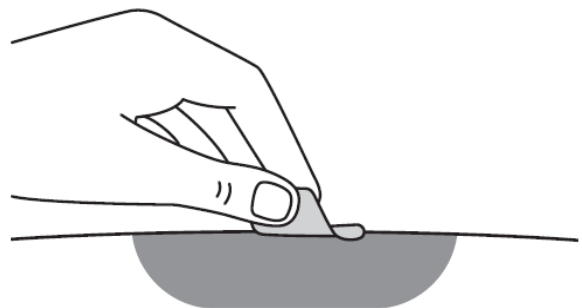
Suosittelut pistoskohdat ovat:

- **olkavarsien takaosa** tai
- **reidet** tai
- **vatsa** (vähintään 5 senttimetrin päässä navasta) tai
- **pakarit**

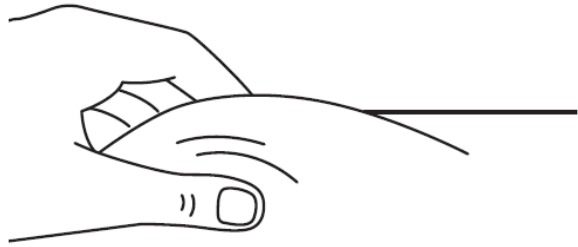
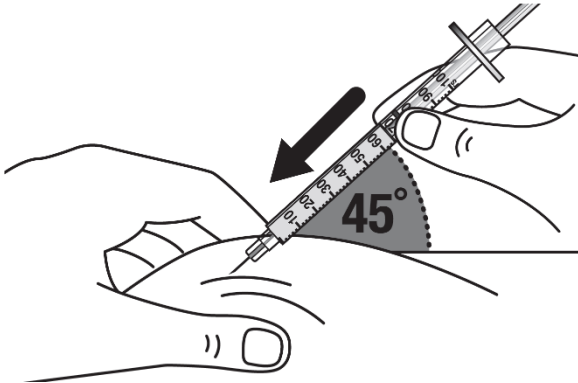
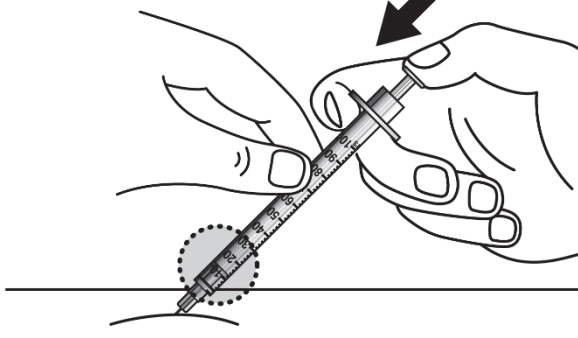
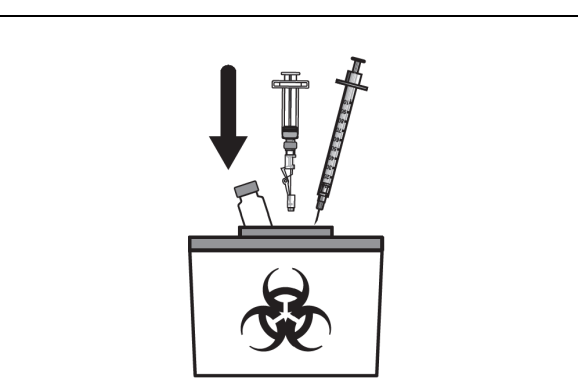


Vaihe 14: Pyyhi pistoskohta alkoholilapulla ja anna ihon kuivua.

Älä kosketa aluetta uudelleen ennen pistämistä.



VOXZOGO-PISTOKSEN ANTAMINEN

Vaihe 15: Kun pistoskohta on pyyhitty alkoholilapulla, purista valitun pistoskohdan iho poimulle.	
Vaihe 16: Vie neula 45 asteen kulmassa ihoon nopealla liikkeellä.	
Vaihe 17: Vapauta ihopoimu ja paina mäntä hitaasti pohjaan. Pistä koko annos.	
Vaihe 18: Hävitä käytetty injektio-pullo, ruiskut ja neulat panemalla ne terävän jätteen säiliöön. Katso lisätietoa kohdasta Voxzogo-valmisteen hävittäminen.	

Voxzogo-pistoksen antamisen jälkeen

- Tarkista pistoskohta. Jos pistoskohdassa näkyy pieni määrä verta, paina kohtaa sideharsolapulla muutama sekunti tai kiinnitä siihen laastari.
- **Älä** hiero pistoskohtaa.
- Tarkkaile matalan verenpaineen merkkejä, kuten huimausta, väsymystä tai pahoinvointia. Jos sinulla on näitä oireita, ota yhteys lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen. Asetu sitten selinmakuulle ja aseta jalkojesi alle tyynyjä, jotta jalat ovat koholla.

Voxzogo-valmisteen hävittäminen

Laita käytetyt tai vanhentuneet injektiopullot, neulat ja ruiskut terävän jätteen säiliöön heti käytön jälkeen.

Jos sinulla ei ole terävän jätteen säiliötä, voit käyttää talousastiaa, joka

- on valmistettu kovamuovista
- voidaan sulkea tiukalla pistonkestävällä kannella niin, ettei teräviä esineitä pääse ulos
- on pystysuorassa ja vakaa käytön aikana
- ei vuoda
- on merkitty asianmukaisesti varoittamaan siinä olevasta vaarallisesta jätteestä.

Kun terävän jätteen säiliö on lähes täysi, sinun on noudatettava paikallisia ohjeita ja hävitettävä se oikealla tavalla.

Lääkkeitä, injektiopulloja, irtonaisia neuloja tai ruiskuja ei pidä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt vosoritidiä koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon runsaskarvaisuuden riskiä koskevat, kliinisistä tutkimuksista ja spontaaneista raporteista saadut tiedot, mukaan lukien tapaukset, joissa on todettu läheinen ajallinen yhteys eikä muuta vaihtoehtoista selitystä, ja vaikka biologisesta mekanismista ei ole tietoja, PRAC katsoo, että syy-yhteys vosoritidin ja runsaskarvaisuuden välillä on vähintään perusteltu. PRAC totesi, että vosoritidiä sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Vosoritidiä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että vosoritidiä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.