

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voxzogo 0,4 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Voxzogo 0,56 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Voxzogo 1,2 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Voxzogo 0,4 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,4 mg vosoritid*.
Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 0,4 mg vosoritid i 0,5 ml oppløsning, som tilsvarer en konsentrasjon på 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,56 mg vosoritid*.
Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 0,56 mg vosoritid i 0,7 ml oppløsning, som tilsvarer en konsentrasjon på 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder 1,2 mg vosoritid*.
Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 1,2 mg vosoritid i 0,6 ml oppløsning, som tilsvarer en konsentrasjon på 2 mg/ml.

*produsert i *Escherichia coli*-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til gult, og væsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voxzogo er indisert for behandling av akondroplasi hos pasienter som er 4 måneder og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med vosoritid skal iverksettes og ledes av en lege som har de nødvendige kvalifikasjonene i behandling av vekstlidelser eller skjelettdysplasier.

Dosering

Voxzogo gis som en daglig subkutan injeksjon. Den anbefalte dosen er basert på pasientens vekt og er omtrent mellom 15–30 µg/kg, hvor den høyeste dosen gis til de minste barna, se tabell 1.

Dosen kan administreres med enten ml-graderte sprøyter eller sprøyter gradert etter enhet (E) (se tabell 1). Målingene på sprøytene gradert etter enhet (E), tilsvarer ml slik: 0,1 ml = 10 enheter (E). Følgende dosering anbefales av praktiske årsaker og for å ta hensyn til vektrelaterte PK-endringer (se pkt. 5.2).

Tabell 1: Enkeltdosevolum etter kroppsvekt i volumer i ml og enheter (E)

Kroppsvekt (kg)	Dose (mg)	Vosoritid 0,4 mg væske (vann til injeksjonsvæske): 0,5 ml konsentrasjon: 0,8 mg/ml		Vosoritid 0,56 mg væske (vann til injeksjonsvæske): 0,7 ml konsentrasjon: 0,8 mg/ml		Vosoritid 1,2 mg Væske (vann til injeksjonsvæske): 0,6 ml konsentrasjon: 2 mg/ml	
		Daglig injeksjonsvolum					
		ml	enheter	ml	enheter	ml	enheter
4	0,12 mg	0,15 ml	15 E				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 E				
6–7	0,20 mg	0,25 ml	25 E				
8–11	0,24 mg	0,30 ml	30 E				
12–16	0,28 mg			0,35 ml	35 E		
17–21	0,32 mg			0,40 ml	40 E		
22–32	0,40 mg			0,50 ml	50 E		
33–43	0,50 mg					0,25 ml	25 E
44–59	0,60 mg					0,30 ml	30 E
60–89	0,70 mg					0,35 ml	35 E
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 E

Behandlingsvarighet

Behandling med dette legemidlet skal stoppes når det bekreftes at det ikke finnes ytterligere vekstpotensial, indikert av en veksthastighet på < 1,5 cm/år og lukking av epifysen.

Manglende dose

Hvis en dose vosoritid ikke tas, kan den administreres innen 12 timer. Hvis det har gått mer enn 12 timer siden dosen skulle vært tatt, skal den manglende dosen IKKE administreres. Pasienter/omsorgspersoner skal rådes til å fortsette med neste planlagte dose neste dag.

Vekstovervåking

Pasientene skal overvåkes og vurderes regelmessig hver tredje til sjette måned for å kontrollere kroppsvekt, vekst og fysisk utvikling. Dosen skal justeres etter pasientens kroppsvekt (se tabell 1).

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av vosoritid hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt evaluert.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Voxzogo hos barn under 4 måneder er begrenset. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Voxzogo er kun for subkutan engangsbruk. Dette legemidlet må administreres innen 3 timer fra rekonstituering.

Før injeksjon skal helsepersonell:

- lære opp omsorgspersoner i klargjøring og subkutan injeksjon av legemidlet
- lære opp omsorgspersoner og pasienter til å gjenkjenne tegn og symptomer på lavt blodtrykk
- informere omsorgspersoner og pasienter om hva de skal gjøre ved symptomatiske blodtrykksfall

Pasienter og omsorgspersoner skal instrueres til å veksle mellom subkutane injeksjonssteder. De anbefalte injeksjonsstedene på kroppen er midt på lårene foran og den nedre delen av magen, bortsett fra 5 cm rundt navlen, den øvre delen av setet og baksiden av overarmene. Samme injeksjonsområde skal ikke brukes to dager på rad. Voxzogo skal ikke injiseres på steder som er røde, hovne eller ømme.

