

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Voxzogo 0,4 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Voxzogo 0,56 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Voxzogo 1,2 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Voxzogo 0,4 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška sadrži 0,4 mg vosoritida*.
Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 0,4 mg vosoritida u 0,5 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška sadrži 0,56 mg vosoritida*.
Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 0,56 mg vosoritida u 0,7 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška sadrži 1,2 mg vosoritida*.
Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 1,2 mg vosoritida u 0,6 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 2 mg/ml.

*proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama bakterije *Escherichia coli*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele do žute boje, a otapalo je bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Voxzogo je indiciran za liječenje ahondroplazije u bolesnika u dobi od 4 mjeseca naviše kod kojih epifize nisu zatvorene. Dijagnoza ahondroplazije treba se potvrditi odgovarajućim genetičkim testiranjem.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje vosoritidom treba započeti i voditi liječnik kvalificiran za liječenje poremećaja rasta ili koštanih displazija.

Doziranje

Voxzogo se daje kao svakodnevna supkutana injekcija. Preporučena doza temelji se na tjelesnoj težini bolesnika i iznosi otprilike između 15 – 30 µg/kg, pri čemu se viša doza daje najmanjoj djeci, vidjeti Tablicu 1.

Doza se može primijeniti pomoću štrcaljki s gradacijom u ml ili štrcaljki s gradacijom u jedinicama (U) (vidjeti Tablicu 1). Mjere za štrcaljke s gradacijom u jedinicama ekvivalentne su mjerama za štrcaljke s gradacijom u ml kako slijedi: 0,1 ml = 10 jedinica. Zbog praktičnosti i zbog promjena farmakokinetike koje su povezane s težinom (vidjeti dio 5.2), preporučuju se sljedeće doze.

Tablica 1: Volumen pojedinačne doze prema tjelesnoj težini u volumenima ml i jedinica (U)

Tjelesna težina (kg)	Doza (mg)	Vosoritid 0,4 mg otapalo (voda za injekcije): 0,5 ml koncentracija: 0,8 mg/ml		Vosoritid 0,56 mg otapalo (voda za injekcije): 0,7 ml koncentracija: 0,8 mg/ml		Vosoritid 1,2 mg otapalo (voda za injekcije): 0,6 ml koncentracija: 2 mg/ml	
	Dnevni volumen injekcije						
		ml	jedinice	ml	jedinice	ml	jedinice
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

Trajanje liječenja

Liječenje ovim lijekom treba prekinuti kad se potvrdi da nema daljnjeg potencijala rasta, što pokazuje brzina rasta od < 1,5 cm/godinu i zatvaranje epifiza.

Propuštena doza

U slučaju propuštanja doze vosoritida, može se primijeniti u roku od 12 sati. Ako je proteklo više od 12 sati od početnog rasporeda doziranja, propuštena doza se NE smije primijeniti.

Bolesnike/njegovatelje treba savjetovati da nastave sa sljedećom predviđenom dozom sljedećeg dana.

Praćenje rasta

Bolesnike treba redovito pratiti i procjenjivati svakih 3 - 6 mjeseci radi provjere tjelesne težine, rasta i tjelesnog razvoja. Dozu treba prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost i djelotvornost vosoritida u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Voxzogo u djece mlađe od 4 mjeseca nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Voxzogo je namijenjen samo za jednokratnu primjenu supkutano. Ovaj se lijek mora primijeniti u roku od 3 sata nakon rekonstitucije.

Prije injiciranja lijeka, zdravstveni radnik treba:

- obučiti njegovatelje za pravilnu pripremu i supkutanu injekciju ovog lijeka.
- obučiti njegovatelje i bolesnike za prepoznavanje znakova i simptoma sniženog krvnog tlaka.
- informirati njegovatelje i bolesnike što učiniti u slučaju simptomatskog snižavanja krvnog tlaka.

Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati da mijenjaju mjesta davanja supkutanih injekcija. Preporučena mjesta ubrizgavanja u tijelo uključuju prednji srednji dio bedara, donji dio abdomena osim 5 cm izravno oko pupka, vrh stražnjice ili stražnji dio nadlaktice. Isto područje ubrizgavanja ne smije se koristiti dva uzastopna dana. Voxzogo se ne smije ubrizgavati u mjesta koja su crvena, otečena ili osjetljiva.

Bolesnici trebaju biti dobro hidratizirani u vrijeme injekcije. Preporučuje se da bolesnici pojedju lagani međuobrok i popiju odgovarajuću količinu tekućine (npr. vode, mlijeka, soka i sl.) približno 30 minuta prije ubrizgavanja. Time se nastoje smanjiti znakovi i simptomi potencijalnog snižavanja krvnog tlaka (omaglica, umor i/ili mučnina) (vidjeti dio 4.4, Učinci na krvni tlak).

Ako je moguće, ovaj se lijek mora ubrizgavati približno u isto vrijeme svaki dan.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Učinci na krvni tlak

Bolesnici sa značajnom srčanom ili vaskularnom bolesti i bolesnici na antihipertenzivima bili su isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima koja su se provodila prije stavljanja lijeka u promet.

Radi smanjivanja rizika od mogućeg sniženja krvnog tlaka i povezanih simptoma (omaglica, umor i/ili mučnina), bolesnici trebaju biti dobro hidratizirani u vrijeme injekcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jedinici volumena, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provedena su *in vitro* ispitivanja inhibicije i indukcije citokroma P450 (CYP) i *in vitro* ispitivanja inhibicije transportera. Rezultati ukazuju da je malo vjerojatno da će vosoritid izazvati interakcije između lijekova posredovane CYP-om ili transporterom u ljudi kada se lijek primjenjuje istodobno s drugim lijekovima.

Nisu provedena druga ispitivanja interakcija. Budući da je vosoritid rekombinantni ljudski protein, malo je vjerojatan kandidat za interakcije između lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni vosoritida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vosoritida tijekom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se vosoritid izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Vosoritid se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije zabilježeno smanjenje plodnosti mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Voxzogo umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklima i rada sa strojevima. Vosoritid može uzrokovati prolazno smanjenje krvnog tlaka koje je obično blago, ali sinkopa, presinkopa i omaglica, kao i drugi znakovi i simptomi sniženog krvnog tlaka, prijavljeni su kao nuspojave lijeka Voxzogo. Potrebno je razmotriti odgovor bolesnika na liječenje i, ako je prikladno, savjetovati ga da ne vozi, ne upravlja biciklom niti nerukuje strojevima najmanje 60 minuta nakon injekcije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave na vosoritid bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (85 %), povraćanje (27 %) i sniženi krvni tlak (13 %).

Tablični popis nuspojava

U tablici u nastavku prikazane su nuspojave u bolesnika liječenih vosoritidom.

Nuspojave su prikazane u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane po redoslijedu opadanja ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Voxzogo

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji živčanog sustava		Sinkopa
		Presinkopa
		Omaglica
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija ^a	
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Hipertrihoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcija na mjestu primjene injekcije ^b	Umor
Pretrage	Povećane vrijednosti alkalne fosfataze	

^{a.} Hipotenzija uključuje asimptomatske i simptomatske nuspojave.

^{b.} Reakcije na mjestu injekcije uključuju sljedeće preporučene pojmove: eritem na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, oticanje mjesta injiciranja, koprivnjača na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, nastanak modrica na mjestu injiciranja, svrbež na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, promjena boje na mjestu injiciranja i induracija mjesta injiciranja.

Opis odabranih nuspojava

Hipotenzija

U ispitivanju ACH 111-301 u bolesnika u dobi od ≥ 5 godina, događaji snižavanja krvnog tlaka koji su bili prolazni i povukli su se bez intervencije javili su se u 13 % bolesnika liječenih vosoritidom u usporedbi s 5 % bolesnika liječenih placebo. Medijan vremena do početka od injekcije bio je 31 (od 18 do 120) minuta s povlačenjem unutar 31 (od 5 do 90) minute. Prijavljeni događaji zabilježeni su pretežno tijekom razdoblja čestog praćenja vitalnih znakova tijekom kliničkih posjeta nakon doziranja tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna. U 2 % bolesnika pojavila se simptomatska epizoda s omaglicom i povraćanjem.

U ispitivanju 111-206, događaji snižavanja krvnog tlaka javili su se u 2 bolesnika (5 %) u dobi < 5 godina liječenih vosoritidom u usporedbi s 2 bolesnika (6 %) na placebo. U bolesnika u dobi od > 2 godine do < 5 godina prijavljeni su događaji snižavanja krvnog tlaka u 1 bolesnika (5 %) liječenog vosoritidom u usporedbi s 1 bolesnikom (6 %) na placebo. U bolesnika u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine, događaji snižavanja krvnog tlaka prijavljeni su u 0 bolesnika liječenih vosoritidom u usporedbi s 1 bolesnikom (13 %) na placebo. U bolesnika mlađih od 6 mjeseci, događaji snižavanja krvnog tlaka prijavljeni su u 1 bolesnika (8 %) liječenog vosoritidom u usporedbi s 0 bolesnika na placebo. Svi su događaji bili prolazni, povukli su se bez intervencije i nisu ograničavali liječenje.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U ispitivanju ACH 111-301 u bolesnika u dobi od ≥ 5 godina, reakcije na mjestu primjene injekcije prijavljene su u 85 % bolesnika liječenih vosoritidom u usporedbi s 82 % bolesnika na placebo. Bolesnici koji su primali ovaj lijek i u kojih su se javile reakcije na mjestu primjene injekcije prijavili su medijan od 76 događaja, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo koji su prijavili medijan od 7,5 događaja tijekom razdoblja od 52 tjedna. Najčešće reakcije na mjestu primjene injekcije (javile su se u najmanje 10% bolesnika liječenih vosoritidom) bile su reakcija na mjestu injiciranja (73 %), eritem na mjestu injiciranja (68 %), oticanje na mjestu injiciranja (38 %) i koprivnjača na mjestu injiciranja (13 %). Sve reakcije na mjestu primjene injekcije imale su težinu 1. stupnja (blage), osim 5 događaja kod dvaju bolesnika koji su bili 2. stupnja (umjerene). Uključeni su prijavljeni događaji 2. stupnja; dva bolesnika koja su prijavila dva događaja koprivnjače na mjestu injiciranja i jedan događaj mjehurića na mjestu injiciranja.

U ispitivanju 111-206 u bolesnika u dobi < 5 godina, reakcije na mjestu primjene injekcije prijavljene su u 86 % bolesnika liječenih vosoritidom u usporedbi s 53 % bolesnika na placebo. Bolesnici koji su primali vosoritid i koji su imali reakcije na mjestu injekcije prijavili su medijan od 224 događaja, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo i koji su prijavili medijan od 114 događaja u razdoblju od 52 tjedna, od kojih su svi imali težinu 1. stupnja (blage). U bolesnika u dobi > 2 do < 5 godina, reakcije na mjestu injekcije prijavljene su u 84 % bolesnika liječenih vosoritidom u usporedbi s 44 % bolesnika na placebo. U bolesnika u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine, događaji reakcija na mjestu injekcije prijavljeni su u 83 % bolesnika liječenih vosoritidom u usporedbi s 50 % bolesnika na placebo. U bolesnika mlađih od 6 mjeseci, reakcije na mjestu injekcije prijavljene su u 92 % bolesnika liječenih vosoritidom u usporedbi sa 75 % bolesnika na placebo.

U svim dobnim skupinama reakcije na mjestu injekcije bile su prolazne i nisu ograničavale liječenje.