Pasientene skal være godt hydrert på tidspunktet for injeksjonen. Det anbefales at pasientene spiser en lett snack og drikker en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. vann, melk, juice osv.) ca. 30 minutter før injeksjonen. Dette gjøres for å redusere tegn og symptomer på potensielle blodtrykksfall (svimmelhet, tretthet og/eller kvalme) (se pkt. 4.4, Virkning på blodtrykket).

Om mulig skal dette legemidlet injiseres på omtrent samme tidspunkt hver dag.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Virkning på blodtrykket

Pasienter med alvorlig hjerte-karsykdom og pasienter på antihypertensiva ble utelukket fra å delta i kliniske studier før markedsføringstillatelsen.

For å redusere risikoen for potensielle blodtrykksfall og tilhørende symptomer (svimmelhet, tretthet og/eller kvalme) skal pasientene være godt hydrert på tidspunktet for injeksjonen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver volumenhet, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er utført *in vitro*-studier av hemming og igangsetting av cytokrom P450 (CYP) og av hemming av transportørproteiner. Resultatene tyder på at det er usannsynlig at vosoritid forårsaker CYP- eller transportørproteinmedierte legemiddelinteraksjoner hos mennesker når legemiddelet administreres samtidig med andre legemidler.

Ingen andre interaksjonsstudier har blitt utført. Da vosoritid er et rekombinant humant protein, er det usannsynlig at det kan forårsake legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av vosoritid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vosoritid under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av vosoritid i melk (se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Vosoritid skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Ingen reduksjon av fertilitet hos menn eller kvinner er observert i ikke-kliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Voxzogo har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle og bruke maskiner. Vosoritid kan forårsake forbigående milde blodtrykkssenkninger, men synkope, presynkope, svimmelhet samt andre tegn og symptomer på lavt blodtrykk er rapportert som bivirkninger i forbindelse med Voxzogo. Pasientens respons på behandling skal vurderes, og hvis forholdene tilsier det, skal pasienten rådes til ikke å kjøre bil, sykle og bruke maskiner i minst 60 minutter etter injeksjonen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene av vosoritid var reaksjoner ved injeksjonsstedet (85 %), oppkast (27 %) og lavt blodtrykk (13 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger hos pasienter behandlet med vosoritid er oppført i tabellen nedenfor.

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRA-organklasser og etter frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). I hver frekvensgruppering er bivirkningene satt opp med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med Voxzogo

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		Synkope	
		Presynkope	
		Svimmelhet	
Karsykdommer	Hypotensjon ^a		
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Kvalme	
Hud- og underhudssykdommer			Hypertrikose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon ved injeksjonsstedet ^b	Fatigue (utmattelse)	
Undersøkelser	Økt alkalisk fosfatase		

^a. Hypotensjon omfatter både asymptomatiske og symptomatiske bivirkninger.

^b. Reaksjoner ved injeksjonsstedet omfatter følgende termer: erytem på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, urticaria på injeksjonsstedet, smerter ved injeksjonsstedet, blåmerker ved injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, misfarging på injeksjonsstedet og indurasjon på injeksjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypotensjon

I ACH-studie 111-301 opplevde 13 % av pasientene > 5 år som ble behandlet med vosoritid, hendelser med lavt blodtrykk som var forbigående og forsvant uten intervensjon, sammenlignet med 5 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Mediantiden til debut fra injeksjon var 31 (18 til 120) minutter med opphør innen 31 (5 til 90) minutter. De rapporterte hendelsene ble hovedsakelig identifisert i løpet av perioder med hyppig overvåking av vitale tegn ved kliniske besøk etter dosering over en behandlingsperiode på 52 uker. 2 % av pasientene hadde en symptomatisk episode med svimmelhet og oppkast.