Imunogenost

Od 131 bolesnika u dobi od 5 godina navise s ahondroplazijom koji su liječeni vosoritidom 15 µg/kg/dan i kod kojih je bilo moguće procijeniti prisutnost protutijela na lijek do 240 tjedana, ta su protutijela otkrivena u 35 % bolesnika. Najranije vrijeme za razvoj protutijela na lijek bilo je 85. dan. Svi bolesnici pozitivni na protutijela na lijek bili su negativni na protutijela koja neutraliziraju vosoritid. Nije bilo korelacije između broja, trajanja ili težine nuspojava preosjetljivosti ili reakcija na mjestu primanja injekcije i pozitivnosti na protutijela na lijek ili srednje vrijednosti titra protutijela na lijek. Nije bilo povezanosti između pozitivnosti protutijela na lijek ili srednje vrijednosti titra protutijela na lijek i promjene u odnosu na početnu vrijednost u godišnjoj brzini rasta ili visine Z-vrijednosti u 12. mjesecu. Nije utvrđen utjecaj protutijela na lijek u serumu na mjerenja farmakokinetike vosoritida u plazmi.

U bolesnika mlađih od 5 godina, 19 % (8/43) bolesnika liječenih vosoritidom bilo je pozitivno na protutijela na lijek, a svi bolesnici koji su primali placebo bili su negativni na protutijela na lijek. Najranije vrijeme do razvoja protutijela na lijek bilo je 26. tjedan. Svi bolesnici pozitivni na protutijela na lijek bili su negativni na neutralizirajuća protutijela na lijek (engl. *neutralising anti-drug antibody*, NAb) u svim vremenskim točkama. Nije bilo utjecaja razvoja protutijela na lijek na sigurnost, djelotvornost ili farmakokinetiku vosoritida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, ispitivane su doze vosoritida do 30 µg/kg/dan. Dva bolesnika primala su dozu do 3 puta veću od preporučene dnevne doze od 15 µg/kg/dan do 5 tjedana. Nisu opaženi znakovi, simptomi ili nuspojave povezane s dozom višom od predviđene.

U slučaju da bolesnik primi više lijeka nego što bi trebao, mora se obratiti svojem liječniku.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kosti, ostali lijekovi koji djeluju na koštanu strukturu i mineralizaciju, ATK oznaka: M05BX07

Mehanizam djelovanja

Vosoritid je izmijenjeni natriuretički peptid tipa C (engl. *type C natriuretic peptide*, CNP). U bolesnika s ahondroplazijom, rast endohondralne kosti negativno se regulira zbog mutacije pojačanja funkcije u receptoru 3 čimbenika rasta fibroblasta (engl. *fibroblast growth factor receptor 3*, *FGFR3*). Vezivanje vosoritida na receptor B za natriuretičke peptide (NPR-B) antagonizira nizvodno signaliziranje *FGFR3* tako što inhibira kinaze regulirane izvanstaničnim signalima 1 i 2 (engl. *extracellular signal-regulated kinases*, ERK1/2) u putu protein-kinaze aktivirane mitogenom (MAPK) na razini brzo ubrzavajuće serin-treonin protein-kinaze fibrosarkoma (engl. *rapidly accelerating fibrosarcoma*, RAF-1). Kao rezultat toga, vosoritid, poput CNP-a, djeluje kao pozitivni regulator rasta endohondralne kosti jer potiče proliferaciju i diferencijaciju hondrocita.

Farmakodinamički učinci

Tijekom liječenja vosoritidom zapažena su povećanja početnih vrijednosti, ovisna o izloženosti (AUC i C_{max}), u koncentracijama urinarnog cikličkog gvanozin-monofosfata (cGMP, biomarker aktivnosti NPR-B) i serumskog markera kolagena tipa X (CXM, biomarker endohondralnog okoštavanja). Porast urinarne koncentracije cGMP-a u odnosu na početne vrijednosti prije doze dogodio se unutar prva četiri sata nakon doze. Medijan serumске koncentracije CXM-a povećao se u odnosu na početne vrijednosti do 29. dana svakodnevne primjene ovog lijeka. Taj se učinak održao i nakon 24 mjeseca liječenja.

Aktivnost vosoritida izmjerena cGMP-om u urinu bila je blizu zasićenja, dok je maksimalan porast aktivnosti područja rasta kosti naznačen CXM-om postignut pri dozi od 15 µg/kg primijenjenoj supkutano jednom dnevno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost vosoritida u bolesnika s ahondroplazijom s potvrđenom mutacijom u genu *FGFR3* procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna (ispitivanje ACH 111-301). U ispitivanju ACH 111-301, bolesnici su randomizirani u skupinu vosoritida ($n = 60$) ili placebo ($n = 61$) i doza vosoritida bila je 15 µg/kg primijenjena supkutano jednom dnevno. Prije randomizacije, svi su bolesnici bili uključeni u opservacijsko ispitivanje (ispitivanje ACH 111-901) za pedijatrijske bolesnike s ahondroplazijom u trajanju od najmanje 6 mjeseci, tijekom kojih su prikupljene početne vrijednosti visine pri stajanju i druge procjene rasta prije liječenja. Bolesnici koji su podvrgnuti operaciji produženja ekstremiteta u prethodnih 18 mjeseci ili koji su planirali operaciju produžavanja ekstremiteta tijekom trajanja ispitivanja bili su isključeni. Ispitivanje se sastojalo od 52-tjedne placebom kontrolirane faze liječenja nakon čega je slijedio otvoreni nastavak ispitivanja u kojem su svi bolesnici primali vosoritid (Ispitivanje ACH 111-302). Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena u odnosu na početnu vrijednost godišnje brzine rasta u 52. tjednu u usporedbi s placebom.

Bolesnici s ahondroplazijom također su liječeni vosoritidom 15 µg/kg/dan u otvorenom ispitivanju povećavanja doze i u njegovom dugotrajnom nastavku ispitivanja (ispitivanje ACH 111-205). Podaci su prikupljeni iz opservacijskih ispitivanja u bolesnika kako bi se okarakterizirala priroda ahondroplazije. Podaci o visini neličenih bolesnika s ahondroplazijom u istom dobnom rasponu kao i u kliničkim ispitivanjima korišteni su kao povijesna kontrola za procjenu učinka na visinu nakon do 5 godina liječenja vosoritidom.

Demografski podaci i karakteristike na početku ispitivanja prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3: Demografski podaci i karakteristike u ispitivanju ACH 111-301 i u ispitivanju ACH 111-205

Parametar	Ispitivanje ACH 111-301		Ispitivanje ACH 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/dan Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/dan Voxzogo (N = 10)
Starost 1. dana (u godinama)			
Srednja vrijednost (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
Starost 1. dana, n (%) ^a			
≥ 5 do < 8 godina	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 do < 11 godina	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 do < 15 godina	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tannerov stadij b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Spol, n (%) ^a			
Muško	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Žensko	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Tjelesna težina (kg)			
Srednja vrijednost (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, standardna devijacija.

^a Postoci su izračunati koristeći ukupan broj bolesnika u analizi svih uključenih bolesnika (N za svaku ispitivanu skupinu) kao nazivnik

^b Analiza 10 od 35 bolesnika koji su primili samo 15 µg/kg/dan u otvorenom ispitivanju povećavanja doze i nastavili sudjelovati u njegovom dugotrajnom nastavku, u ispitivanju ACH 111-205

U ispitivanju ACH 111-301, poboljšanja u godišnjoj brzini rasta i Z-vrijednosti visine u odnosu na početne vrijednosti opažena su u bolesnika koji su primali lijek Voxzogo 15 µg/kg/dan u usporedbi s placebo. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4: Rezultati u placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg dnevno (N = 60 ^c)			Voxzogo u odnosu na placebo
	Početna vrijednost	52. tjedan	Promjena	Početna vrijednost	52. tjedan	Promjena	LS srednja vrijednost promjene (95 % CI)
Godišnja brzina rasta (cm/godina)							
Srednja vrijednost ± 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
Z-vrijednost visine							
Srednja vrijednost ± 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 (engl. *annualised growth velocity*), godišnja brzina rasta; 95 % CI (engl. *confidence interval*), 95 %-tni interval pouzdanosti; LS (engl. *least-square*) srednja vrijednost, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; SD, standardna devijacija.

^a Razlika je 15 µg/kg Voxzogo minus placebo.

^b Dvostrana p-vrijednost.

^c Dva bolesnika u skupini lijeka Voxzogo prekinula su ispitivanje prije 52. tjedna. Vrijednosti ta 2 bolesnika dodane su za ovu analizu.

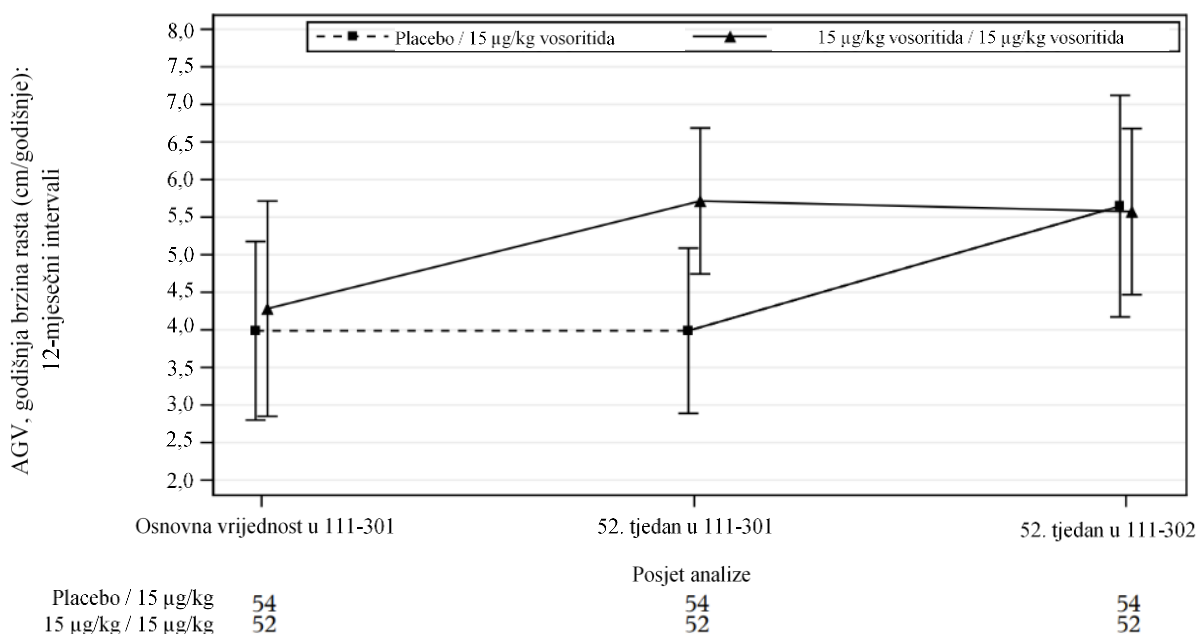
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata procijenjena prema modelu ANCOVA (analiza kovarijanci) prilagođenom početnim razlikama između dvije skupine, analiza kovarijanci.

Prednost poboljšanja godišnje brzine rasta u korist lijeka Voxzogo bila je konzistentna u svim analiziranim unaprijed definiranim podskupinama, uključujući spol, dobnu skupinu, Tannerov stadij, početnu Z-vrijednost visine i početnu godišnju brzinu rasta. U podskupini muškaraca u Tannerovom stadiju > I, točkovna procjena učinka liječenja išla je u prilog vosoritidu, međutim u toj je podskupini bilo samo 8 ispitanika (3 ispitanika u skupini vosoritida i 5 ispitanika u skupini placeba).

Zapaženo povećanje u rastu dogodilo se proporcionalno kako u kralježnici tako i u donjim ekstremitetima. Nakon liječenja lijekom Voxzogo nije bilo razlike u mineralnoj gustoći kosti u usporedbi s placebom. Tijekom liječenja ovim lijekom, srednja vrijednost porasta koštane dobi bila je usporediva sa srednjom vrijednosti porasta kronološke dobi, što ukazuje da nije došlo do ubrzanja koštanog sazrijevanja.

Slika 1 prikazuje učinak lijeka Voxzogo tijekom dvogodišnjeg razdoblja u skupini liječenoj lijekom Voxzogo, kao i učinak u kontrolnoj skupini koja je primala placebo nakon svakodnevnog primanja supkutanih injekcija lijeka Voxzogo tijekom 52 tjedna u otvorenom nastavku ispitivanja. Poboljšanja u godišnjoj brzini rasta održana su tijekom nastavka liječenja lijekom Voxzogo, bez dokaza o tahifilaksiji.

Slika 1: Srednja vrijednost ($\pm$ SD) 12-mjesečnog intervala godišnje brzine rasta tijekom vremena



Slika uključuje sve ispitanike uključene u pivotalno istraživanje kod kojih je visina procjenjivana u 52. tjednu nastavka ispitivanja. Pune crte predstavljaju liječenje vosoritidom 15 µg/kg; isprekidane crte predstavljaju placebo. Osnovna vrijednost definirana je kao posljednja procjena prije prve doze aktivnog lijeka iz ispitivanja (tj. vosoritid) ili placeba u ispitivanju 111-301.

12-mjesečna godišnja brzina rasta pri posjetima nakon početka ispitivanja izvedena je tijekom prethodnih 12 mjeseci. Na primjer, 12-mjesečni interval godišnje brzine rasta u 52 tjedna 111-302 = [(visina u posjetu 52. tjedna – visina u posjetu 52. tjedna 111-301)/(datum posjeta u 52. tjednu 111-302 – datum posjeta u 52. tjednu 111-301)] x 365,25.

Otvoreni nastavci ispitivanja

U dugotrajnom nastavku ispitivanja (Ispitivanju ACH 111-205), 10 bolesnika bilo je liječeno dozom lijeka Voxzogo od 15 µg/kg/dan kontinuirano tijekom do 5 godina. Srednja vrijednost (standardna devijacija) poboljšanja godišnje brzine rasta u usporedbi s početnom vrijednosti nakon 60 mjeseci bila je 1,34 (1,31) cm/godina.

Povećanje visine nakon 5 godina liječenja s 15 µg/kg/dan lijeka Voxzogo uspoređeno je s povijesnom kontrolom koja se podudarala po dobi i spolu. Petogodišnja presječna usporedna analiza, prilagođena početnim razlikama u visini, pokazala je statistički značajnu srednju vrijednost (95 % CI) razlike u visini u korist lijeka Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$) u usporedbi s neliječnim bolesnicima s ahondroplazijom.

U dugotrajnom nastavku ispitivanja, Ispitivanju ACH 111-302, povećanje visine nakon 6 godina liječenja s 15 µg/kg/dan lijeka Voxzogo ($N = 39$) uspoređeno je s povijesnom kontrolom koja se podudarala po dobi i spolu. Šestogodišnja presječna usporedna analiza, prilagođena početnim razlikama u visini, pokazala je statistički značajnu srednju vrijednost (95% CI) razlike u visini u korist lijeka Voxzogo (11,35 [9,98; 12,73] cm; $p < 0,0001$) i poboljšanje Z-vrijednosti visine u odnosu na prosječan rast od +1,43 SDS (95% CI: 1,24; 1,63; $p < 0,0001$) u usporedbi s neliječnim bolesnicima s ahondroplazijom.

Srednja vrijednost porasta koštane dobi bila je usporediva sa srednjom vrijednosti porasta kronološke dobi, što ukazuje da nije došlo do ubrzanja koštanog sazrijevanja.

Pedijatrijska populacija < 5 godina

Ukupno 75 bolesnika u dobi od 4,4 mjeseca do 59,8 mjeseci 1. dana doziranja bilo je uključeno u randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 52 tjedna (Ispitivanje ACH 111-206). U opservacijskom ispitivanju prikupljeno je najmanje 6 mjeseci osnovnih podataka o rastu bolesnika u dobi od 6 mjeseci naviše u trenutku randomizacije te najmanje 3 mjeseca osnovnih podataka za ispitanike mlađe od 6 mjeseci u trenutku randomizacije. Ukupno 64 bolesnika randomizirano je da prima Voxzogo ili placebo, a 11 bolesnika je primalo otvoreno liječenje. U 52. tjednu bolesnici liječeni lijekom Voxzogo imali su poboljšanje Z-vrijednosti visine +0,30 SDS (95% CI 0,07; 0,54) u usporedbi s placebom. Z-vrijednost visine standardizirana je prema dobi i spolu te je stoga moguće pozivati se na nju pri usporedbi učinka liječenja između dobni skupina.

Otvoreni nastavak ispitivanja 111-208

Devetnaest bolesnika u dobi od 24 do < 60 mjeseci liječeno je lijekom Voxzogo tijekom 5 godina i pokazalo je poboljšanje Z-vrijednosti visine u odnosu na prosječan rast od + 1,23 SDS (95 % CI 0,75; 1,71; $p < 0,0001$) i razliku u visini od 7,30 cm (95 % CI 4,56; 10,04; $p < 0,0001$) u korist lijeka Voxzogo u usporedbi s povijesnom kontrolom neličenih bolesnika s ahondroplazijom koja odgovara dobi i spolu.

Deset bolesnika u dobi od 6 do < 24 mjeseca liječeno je lijekom Voxzogo tijekom 5 godina i pokazalo je poboljšanje Z-vrijednosti visine u odnosu na prosječan rast od + 1,13 SDS (95 % CI 0,51; 1,74; $p = 0,0024$) i razliku u visini od 6,69 cm (95 % CI 4,09; 9,30; $p = 0,0003$) u korist lijeka Voxzogo u usporedbi s povijesnom kontrolom neličenih bolesnika s ahondroplazijom koja odgovara dobi i spolu.

Devet bolesnika u dobi od 0 do < 6 mjeseci liječeno je lijekom Voxzogo tijekom 4 godine i pokazalo je poboljšanje Z-vrijednosti visine u odnosu na prosječan rast od +0,86 SDS (95 % CI 0,32; 1,40; $p = 0,0060$) i razliku u visini od 2,81 cm (95 % CI 1,18; 4,45; $p = 0,0041$) u korist lijeka Voxzogo u usporedbi s povijesnom kontrolom neličenih bolesnika s ahondroplazijom koja odgovara dobi i spolu.

Srednja vrijednost porasta koštane dobi bila je usporediva sa srednjom vrijednosti porasta kronološke dobi, što ukazuje da nije došlo do ubrzanja koštanog sazrijevanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Vosoritid je izmijenjeni rekombinantni ljudski CNP. Analog peptida od 39 aminokiselina uključuje 37 C-terminalnih aminokiselina sekvence ljudskog CNP53 plus dodatak od 2 aminokiseline (Pro i Gly) kako bi se osigurala otpornost na razgradnju neutralnom endopeptidazom (NEP), što rezultira produženim poluvijekom u usporedbi s endogenim CNP-om.

Farmakokinetika vosoritida procijenjena je kod ukupno 58 bolesnika u dobi od 5 do 18 godina s ahondroplazijom koji su primali supkutane injekcije vosoritida 15 µg/kg jednom dnevno tijekom 52 tjedna. Farmakokinetička izloženost vosoritidu u 15 bolesnika u dobi od 2 do < 5 godina bila je usporediva sa starijom djecom.

U 8 bolesnika u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine, koji su primali 30 µg/kg jednom dnevno, farmakokinetička izloženost vosoritidu bila je 65 % do 70 % veća nego kod starije djece (u dobi > 2 godine) koja su primala 15 µg/kg jednom dnevno. U 9 bolesnika u dobi < 6 mjeseci koji su primali 30 µg/kg jednom dnevno, farmakokinetička izloženost vosoritidu bila je 57 % do 105 % veća nego kod starije djece (u dobi > 2 godine) koja su primala 15 µg/kg jednom dnevno.

Apsorpcija

Vosoritid je bio apsorbiran s medijanom T_{max} od 15 minuta. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) maksimalne koncentracije (C_{max}) i površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme od nultog vremena do zadnje mjerljive koncentracije (AUC_{0-t}) zapažena nakon 52 tjedna liječenja bila je 5800 ($\pm$ 3680) pg/ml, odnosno 290 000 ($\pm$ 235 000) pg-min/ml. Bioraspoloživost vosoritida nije procijenjena u kliničkim ispitivanjima.

Distribucija

Srednja vrijednost ($\pm$ SD) prividnog volumena distribucije nakon 52 tjedna liječenja bila je 2910 ($\pm$ 1660) ml/kg.

Biotransformacija

Očekuje se da će se metabolizam vosoritida odvijati kataboličkim putovima i da će se razgraditi u male fragmente peptida i aminokiseline.

Eliminacija

Srednja vrijednost ($\pm$ SD) prividnog klirensa nakon 52 tjedna liječenja bila je 79,4 (53,0) ml/min/kg. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) poluvijeka bila je 27,9 (9,9) minuta.

Interindividualna varijabilnost (koeficijent varijacije) u prividnom klirensu bila je 33,6%.

Linearnost/nelinearnost

Povećanje izloženosti u plazmi (AUC i C_{max}) s dozom bilo je veće od proporcionalnog dozi u rasponu doza od 2,5 (0,17 puta od preporučene doze) do 30,0 µg/kg/dan (dvostruko od odobrene doze).

Posebne populacije

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici vosoritida na temelju dobi (od 0,9 do 16 godina), spola, rase ili etničke pripadnosti.

Tjelesna težina

Tjelesna težina jedina je značajna kovarijanca za klirens vosoritida ili volumen distribucije. Prividni klirens i volumen distribucije vosoritida povećavali su se s porastom tjelesne težine u bolesnika s ahondroplazijom (od 9 do 74,5 kg). Propisano doziranje (vidjeti dio 4.2) uzima u obzir to odstupanje i

preporučuje primjenu doza viših (u bolesnika između 10 i 16 kg tjelesne težine) ili nižih (u bolesnika tjelesne težine veće od 44 kg) od „standardne doze” od 15 µg/kg kako bi se omogućila slična razina izloženosti u svim rasponima tjelesne težine.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost vosoritida u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene. Na temelju mehanizma eliminacije, ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega ili jetre promijeniti farmakokinetiku vosoritida.

Ispitivanja interakcija lijekova

Ispitivanja inhibicije i indukcije citokroma P450 (CYP) *in vitro* pokazala su da vosoritid nije inhibirao CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, ili 3A4/5, niti inducirao CYP 1A2, 2B6, ili 3A4/5 pri klinički značajnim koncentracijama. *In vitro* ispitivanja interakcija također su pokazala slab potencijal interakcije s transporterima lijekova OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp i BSEP pri klinički relevantnim koncentracijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu.

Prolazno smanjenje krvnog tlaka i povećanje brzine otkucaja srca zabilježeni su u zdravih majmuna tijekom višestrukih ispitivanja pri dozama od 28 do 300 µg/kg na način povezan s dozom. Maksimalni učinci obično su zapaženi unutar prvog sata nakon doze i uglavnom su bili asimptomatski. U nekih majmuna koji su dobivali veće doze vosoritida zapažene su kratke epizode sternalnog/lateralnog ležanja ili hipoaktivnosti. Ti bi se učinci mogli povezati sa smanjenim krvnim tlakom.