I studie 111-206 forekom hendelser med lavt blodtrykk hos 2 pasienter (5 %) som var < 5 år og ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 2 pasienter (6 %) på placebo. Hos pasienter > 2 år til < 5 år ble det rapportert om hendelser med lavt blodtrykk hos 1 pasient (5 %) som ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 1 pasient (6 %) på placebo. Hos pasienter fra 6 måneder til < 2 år ble det rapportert om hendelser med lavt blodtrykk hos 0 pasienter som ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 1 pasient (13 %) på placebo. Hos pasienter < 6 måneder ble det rapportert om hendelser med lavt blodtrykk hos 1 pasient (8 %) som ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 0 pasienter på placebo. Alle hendelser var forbigående, løste seg uten intervensjon og var ikke behandlingsbegrensende.

Reaksjoner ved injeksjonsstedet

I ACH-studie 111-301 ble det hos pasienter > 5 år rapportert om reaksjoner ved injeksjonsstedet hos 85 % av pasientene som ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 82 % av pasientene på placebo. Pasienter som fikk dette legemidlet, og som opplevde reaksjoner ved injeksjonsstedet, rapporterte 76 hendelser (medianverdi), mens pasienter som fikk placebo, til sammenligning rapporterte 7,5 hendelser (medianverdi) over en periode på 52 uker. De vanligste reaksjonene ved injeksjonsstedet (som forekom hos minst 10 % av pasientene som ble behandlet med vosoritid) var reaksjon på injeksjonsstedet (73 %), erytem (68 %), hevelse på injeksjonsstedet (38 %) og urticaria (13 %). Alle reaksjoner ved injeksjonsstedet var av alvorlighetsgrad 1 (mild), unntatt 5 hendelser hos to pasienter som var av grad 2 (moderat). De rapporterte grad 2-hendelsene omfattet: to pasienter som rapporterte to hendelser med urticaria på injeksjonsstedet, og én hendelse med blærer ved injeksjonsstedet.

I studie 111-206 ble det hos pasienter < 5 år rapportert om reaksjoner ved injeksjonsstedet hos 86 % av pasientene som ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 53 % av pasientene på placebo. Pasienter som fikk vosoritid, og som opplevde reaksjoner ved injeksjonsstedet, rapporterte 224 hendelser (medianverdi), mens pasienter som fikk placebo, til sammenligning rapporterte

114 hendelser (medianverdi) over en periode på 52 uker; alle av alvorlighetsgrad 1 (mild). Hos pasienter > 2 år til < 5 år ble det rapportert om reaksjoner ved injeksjonsstedet hos 84 % av pasientene som ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 44 % av pasientene på placebo. Hos pasienter fra 6 måneder til < 2 år ble det rapportert om reaksjoner ved injeksjonsstedet hos 83 % av pasientene som ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 50 % av pasientene på placebo. Hos pasienter < 6 måneder ble det rapportert om reaksjoner ved injeksjonsstedet hos 92 % av pasientene som ble behandlet med vosoritid, sammenlignet med 75 % av pasientene på placebo.

I alle aldersgrupper var reaksjoner ved injeksjonsstedet forbigående og ikke behandlingsbegrensende.

Immunogenisitet

Av 131 pasienter i alderen 5 år og over med akondroplasi som ble behandlet med vosoritid 15 µg/kg/dag og undersøkt for tilstedeværelse av antidrug-antistoffer (ADA) i opptil 240 uker, ble ADA påvist hos 35 % av pasientene. Den tidligste tidspunktet for utvikling av ADA var dag 85. Alle ADA-positive pasienter testet negativt for anti-vosoritid-nøytraliserende antistoffer. Det var ingen korrelasjon mellom antallet, varigheten eller alvorlighetsgraden av bivirkninger med overfølsomhet eller reaksjoner ved injeksjonsstedet og ADA-positivitet eller gjennomsnittlig ADA-titer. Det var ingen sammenheng mellom ADA-positivitet eller gjennomsnittlig ADA-titer og endringer fra baseline i årlig veksthastighet (AGV) eller Z-høydeskår ved måned 12. Det var ingen påvirkning av påvist serum-ADA på plasma-PK-målinger for vosoritid.

Hos pasienter under 5 år testet 19 % (8/43) av vosoritidbehandlede pasienter positivt for ADA, og alle placebobehandlede pasienter testet negativt for ADA. Det tidligste tidspunktet for utvikling av ADA var uke 26. Alle ADA-positive pasienter testet negativt for nøytraliserende antidrug-antistoffer (NAb) på alle tidspunkter. Det var ingen påvirkning av ADA-utvikling på sikkerhet, effekt eller PK for vosoritid.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble det undersøkt vosoritid-doser på opptil 30 µg/kg/dag. To pasienter fikk opptil 3 ganger den anbefalte daglige dosen på 15 µg/kg/dag i opptil 5 uker. Det ble ikke observert tegn, symptomer eller bivirkninger forbundet med dosen som var høyere enn tilsiktet dose.