Štetni učinci na držanje tijela, oblik kostiju, pokretljivost i čvrstoću kostiju uočeni su u normalnih životinja u toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza u štakora i majmuna. U majmuna, razina bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za vosoritid iznosi 25 µg/kg (srednja vrijednost C_{max} od 1170 pg/ml; približno odgovara preporučenoj dozi za ljude u čovjeka od 20 kg) kada se primjenjuje svakodnevno supkutanom injekcijom tijekom 44 tjedna.

Karcinogenost/mutagenost

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti i genotoksičnosti s vosoritidom. Na temelju mehanizma djelovanja, ne očekuje se da će vosoritid biti tumorogen.

Smanjenje plodnosti

U ispitivanju plodnosti i reprodukcije u mužjaka i ženki štakora pri razinama doze do 540 µg/kg/dan, vosoritid nije imao utjecaja na uspješnost parenja, plodnost ili karakteristike legla.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Vosoritid nije bio povezan s učincima na reproduktivnu uspješnost, *in utero* ili razvojne parametre izmjerene u štakora i kunića radi istraživanja plodnosti, ili embrio-fetalni razvoj u prenatalnim i postnatalnim ispitivanjima.

Vosoritid je otkriven u mlijeku štakorica.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

citratna kiselina (E 330)
natrijev citrat (E 331)
trehaloza dihidrat
manitol (E 421)
metionin
polisorbat 80 (E 433)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

4 godine

Rekonstituirana otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom 3 sata na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije ne isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije, otopina se mora upotrijebiti odmah.

Ako se ne upotrijebi odmah, lijek Voxzogo se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon rekonstitucije (vidjeti dio 4.2).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Voxzogo se može čuvati na sobnoj temperaturi ispod 30 °C u jednokratnom razdoblju do 90 dana, ali ne nakon isteka roka valjanosti. Ne vraćati Voxzogo u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vosoritid 0,4 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak

Bočica (staklo) od 2 ml s gumenim čepom (butil ili bromobutil) i bijelom kapicom.

Otapalo

Napunjena štrcaljka (staklo) s klipom (bromobutil) i zatvaračem na vrhu s *luer lock* nastavkom te sigurnosnom i zaštitnom brtvom koja sadrži 0,5 ml vode za injekcije.

Vosoritid 0,56 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak

Bočica (staklo) od 2 ml s gumenim čepom (butil ili bromobutil) i grimizno-ljubičastom kapicom.

Otapalo

Napunjena štrcaljka (staklo) s klipom (bromobutil) i zatvaračem na vrhu s *luer lock* nastavkom te sigurnosnom i zaštitnom brtvom koja sadrži 0,7 ml vode za injekcije.

Vosoritid 1,2 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak

Bočica (staklo) od 2 ml s gumenim čepom (butil ili bromobutil) i sivom kapicom.

Otapalo

Napunjena štrcaljka (staklo) s klipom (bromobutil) i zatvaračem na vrhu s *luer lock* nastavkom te sigurnosnom i zaštitnom brtvom koja sadrži 0,6 ml vode za injekcije.

Jedna kutija sadrži:

- 10 bočica lijeka Voxzogo
- 10 napunjenih štrcaljki s vodom za injekcije
- 10 pojedinačnih jednokratnih igala (23 G, za rekonstituciju)
- 10 pojedinačnih jednokratnih štrcaljki (30 G, za primjenu)

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema lijeka Voxzogo za supkutanu injekciju.

- Ispravnu jačinu lijeka Voxzogo i ispravno napunjenu štrcaljku otapala (volumen rekonstitucije) treba potvrditi na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti Tablicu 1).
- Sav potreban pomoćni pribor mora biti spreman prije započinjanja.
 - Jastučići natopljeni alkoholom
 - Gaze ili flasteri
 - Spremnik za odlaganje oštih predmeta
- Bočicu lijeka Voxzogo i otapalo u napunjenoj štrcaljki (voda za injekcije) treba izvaditi iz hladnjaka i ostaviti da dostignu sobnu temperaturu prije rekonstitucije lijeka Voxzogo.
- Iglu za otapalo treba pričvrstiti na napunjenu štrcaljku s otapalom (voda za injekcije).
- U bočicu treba ubrizgati cijeli volumen otapala.
- Otapalo u bočici treba lagano vrtjeti dok se bijeli prašak potpuno ne otopi. Bočicu se ne smije tresti.
- Volumen doziranja rekonstituirane otopine treba polako povlačiti iz bočice za jednokratnu uporabu u štrcaljku.
- Rekonstituiran lijek je bistra, bezbojna do žuta tekućina. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je promijenila boju ili je zamućena, ili ako sadrži vidljive čestice.
- Nakon rekonstitucije, lijek Voxzogo se može držati u bočici na sobnoj temperaturi do 25 °C najviše 3 sata. Lijek ne sadrži konzervans.
- Za primjenu, potreban volumen doze mora se izvući iz bočice priloženom štrcaljkom za primjenu (vidjeti Tablicu 1).
- Jedna bočica i jedna napunjena štrcaljka namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.
- Treba koristiti samo priloženu štrcaljku za primjenu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sve igle i štrcaljke treba odložiti u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/YYYY

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U
PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**0,4 MG - KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Voxzogo 0,4 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
vosoritid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 0,4 mg vosoritida. Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 0,4 mg vosoritida u 0,5 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 0,8 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: citratna kiselina (E 330), natrijev citrat (E 331), trehaloza dihidrat, manitol (E 421), metionin, polisorbat 80 (E 433)
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Ova kutija sadrži:
10 bočica praška (0,4 mg)
10 štrcaljki s otapalom (0,5 ml)
10 jednokratnih igala
10 jednokratnih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi ispod 30 °C u jednokratnom razdoblju do 90 dana.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

Ako se ne upotrijebi odmah, vosoritid se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon rekonstitucije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1577/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Voxzogo 0,4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI 0,4 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voxzogo 0,4 mg prašak za injekciju
vosoritid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,4 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI S OTAPALOM 0,5 ML

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Voxzogo
s.c. nakon rekonstitucije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

Za rekonstituciju praška u bočici

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER NAPUNJENE ŠTRCALJKE 0,5 ML

1. NAZIV LIJEKA

Otapalo za Voxzogo
voda za injekcije
Supkutano nakon rekonstitucije
0,5 ml

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**0,56 MG - KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Voxzogo 0,56 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
vosoritid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 0,56 mg vosoritida. Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 0,56 mg vosoritida u 0,7 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 0,8 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: citratna kiselina (E 330), natrijev citrat (E 331), trehaloza dihidrat, manitol (E 421), metionin, polisorbat 80 (E 433)
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Ova kutija sadrži:

10 bočica praška (0,56 mg)
10 štrcaljki s otapalom (0,7 ml)
10 jednokratnih igala
10 jednokratnih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi ispod 30 °C u jednokratnom razdoblju do 90 dana.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

Ako se ne upotrijebi odmah, vosoritid se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon rekonstitucije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1577/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Voxzogo 0,56 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI 0,56 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voxzogo 0,56 mg prašak za injekciju
vosoritid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,56 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI 0,7 ML

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Voxzogo
s.c. nakon rekonstitucije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,7 ml

6. DRUGO

Za rekonstituciju praška u bočici

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER NAPUNJENE ŠTRCALJKE 0,7 ML

1. NAZIV LIJEKA

Otapalo za Voxzogo
voda za injekcije
Supkutano nakon rekonstitucije
0,7 ml

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**1,2 MG - KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Voxzogo 1,2 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
vosoritid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 1,2 mg vosoritida. Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 1,2 mg vosoritida u 0,6 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 2 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: citratna kiselina (E 330), natrijev citrat (E 331), trehaloza dihidrat, manitol (E 421), metionin, polisorbat 80 (E 433)
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Ova kutija sadrži:

10 bočica praška (1,2 mg)
10 štrcaljki s otapalom (0,6 ml)
10 jednokratnih igala
10 jednokratnih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi ispod 30 °C u jednokratnom razdoblju do 90 dana.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

Ako se ne upotrijebi odmah, vosoritid se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon rekonstitucije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1577/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Voxzogo 1,2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI 1,2 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voxzogo 1,2 mg prašak za injekciju
vosoritid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,2 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI 0,6 ML

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Voxzogo
s.c. nakon rekonstitucije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,6 ml

6. DRUGO

Za rekonstituciju praška u bočici

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER NAPUNJENE ŠTRCALJKE 0,6 ML

1. NAZIV LIJEKA

Otapalo za Voxzogo
voda za injekcije
Supkutano nakon rekonstitucije
0,6 ml

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Voxzogo 0,4 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Voxzogo 0,56 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Voxzogo 1,2 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
vosoritid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako Vi ili Vaše dijete imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vas ili Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Voxzogo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Voxzogo
3. Kako primjenjivati Voxzogo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Voxzogo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Voxzogo i za što se koristi

Što je Voxzogo

Voxzogo sadrži djelatnu tvar vosoritid. Sličan je bjelančevini u tijelu koja se zove natriuretički peptid tipa C (CNP). Vosoritid se izrađuje rekombinantnom tehnologijom koja uključuje bakterije koje su modificirane tako da sadrže gen za proizvodnju te bjelančevine.

Za što se koristi Voxzogo

Ovaj lijek koristi se za liječenje ahondroplazije u bolesnika u dobi od 4 mjeseca naviše čije kosti još uvijek rastu. Ahondroplazija je genetsko stanje koje utječe na rast gotovo svih kostiju u tijelu uključujući kosti lubanje, kralježnice, ruku i nogu što rezultira vrlo niskim rastom karakterističnog izgleda.

Lijek je indiciran samo za ahondroplaziju koja je uzrokovana mutacijama u genu *FGFR3* potvrđenima genetičkim testiranjem.

Kako Voxzogo djeluje

Djelatna tvar u lijek Voxzogo djeluje izravno na točke rasta Vaših kostiju, potičući rast nove kosti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Voxzogo

Nemojte primjenjivati Voxzogo

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na vosoritid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Voxzogo:

- ako Vi ili Vaše dijete imate značajnu srčanu bolest ili probleme s krvnim tlakom.
- ako Vi ili Vaše dijete uzimate ili ste nedavno uzeli lijekove koji snižavaju krvni tlak.

Ako se bilo što od toga odnosi na Vas ili Vaše dijete, ili ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego primijenite lijek Voxzogo.

Učinci na krvni tlak

Voxzogo može sniziti krvni tlak. Kao rezultat toga, možete osjećati omaglicu, mučninu ili umor. Krvni tlak obično se normalizira unutar 90 minuta od injekcije lijeka Voxzogo. Ako se ti učinci pojave, i teški su, obratite se svom liječniku.

Pijenje puno tekućine u vrijeme injekcije može smanjiti vjerojatnost tih učinaka. Preporučuje se da bolesnici pojednu lagani međuobrok i popiju dovoljno tekućine (npr. vode, mlijeka ili soka) približno 30 minuta prije injekcije.

Djeca i adolescenti

Nema dovoljno informacija o primjeni ovog lijeka u djece mlađe od 4 mjeseca i stoga se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Voxzogo

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako se Vi ili Vaše dijete liječite ovim lijekom i trudni ste ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se koristiti lijek tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima, biciklima i strojevima

Ovaj lijek Vam može izazvati omaglicu, ošamućenost, umor ili mučninu kratko nakon injekcije. Ako se to dogodi, ne smijete upravljati vozilom, voziti bicikl, baviti se fizičkim aktivnostima ili upravljati strojevima oko jedan sat nakon injekcije ili dok se ne osjećate bolje.