Hvis en pasient tar mer enn pasienten skal, skal pasienten kontakte helsepersonell.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, andre midler med effekt på benstruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX07

Virkningsmekanisme

Vosoritid er et modifisert C-type natriuretisk peptid (CNP). Hos pasienter med akondroplasi reguleres endokondral benvekst negativt pga. en økt funksjon-mutasjon (GOF) i fibroblastvekstfaktorreseptor 3 (*FGFR3*). Binding av vosoritid til natriuretisk peptidreseptor-B (NPR-B) antagoniserer *FGFR3*-nedstrømssignalerings ved å hemme ekstracellulær signalregulert kinase 1 og 2 (ERK1/2) i signalveien for mitogenaktivert proteinkinase (MAPK) på nivå med

hurtigakselererende fibrosarkomserin-/treoninproteinkinase (RAF-1). Vosoritid fungerer derfor – i likhet med CNP – som en positiv regulator av endokondral benvekst, da det fremmer proliferasjon og differensiering av kondrocytter.

Farmakodynamiske effekter

Det ble observert eksponeringsavhengige (AUC og C_{max}) økninger fra baseline i konsentrasjoner av urinsykklisk guanosinmonofosfat (cGMP, en biomarkør for NPR-B-aktivitet) og serumkollagen type X-markør (CXM, en biomarkør for endokondral ossifikasjon) ved behandling med vosoritid. Økning i konsentrasjon av urin-cGMP fra baseline før dosering forekom innen de første fire timene etter dosering. Median serum-CXM-konsentrasjon økte over baseline ved dag 29 med daglig administrasjon av dette legemidlet. Denne effekten ble opprettholdt etter 24 måneders behandling. Vosoritid-aktivitet i henhold til måling av cGMP i urin var nær metning, mens maksimal økning i vekstplateaktivitet indikert av CXM ble oppnådd ved en dose på 15 µg/kg administrert subkutant én gang daglig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av vosoritid hos pasienter med akondroplasi med bekreftet *FGFR3*-mutasjon ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie på 52 uker (ACH-studie 111-301). I ACH-studie 111-301 ble pasientene randomisert til enten vosoritid (n = 60) eller placebo (n = 61), og dosen av vosoritid var 15 µg/kg, som ble administrert subkutant én gang daglig. Før randomisering ble alle pasienter inkludert i en observasjonsstudie (ACH-studie 111-901) for pediatriske pasienter med akondroplasi i en periode på minst 6 måneder, der baseline-ståhøyde og andre vekstmålinger før behandlingen ble registrert. Pasienter med ekstremitetsforlengende operasjon i de foregående 18 månedene eller med planlagt ekstremitetsforlengende operasjon i løpet av studieperioden ble ekskludert. Studien omfattet en 52 uker lang placebokontrollert behandlingsfase etterfulgt av en åpen behandlingsforlengelsesstudie hvor alle pasienter fikk vosoritid. Det primære effektendepunktet var endringen i AGV fra baseline ved uke 52 sammenlignet med placebo.

Pasienter med akondroplasi ble også behandlet med vosoritid 15 µg/kg/dag i en åpen studie med doseeskalerings og i en langsiktig forlengelsesstudie (ACH-studie 111-205). Det ble innsamlet data fra observasjonsstudier med pasienter for å karakterisere det naturlige forløpet til akondroplasi. Høydedata fra ikke-behandlede pasienter med akondroplasi i samme aldersintervall som de kliniske studiene ble brukt som kontroll for å vurdere virkningen på høyden etter opptil 5 års behandling med vosoritid.

Pasientdemografi og baseline-karakteristika er vist i tabell 3.

Tabell 3: Pasientdemografi og karakteristika i ACH-studie 111-301 og ACH-studie 111-205

Parameter	ACH-studie 111-301		ACH-studie 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/dag Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/dag Voxzogo (N = 10)
Alder ved dag 1 (år)			
Gjennomsnitt (SD)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min., maks.	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Alder ved dag 1, n (%) ^a			
≥ 5 til < 8 år	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 til < 11 år	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 til < 15 år	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tanner-stadium b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	

Parameter	ACH-studie 111-301		ACH-studie 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/dag Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/dag Voxzogo (N = 10)
Kjønn, n (%) ^a			
Mann	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Kvinne	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Vekt (kg)			
Gjennomsnitt (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, standardavvik.