Voxzogo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Voxzogo

Njegovatelj treba primijeniti injekciju lijeka Voxzogo. Nemojte ubrizgavati lijek Voxzogo dok ne prođete odgovarajuću obuku od zdravstvenog radnika.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza

Vaš liječnik će odabrati ispravnu dozu ovisno o Vašoj tjelesnoj težini ili o tjelesnoj težini Vašeg djeteta. Liječnik će Vam reći koliko otopine za injekciju ubrizgati. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Tablica 1 prikazuje dozu koju ćete Vi ili Vaše dijete trebati ubrizgavati svakodnevno na temelju tjelesne težine. Količina koju treba ubrizgati može se prikazati kao različiti volumeni ovisno o vrsti štrcaljke koja se nalazi u Vašem pakiranju (mililitri (ml) ili jedinice (U)). Provjerite imate li ispravnu dozu za štrcaljku koju koristite.

Tablica 1: Volumeni pojedinačne doze po tjelesnoj težini u volumenima ml i jedinica (U):

Tjelesna težina (kg)	Doza (mg)	Vosoritid 0,4 mg otapalo (voda za injekcije): 0,5 ml		Vosoritid 0,56 mg otapalo (voda za injekcije): 0,7 ml		Vosoritid 1,2 mg otapalo (voda za injekcije): 0,6 ml	
		koncentracija: 0,8 mg/ml		koncentracija: 0,8 mg/ ml		koncentracija: 2 mg/ ml	
		Dnevni volumen injekcije					
		ml	jedinice	ml	jedinice	ml	jedinice
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

Vi ili Vaše dijete trebate pojesti lagani međuobrok i popiti dovoljno vode, mlijeka ili soka približno 30 minuta prije injekcije. To može smanjiti nuspojave poput omaglice, umora i mučnine.

Kako primjenjivati Voxzogo

Ubrizgavajte Voxzogo polako ispod kože (supkutana injekcija).

Injekcija se treba davati približno u isto vrijeme svaki dan.

Preporučuje se da injekciju dajete svaki dan na drugom mjestu i ne koristite isto mjesto 2 dana zaredom. Nemojte injicirati ovaj lijek u madeže, ožiljke, prirođeno „znamenje” ili područja gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda.

Ako primijenite više lijeka Voxzogo nego što ste trebali

Ako ubrizgate više lijeka Voxzogo nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Voxzogo

Ako Vaše dijete propusti dozu, injekcija se još uvijek može dati ako je to unutar 12 sati od predviđenog vremena. Ako je proteklo više od 12 sati od predviđenog vremena za primjenu doze, nemojte ubrizgati propuštenu dozu. Pričekajte do sljedećeg dana i nastavite s uobičajenom dozom u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete primjenjivati Voxzogo

Uvijek se obratite svom liječniku prije nego što se odlučite prekinuti liječenje Vašeg djeteta. U slučaju da Vi ili Vaše dijete imate bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave

One se mogu javiti **u više od 1 na 10 osoba:**

- niski krvni tlak (privremene nuspojave uključuju omaglicu, osjećaj umora ili mučninu kratko nakon injekcije)
- povraćanje
- reakcije na mjestu primjene injekcije: crvenilo, svrbež, upala, oticanje, nastanak modrica, osip, koprivnjača, bol. Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su slabije i same se riješe unutar nekoliko sati.
- visoke razine alkalne fosfataze u krvi (vidljive u nalazima krvnih pretraga).

Česte nuspojave

One se mogu javiti **u do 1 na 10 osoba:**

- osjećaj nesvjestice ili ošamućenosti i padanje u nesvijest
- omaglica
- mučnina
- umor
- prekomjeran rast dlaka bilo gdje na tijelu u muškaraca i žena (hipertrihoza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vas ili Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Voxzogo

Lijek čuvajte **izvan pogleda i dohvata djece**.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). **Ne zamrzavati**. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Voxzogo se može čuvati na sobnoj temperaturi ispod 30 °C do 90 dana, ali ne nakon roka valjanosti. **Ne** vraćati Voxzogo u hladnjak nakon čuvanja na sobnoj temperaturi. **Zabilježite** na kutiji **datum** kada izvadite lijek Voxzogo iz hladnjaka za čuvanje na sobnoj temperaturi.

Primijenite lijek Voxzogo čim je pripremljen kao otopina. U svakom slučaju treba se dati u roku od 3 sata nakon pripreme. Nemojte koristiti ovaj lijek ako je otopina za injekciju mutna ili sadrži bilo koje čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Voxzogo sadrži

- Djelatna tvar je vosoritid.
 - Jedna bočica s 0,4 mg praška rekonstituiranog u otopini s 0,5 ml otapala odgovara koncentraciji od 0,8 mg/ml.
 - Jedna bočica s 0,56 mg praška rekonstituiranog u otopini s 0,7 ml otapala odgovara koncentraciji od 0,8 mg/ml.
 - Jedna bočica s 1,2 mg praška rekonstituiranog u otopini s 0,6 ml otapala odgovara koncentraciji od 2 mg/ml.
- Drugi sastojci su citratna kiselina (E 330), natrijev citrat (E 331), trehaloza dihidrat, manitol (E 421), metionin, polisorbat 80 (E 433).
- Otapalo je voda za injekcije.

Kako Voxzogo izgleda i sadržaj pakiranja

Voxzogo prašak i otapalo za otopinu za injekciju isporučeni su kao:

- bijeli do žuti prašak za otopinu za injekciju u staklenoj bočici i
- bistro do bezbojno otapalo (voda za injekcije) za otapanje praška.

Nakon otapanja praška u otapalu, otopina je bistra, bezbojna do žuta tekućina.

Jedna kutija sadrži:

- 10 bočica lijeka Voxzogo
- 10 napunjenih štrcaljki s vodom za injekcije
- 10 pojedinačnih jednokratnih igala
- 10 pojedinačnih jednokratnih štrcaljki.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Upute za uporabu štrcaljke s gradacijom u mililitrima (ml)

Pročitajte ove upute za uporabu prije primjene lijeka Voxzogo i svaki put kada dobijete nadopunu. Možda će biti novih informacija.

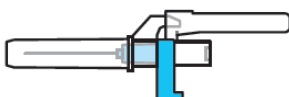
Priloženi materijal za ubrizgavanje lijeka Voxzogo (vidjeti sliku A)

Slika A

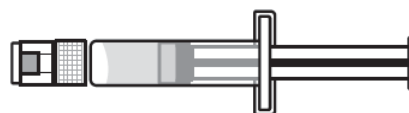
Bočica s lijekom Voxzogo



Igla za otapalo
(plavi jezičak uvlači iglu)



Štrcaljka s otapalom
(sadrži vodu za injekcije za
rekonstituciju lijeka Voxzogo)



Štrcaljka za injekciju



Razgovarajte sa svojim liječnikom ili zdravstvenim radnikom ako niste sigurni koja je Vaša preporučena doza ili kako koristiti iglu za otapalo i štrcaljku za injekciju.

Potreban materijal koji *nije* priložen u pakiranju (vidjeti sliku B)

Ako nemate taj materijal, obratite se svom ljekarniku.

Slika B

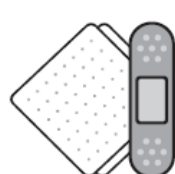
Jastučići natopljeni alkoholom



Spremnik za odlaganje oštarih
predmeta

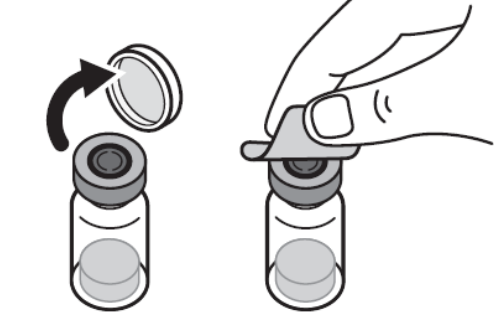
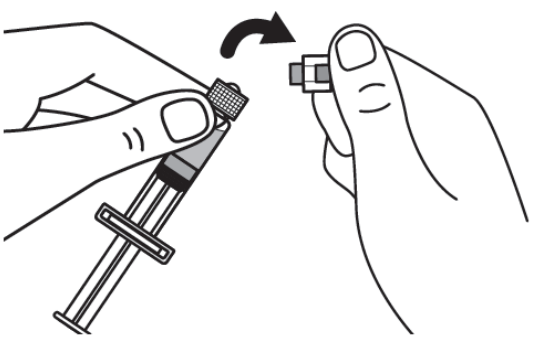
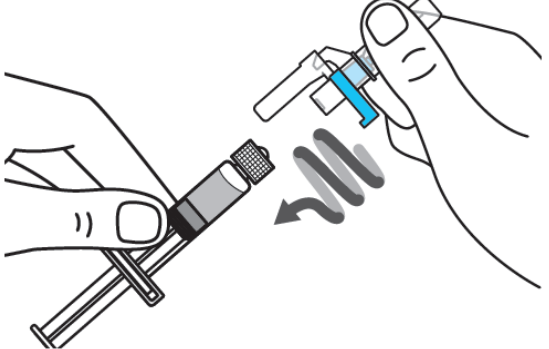
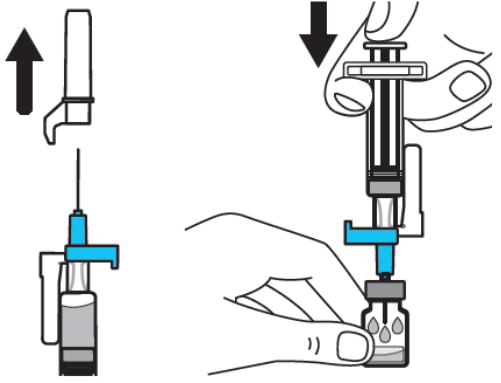


Gaza ili flaster



PRIPREMA ZA INJICIRANJE

Prije početka pripremite čistu radnu površinu i operite ruke.

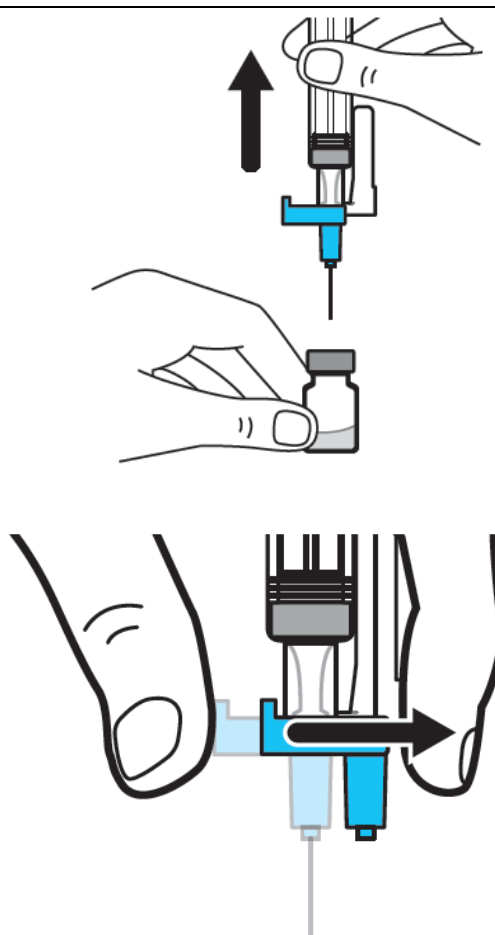
Korak 1: Na čistoj, ravnoj površini skinite kapicu s bočice i prebrisajte vrh jastučićem natopljenim alkoholom. Ne dodirujte čep bočice prstima nakon što ste ga prebrisali jastučićem natopljenim alkoholom.	
Korak 2: Nježno savijte zatvarač kako biste ga skinuli sa štrcaljke s otapalom.	
Korak 3: Pričvrstite iglu na štrcaljku s otapalom uvrtnjem sve dok je možete uvrtnuti.	
Korak 4: Skinite kapicu s igle i uvedite iglu u bočicu kroz sredinu čepa bočice. Polako pritišćite klip štrcaljke prema dolje kako biste ubrizgali svu tekućinu. Pazite da ne pritisnete plavi jezičak prije 5. koraka.	