^a Prosentandelene ble beregnet ved bruk av samlet antall pasienter i hele analysesettet (N for hver behandlingsgruppe) som nevner

^b Analyse fra 10 av 35 pasienter som bare fikk 15 µg/kg/dag i en åpen studie med doseeskalering, og som fortsatte i den langsiktige forlengelsesstudien ACH-studie 111-205

I ACH-studie 111-301 ble det observert forbedringer i AGV og Z-høydeskår fra baseline hos pasienter som ble behandlet med Voxzogo 15 µg/kg/dag sammenlignet med placebo. Resultatet for effekt er vist i tabell 4.

Tabell 4: Resultater fra placebokontrollert klinisk studie

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg daglig (N = 60 ^c)			Voxzogo vs. placebo
	Baseline	Uke 52	Endring	Baseline	Uke 52	Endring	LS- gjennomsnittsforskjell i endringer (95 % KI)
Veksthastighet på årsbasis (cm/år)							
Gjennomsnitt ± 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-høydeskår							
Gjennomsnitt ± 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, veksthastighet på årsbasis; 95 % KI, 95 % konfidensintervall; LS, minste kvadrater; SD, standardavvik.

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

^b Tosidig p-verdi.

^c To pasienter i Voxzogo-gruppen avsluttet studien før uke 52. Verdiene for disse 2 pasientene er tatt med i denne analysen.

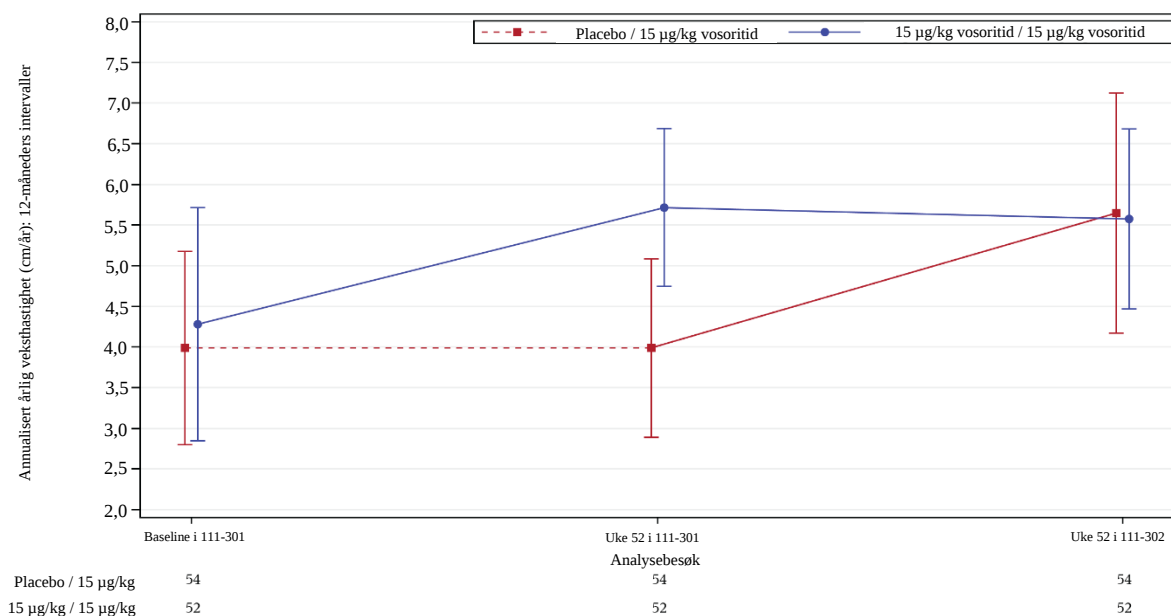
LS-gjennomsnitt anslått fra modellen ANCOVA (analyse av kovarians) justert for baseline-forskjeller mellom de to armene, analyse av kovarians.