Korak 5: Izvadite iglu iz bočice, zatim pritisnite plavi jezičak da bi se igla povukla (uvukla). Bacite iglu i štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Pogledajte 19. korak i „Kako baciti (zbrinuti) lijek Voxzogo”.

Nemojte koristiti štrcaljku s otapalom za davanje injekcije.

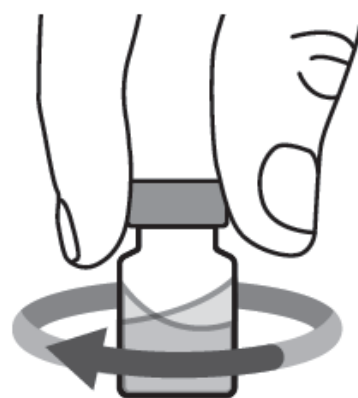
⚠ POZOR: Pazite da ne dodirnete vrh igle.



Korak 6: Nježno vrtite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi i otopina ne postane bistra.

Ne mućkati.

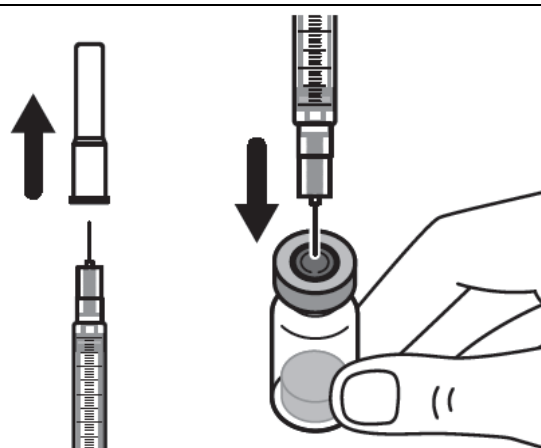
Uvjerite se da je lijek bistar do žute boje, da nije замуćen i da ne sadrži čestice.



Korak 7: Skinite kapicu s igle na štrcaljki za injekciju i uvedite iglu u bočicu ravno kroz sredinu čepa bočice.

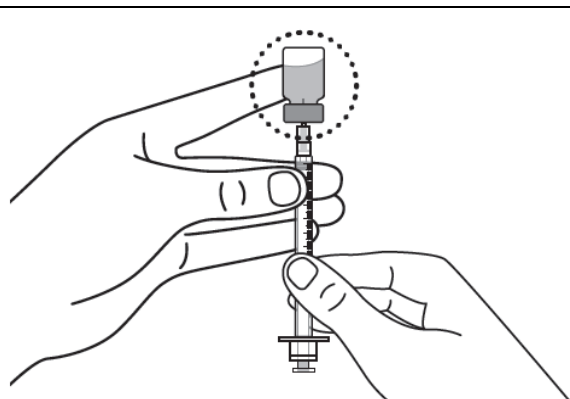
Pazite da ne savinete iglu.

⚠ POZOR: Nemojte vraćati kapicu na iglu.



Korak 8: Pažljivo držite bočicu i štrcaljku te preokrenite bočicu naopako s još uvijek umetnutom iglom. Bočica mora biti na vrhu.

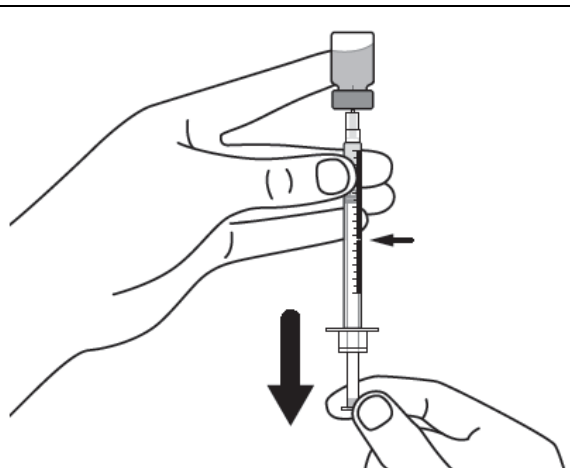
Pazite da ne savinete iglu.



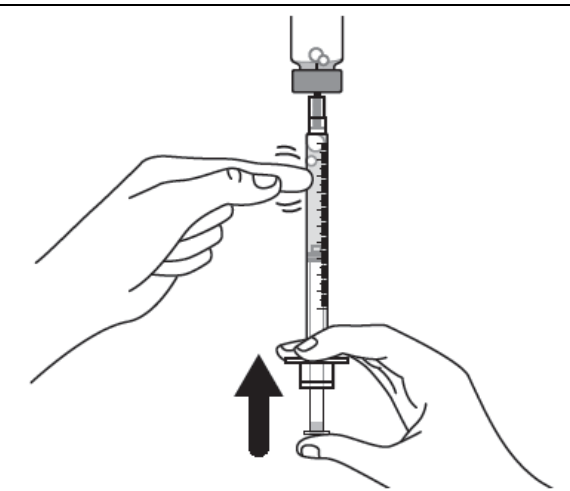
Korak 9: Držite vrh igle u lijeku i polako povlačite klip štrcaljke kako biste izvukli propisanu dozu u štrcaljku.

Provjerite u uputi o lijeku koju količinu trebate izvući.

⚠ POZOR: Izvucite propisanu dozu.



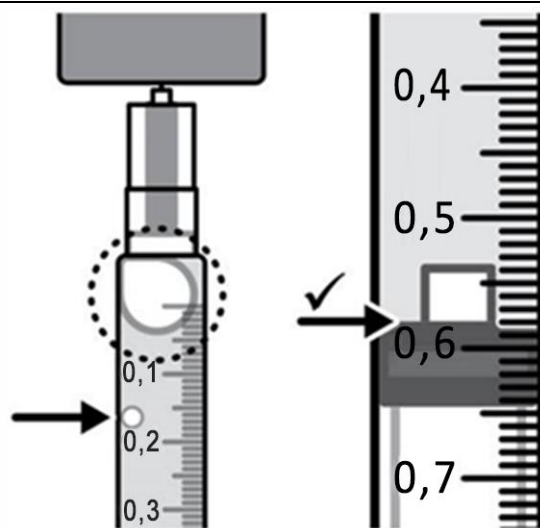
Korak 10: Uklonite velike mjehuriće zraka iz štrcaljke laganim tapkanjem po štrcaljki. Zatim **polako** gurajte mjehuriće natrag u bočicu.



Korak 11: Ponavljajte 9. i 10. korak dok u štrcaljki ne budete imali ispravnu propisanu dozu i bez velikih mjehurića.

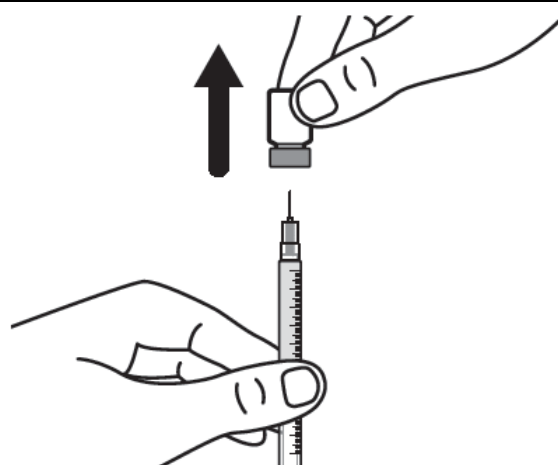
Pazite da doza u štrcaljki odgovara propisanoj dozi. Mjerite od baze klipa kako je prikazano.

⚠ **POZOR:** Uklonite sve velike mjehuriće. Prihvatljiva su 1 ili 2 mala mjehurića.



Korak 12: Pazite da u štrcaljki imate propisanu dozu, zatim uklonite bočicu i pripremite se za primjenu doze.

⚠ **POZOR:** Prije uklanjanja bočice uvjerite se da količina odgovara propisanoj dozi.



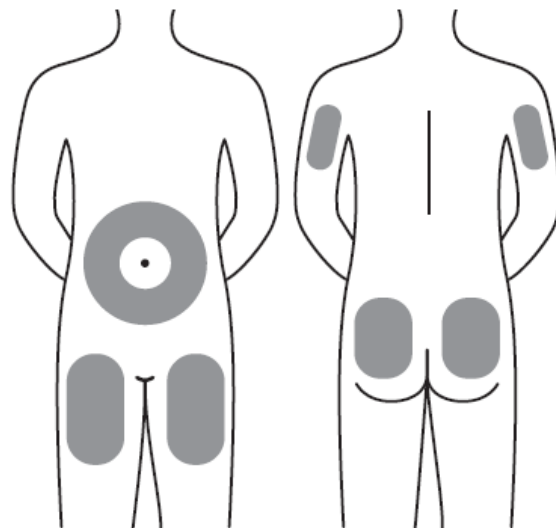
ODABIR I PRIPREMA MJESTA ZA PRIMJENU INJEKCIJE

Korak 13: Vozzogo se smije ubrizgati samo u masni sloj ispod kože (potkožno).

- Nemojte ubrizgavati kroz odjeću.
- Nemojte ubrizgavati u isto mjesto dva puta zaredom.
- Nemojte ubrizgavati u kožu koja je bolna, s modricama, crvena, tvrda ili u ožiljak.

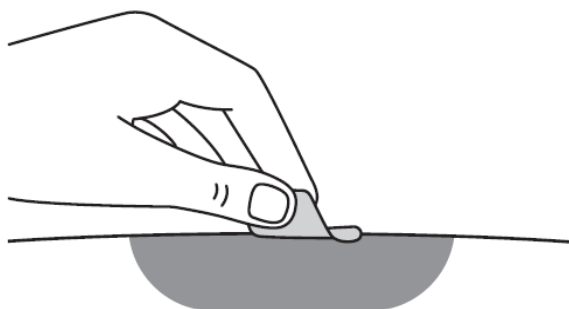
Ovo su preporučena mjesta za injekciju:

- **stražnji dio nadlaktice** ili
- **bedra** ili
- **trbuh** (5 centimetra od pupka) ili
- **stražnjica**.



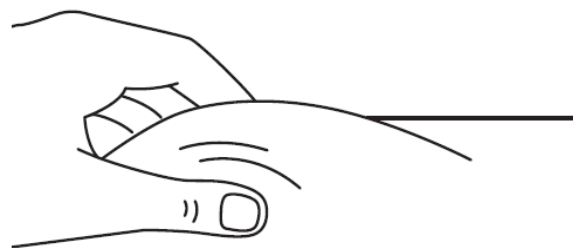
Korak 14: Prebrišite mjesto injiciranja jastučićem natopljenim alkoholom i pričekajte da se koža osuši na zraku.

Nemojte ponovno dodirivati područje prije injiciranja.