Fordelen ved forbedring i AGV til fordel for Voxzogo var konstant i alle analyserte, forhåndsdefinerte undergrupper, inkludert kjønn, aldersgruppe, Tanner-stadium, Z-høydeskår ved baseline og baseline-AGV. I undergruppen med menn i Tanner-stadium > I var punktestimatet for behandlingseffekten til fordel for vosoritid, men det var bare 8 pasienter i denne undergruppen (henholdsvis 3 og 5 pasienter i vosoritid- og placeboarmene).

Den observerte økningen i vekst opptrådte proporsjonalt i både ryggspylen og de nedre ekstremitetene. Det var ingen forskjell i benmineraltetthet etter behandling med Voxzogo sammenlignet med placebo. Under behandlingen med dette legemidlet var gjennomsnittsökningen i benalder sammenlignbar med gjennomsnittsökningen i kronologisk alder, noe som tyder på at det ikke skjer akselerert benmodning.

Figur 1 viser effekten av Voxzogo i toårsperioden i behandlingsgruppen med Voxzogo, samt effekten i placebokontrollgruppen etter å ha fått daglige subkutane injeksjoner av Voxzogo i 52 uker i den åpne forlengelsesstudien. Forbedringer i AGV ble opprettholdt under fortsatt behandling med Voxzogo, uten evidens på takyfylakse.

Figur 1, gjennomsnittlig ($\pm$ SD) 12-måneders intervall AGV over tid



Denne figuren omfatter alle pasienter inkludert i pivotstudien som fikk høyden vurdert ved uke 52 i forlengelsesstudien. Heltrukne linjer representerer behandling med vosoritid 15 µg/kg; stiplede linjer representerer placebo. Baseline er definert som den siste vurderingen før den første dosen av det aktive studielegemidlet (dvs. vosoritid) eller placebo i 111-301.

12-måneders AGV ved besøk etter baseline er derivert over de foregående 12 månedene. For eksempel er 12-måneders intervall AGV ved 52 uker 111-302 = [(høyde ved besøk uke 52 111-302 - høyde ved besøk uke 52 111-301)/(dato for besøk uke 52 111-302 - dato for besøk uke 52 111-301)] x 365,25.

Åpen forlengelsesstudie

I den langsiktige forlengelsesstudien (ACH-studie 111-205) ble 10 pasienter behandlet kontinuerlig i inntil 5 år med en dose på Voxzogo 15 µg/kg/dag. Gjennomsnittsförbedringen (SD) i AGV sammenlignet med baseline ved 60 måneder var 1,34 (1,31) cm/år.

Økningen i høyde etter 5 års behandling med 15 µg/kg/dag av Voxzogo ble sammenlignet med en alders- og kjønnsmessig tilpasset kontroll. Den 5-årige komparative tverrsnittsanalysen justert for forskjeller i baseline-høyde viste at det var en statistisk signifikant middelforskjell (95 % KI) i høyde til fordel for Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$) sammenlignet med ikke-behandlede pasienter med akondroplasi.

Pediatrik populasjon < 5 år

Totalt 75 pasienter som var i alderen 4,4 måneder til 59,8 måneder på dag 1, ble inkludert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie på 52 uker. Minst 6 måneder med baseline-vekstdata ble samlet inn i observasjonsstudien for pasienter som var i alderen 6 måneder og over ved randomisering. Totalt 64 pasienter ble randomisert til å motta vosoritidbehandling eller placebo, og

11 pasienter fikk åpen behandling. Etter 52 uker hadde pasienter behandlet med vosoritid en forbedring i Z-høydeskår på +0,30 SDS (95 % KI 0,07; 0,54) sammenlignet med placebo.

Ni barn i alderen > 24 til < 60 måneder ble behandlet med vosoritid i 3 år og viste en forbedring i Z-høydeskår på +1,22 SDS (95 % KI 0,78; 1,66) og en LS-gjennomsnittsforskjell i høyde på 5,73 cm (95 % KI 3,54; 7,93) sammenlignet med en alders- og kjønnsmessig tilpasset kontroll av ikke-behandlede pasienter med akondroplasi.