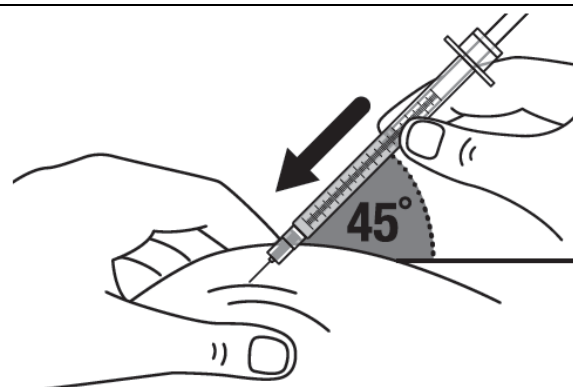


PRIMJENA INJEKCIJE LIJEKA VOXZOGO

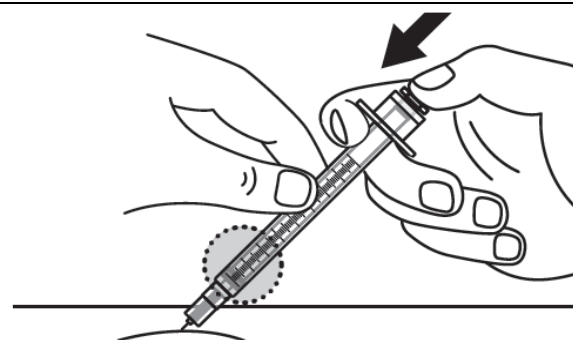
Korak 15: Nakon što prebrišete mjesto jastučićem natopljenim alkoholom, uhvatite nabor kože oko odabranog mjesta injiciranja.



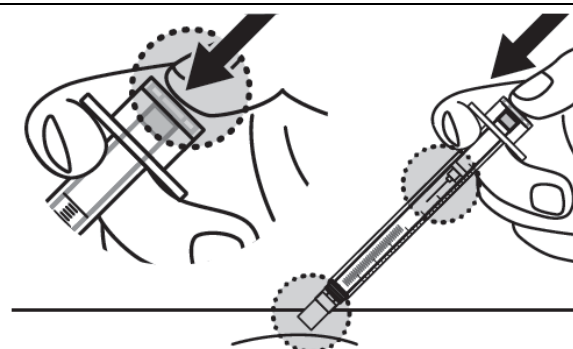
Korak 16: Brzim pokretom ubodite iglu do kraja u nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.



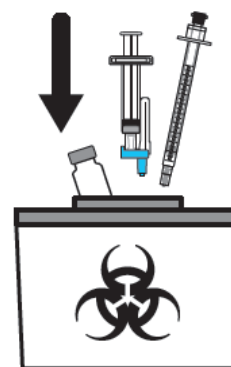
Korak 17: Polako otpustite nabor kože i gurnite klip štrcaljke do kraja. Ubrizgajte cijelu dozu.



Korak 18: Nastavite pritiskati klip štrcaljke sve dok se igla ne uvuče u štrcaljku.



Korak 19: Bacite iskorištenu bočicu, štrcaljke i igle u spremnik za odlaganje oštih predmeta. Pogledajte „Kako baciti (zbrinuti) lijek Voxzogo” za više informacija.



Nakon ubrizgavanja lijeka Voxzogo

- Provjerite mjesto primjene injekcije. Ako vidite malo krvi na mjestu injiciranja, nježno pritisnite jastučić gaze na to mjesto nekoliko sekundi ili stavite flaster.
- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.
- Pazite na znakove niskog krvnog tlaka poput omaglice, umora ili mučnine. Ako imate navedene simptome, nazovite svog liječnika ili zdravstvenog radnika, zatim legnite na leđa i stavite jastuke pod noge da ih podignete.

Kako baciti (zbrinuti) lijek Voxzogo

Odložite upotrijebljene ili istekle bočice, igle i štrcaljke u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon svake primjene.

Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta možete koristiti sljedeći spremnik za otpad iz domaćinstva:

- koji je izrađen od čvrste plastike
- koji se može čvrsto zatvoriti neprobojnim poklopcem, iz kojeg ne mogu izaći oštri predmeti
- koji stoji uspravno i stabilno tijekom uporabe
- koji ne propušta i
- koji je prikladno označen tako da upozorava na opasan otpad u spremniku.

Kada je Vaš spremnik za odlaganje oštih predmeta skoro pun, morate se pridržavati propisa za ispravan način zbrinjavanja Vašeg spremnika za odlaganje oštih predmeta.

Nikada nemojte nikakve lijekove, bočice, igle ili štrcaljke bacati u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Upute za uporabu štrcaljke s gradacijom u jedinicama (U)

Pročitajte ove upute za uporabu prije primjene lijeka Voxzogo i svaki put kada dobijete nadopunu. Možda će biti novih informacija.

Igle za otapalo i štrcaljke za primjenu koje se nalaze u ovom pakiranju su nove komponente i označene s „Units” (U) za mjerenje Vaše preporučene doze. Vaš liječnik će Vam reći preporučenu dozu za primjenu na temelju Vašeg raspona težine.

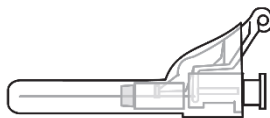
Priloženi materijal za ubrizgavanje lijeka Voxzogo (vidjeti Sliku A)

Slika A

Bočica s lijekom Voxzogo

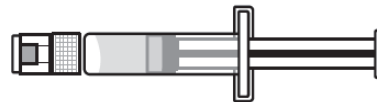


Igla za otapalo



Štrcaljka s otapalom

(sadrži vodu za injekcije za rekonstituciju lijeka Voxzogo)



Štrcaljka za injekciju



Vaša doza se može primijeniti štrcaljkom za injekciju prikazanom na Slici A. Mjere za tu štrcaljku ekvivalentne su ml kako slijedi: 0,1 ml = 10 jedinica (Units).

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili zdravstvenim radnikom ako niste sigurni koja je Vaša preporučena doza ili kako koristiti iglu za otapalo i štrcaljku za injekciju.

Potreban materijal koji *nije* priložen u pakiranju (vidjeti Sliku B)

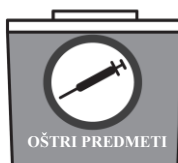
Ako nemate taj materijal, obratite se svom ljekarniku.

Slika B

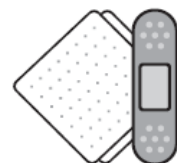
Jastučići natopljeni alkoholom



Spremnik za odlaganje oštih predmeta

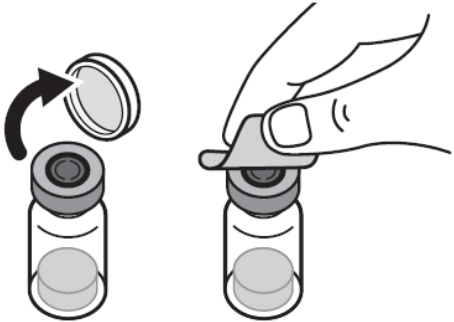
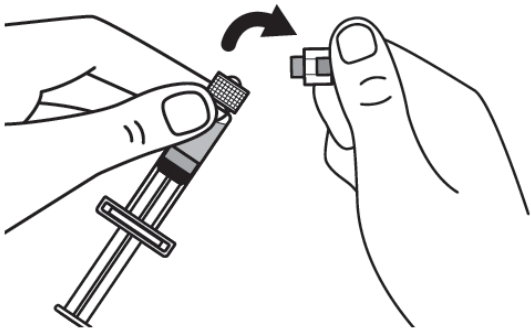
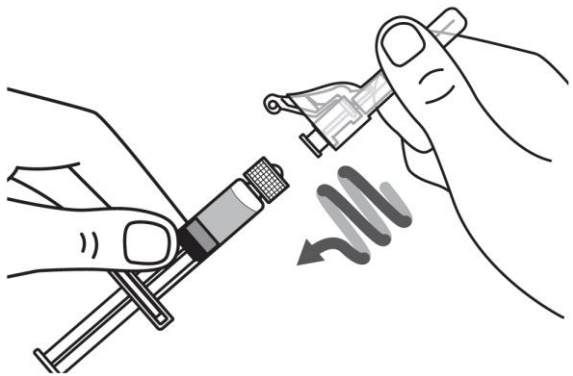
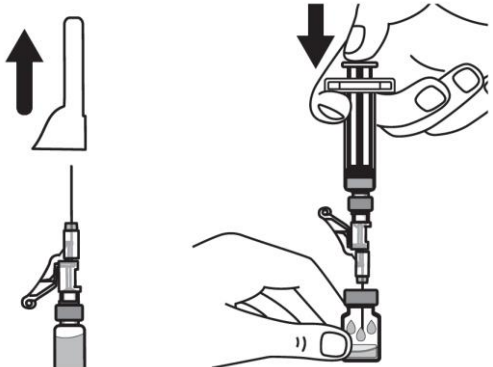


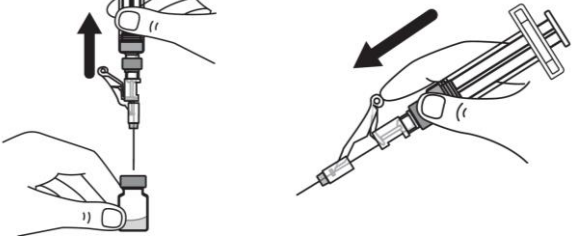
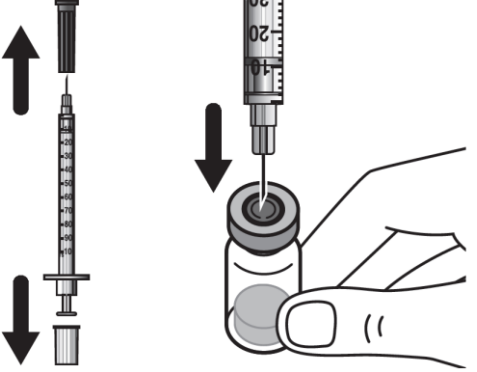
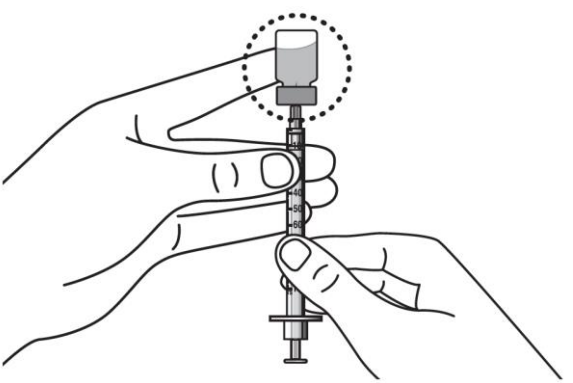
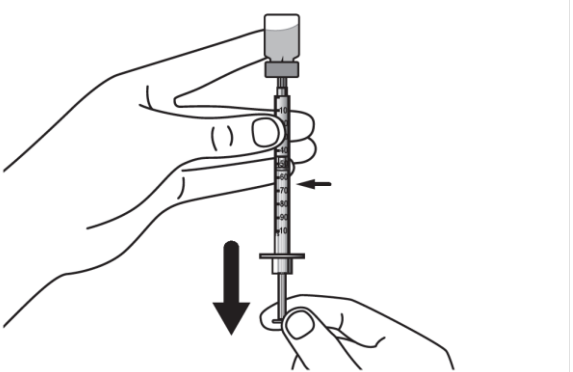
Gaza ili flaster



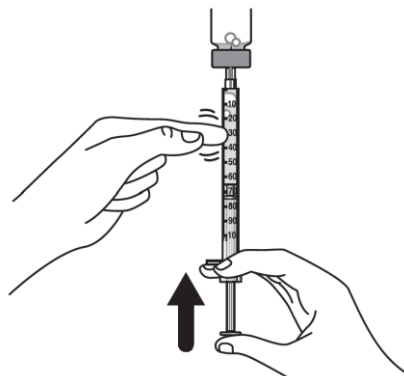
PRIPREMA ZA INJICIRANJE

Prije početka pripremite čistu radnu površinu i operite ruke.

Korak 1: Na čistoj, ravnoj površini skinite kapicu s bočice i prebrisajte vrh jastučićem natopljenim alkoholom. Ne dodirujte čep bočice prstima nakon što ste ga prebrisali jastučićem natopljenim alkoholom.	
Korak 2: Nježno savijte zatvarač kako biste ga skinuli sa štrcaljke s otapalom.	
Korak 3: Pričvrstite iglu na štrcaljku s otapalom uvrtnjem sve dok je možete uvrtnuti.	
Korak 4: Skinite kapicu s igle i uvedite iglu u bočicu kroz sredinu čepa bočice. Polako pritišćite klip štrcaljke prema dolje kako biste ubrizgali svu tekućinu.	

Korak 5: Izvadite iglu iz bočice. Bacite iglu i štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta. Pogledajte korak 18 i „Kako baciti (zbrinuti) lijek Voxzogo”. Nemojte koristiti štrcaljku s otapalom za davanje injekcije. ⚠ POZOR: Pazite da ne dodirnete vrh igle.	
Korak 6: Nježno vrtite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi i otopina postane bistra. Ne mućkati. Uvjerite se da je lijek bistar do žute boje, da nije zamućen i da ne sadrži čestice.	
Korak 7: Skinite kapicu s igle na štrcaljki za injekciju i uvedite iglu u bočicu ravno kroz sredinu čepa bočice. Pazite da ne savinete iglu. ⚠ POZOR: Nemojte vraćati kapicu na iglu.	
Korak 8: Pažljivo držite bočicu i štrcaljku te preokrenite bočicu naopako s još uvijek umetnutom iglom. Bočica mora biti na vrhu. Pazite da ne savinete iglu.	
Korak 9: Držite vrh igle u lijeku i polako povlačite klip štrcaljke kako biste izvukli propisanu dozu u štrcaljku. Provjerite u uputi o lijeku koju količinu trebate izvući. ⚠ POZOR: provjerite priloženu štrcaljku u pakiranju i izvucite propisanu dozu.	

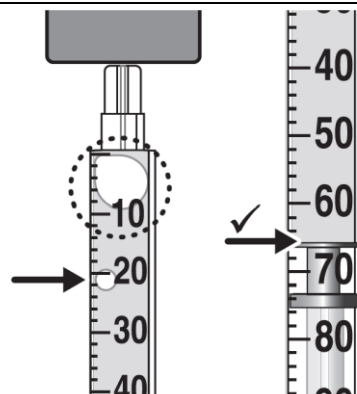
Korak 10: Uklonite velike mjehuriće zraka iz štrcaljke laganim tapkanjem po štrcaljki. Zatim **polako** gurajte mjehuriće natrag u bočicu.



Korak 11: Ponavljajte 9. i 10. korak dok u štrcaljki ne budete imali ispravnu propisanu dozu i bez velikih mjehurića.

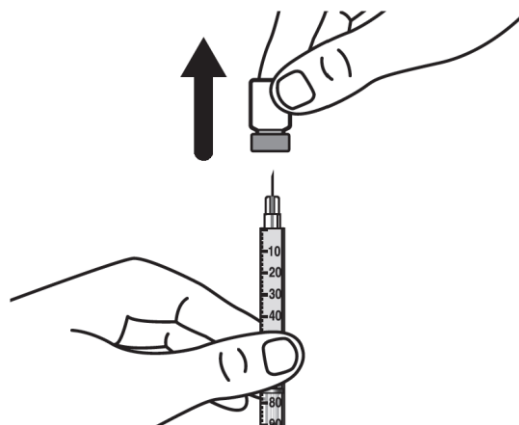
Pazite da doza u štrcaljki odgovara propisanoj dozi. Mjerite od baze klipa kako je prikazano.

⚠ POZOR: Uklonite sve velike mjehuriće. Prihvatljiva su 1 ili 2 mala mjehurića.



Korak 12: Pazite da u štrcaljki imate propisanu dozu, zatim uklonite bočicu i pripremite se za primjenu doze.

⚠ POZOR: Prije uklanjanja bočice uvjerite se da količina odgovara propisanoj dozi.



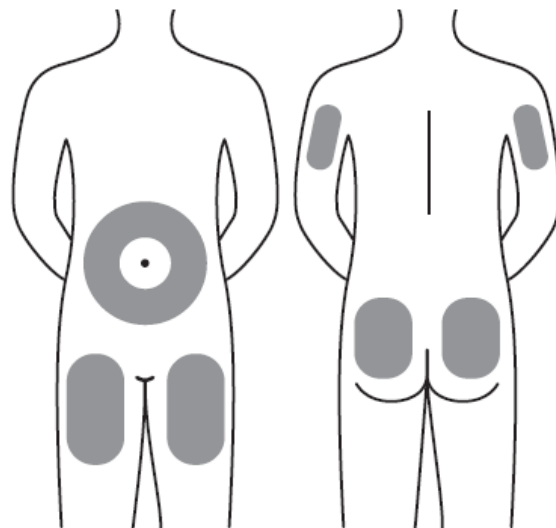
ODABIR I PRIPREMA MJESTA ZA PRIMJENU INJEKCIJE

Korak 13: Vozzogo se smije ubrizgati samo u masni sloj ispod kože (potkožno).

- Nemojte ubrizgavati kroz odjeću.
- Nemojte ubrizgavati u isto mjesto dva puta zaredom.
- Nemojte ubrizgavati u kožu koja je bolna, s modricama, crvena, tvrda ili u ožiljak.

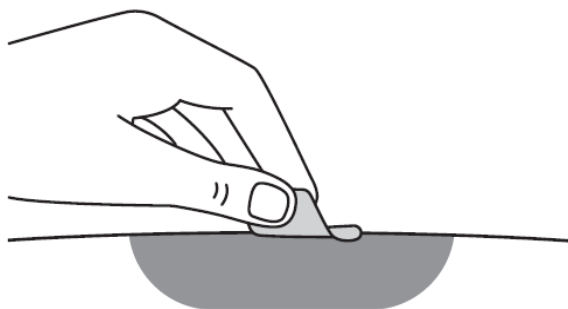
Ovo su preporučena mjesta za injekciju:

- **stražnji dio nadlaktice** ili
- **bedra** ili
- **trbuh** (5 centimetra od pupka) ili
- **stražnjica**.

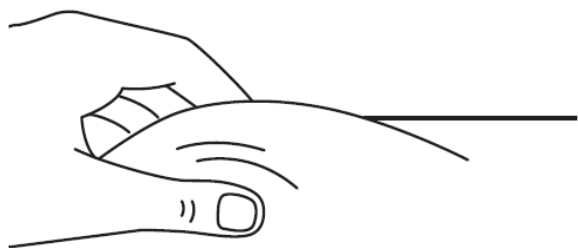
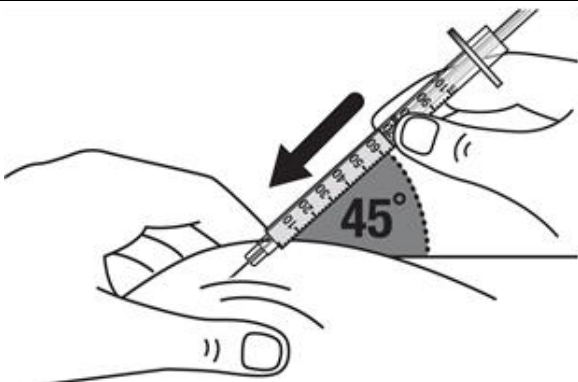
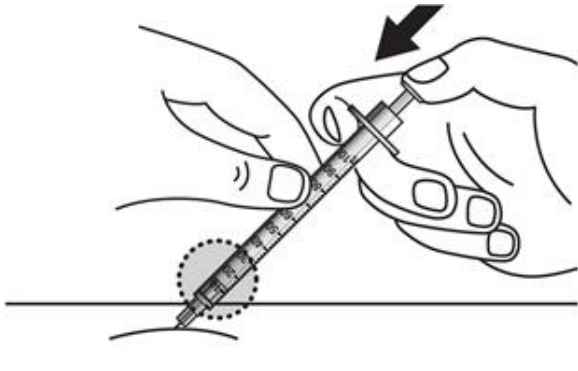
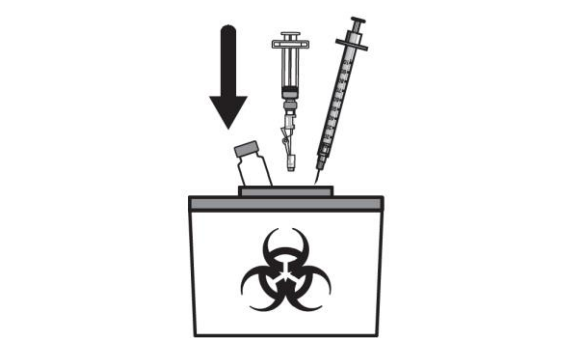


Korak 14: Prebrišite mjesto injiciranja jastučićem natopljenim alkoholom i pričekajte da se koža osuši na zraku.

Nemojte ponovno dodirivati područje prije injiciranja.



PRIMJENA INJEKCIJE LIJEKA VOXZOGO

Korak 15: Nakon što prebrišete mjesto jastučićem natopljenim alkoholom, uhvatite nabor kože oko odabranog mjesta injiciranja.	
Korak 16: Brzim pokretom ubodite iglu do kraja u nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.	
Korak 17: Polako otpustite nabor kože i gurnite klip štrcaljke do kraja. Ubrizgajte cijelu dozu.	
Korak 18: Bacite iskorištenu bočicu, štrcaljke i igle u spremnik za odlaganje oštarih predmeta. Pogledajte „Kako baciti (zbrinuti) lijek Voxzogo” za više informacija.	

Nakon ubrizgavanja lijeka Voxzogo

- Provjerite mjesto primjene injekcije. Ako vidite malo krvi na mjestu injiciranja, nježno pritisnite jastučić gaze na to mjesto nekoliko sekundi ili stavite flaster.
- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.
- Pazite na znakove niskog krvnog tlaka poput omaglice, umora ili mučnine. Ako imate navedene simptome, nazovite svog liječnika ili zdravstvenog radnika, zatim legnite na leđa i stavite jastuke pod noge da ih podignete.

Kako baciti (zbrinuti) lijek Voxzogo

Odložite upotrijebljene ili istekle bočice, igle i štrcaljke u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon svake primjene.

Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta možete koristiti sljedeći spremnik za otpad iz domaćinstva:

- koji je izrađen od čvrste plastike
- koji se može čvrsto zatvoriti neprobojnim poklopcem, iz kojeg ne mogu izaći oštri predmeti
- koji stoji uspravno i stabilno tijekom uporabe
- koji ne propušta i
- koji je prikladno označen tako da upozorava na opasan otpad u spremniku.

Kada je Vaš spremnik za odlaganje oštih predmeta skoro pun, morate se pridržavati propisa za ispravan način zbrinjavanja Vašeg spremnika za odlaganje oštih predmeta.

Nikada nemojte nikakve lijekove, bočice, igle ili štrcaljke bacati u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.