Elleve barn i alderen > 6 til < 24 måneder ble behandlet med vosoritid i 2 år og viste en forbedring i Z-høydeskår på +0,79 SDS (95 % KI 0,29; 1,28) og en LS-gjennomsnittsforskjell i høyde på 2,69 cm (95 % KI 1,00; 4,38) sammenlignet med en alders- og kjønnsmessig tilpasset kontroll av ikke-behandlede pasienter med akondroplasi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Vosoritid er et modifisert rekombinant humant CNP. De 39 aminosyre-peptidanalogene omfatter de 37 C-terminale aminosyrene i CNP53-humansekvensen pluss 2 aminosyrer (Pro Gly) for overføring av resistens til nedbrytning av nøytralendopeptidase (NEP), noe som medfører forlenget halveringstid sammenlignet med endogen CNP.

Farmakokinetikken for vosoritid ble evaluert hos i alt 58 pasienter i alderen 5 til 18 år med akondroplasi, som fikk subkutane injeksjoner med vosoritid 15 µg/kg en gang daglig i 52 uker. Den farmakokinetiske eksponeringen for vosoritid hos 15 pasienter i alderen 2 til < 5 år var sammenlignbar med hos eldre barn.

Hos 8 pasienter i alderen 6 måneder til < 2 år som fikk 30 µg/kg én gang daglig, var den farmakokinetiske eksponeringen for vosoritid 65 % til 70 % høyere enn hos de eldre barna (> 2 år) som fikk 15 µg/kg én gang daglig. Hos 9 pasienter < 6 måneder som fikk 30 µg/kg én gang daglig, var den farmakokinetiske eksponeringen for vosoritid 57 % til 105 % høyere enn hos de eldre barna (> 2 år) som fikk 15 µg/kg én gang daglig.

Absorpsjon

Vosoritid ble absorbert med en median T_{max} på 15 minutter. Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) høyeste konsentrasjon (C_{max}) og området under kurven for konsentrasjonstid fra tid null til siste målbare konsentrasjon (AUC_{0-t}) som ble observert etter 52 ukers behandling, var henholdsvis 5 800 ($\pm$ 3 680) og 290 000 ($\pm$ 235 000) pg-min/ml. Biotilgjengeligheten av vosoritid ble ikke vurdert i kliniske studier.

Distribusjon

Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) distribusjonsvolum etter 52 ukers behandling var 2 910 ($\pm$ 1 660) ml/kg.

Biotransformasjon

Metabolismen av vosoritid forventes å skje via kataboliske prosesser og nedbrytning til små peptidfragmenter og aminosyrer.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) clearance etter 52 ukers behandling var 79,4 (53,0) ml/min/kg. Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) halveringstid var 27,9 (9,9) minutter.

Inter-pasientvariabilitet (variasjonskoeffisient) i tilsynelatende clearance var 33,6 %.

Linearitet/ikke-linearitet

Økningen i plasmaeksponering (AUC og $C_{\max}$) med dose var større enn doseproporsjonal i doseintervallet på 2,5 (0,17 ganger anbefalt dose) til 30,0 $\mu\text{g/kg/dag}$ (to ganger godkjent dose).

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken basert på alder (0,9 til 16 år), kjønn, rase eller etnisitet.

Kroppsvekt

Kroppsvekt er eneste signifikante kovariat for clearance eller distribusjonsvolum av vosoritid. Clearance og distribusjonsvolum av vosoritid steg med økt kroppsvekt hos pasienter med akondroplasi (9 til 74,5 kg). Den foreslåtte doseringen (se pkt. 4.2) tar hensyn til dette avviket og anbefaler doser over (hos pasienter med mellom 10 og 16 kg kroppsvekt) eller under (hos pasienter med kroppsvekt over 44 kg) standarddosen på 15 $\mu\text{g/kg}$ for å oppnå lik eksponering i alle vektområder.

Pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av vosoritid hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt evaluert. Basert på elimineringsmekanismen forventes nedsatt nyre- eller leverfunksjon ikke å endre farmakokinetikken til vosoritid.

Legemiddelinteraksjonsstudier

In vitro-studier av hemming og igangsetting av cytokrom P450 (CYP) tydet på at vosoritid ikke hemmer CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4/5 eller induserer CYP 1A2, 2B6 eller 3A4/5 ved klinisk relevante konsentrasjoner. *In vitro*-interaksjonsstudier viste i tillegg at potensialet for interaksjon med legemiddeltransportørproteinene OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp og BSEP er lavt ved klinisk relevante konsentrasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning.

Det ble observert forbigående blodtrykksfall og økt hjerterefrekvens hos friske aper i flere studier med doser på 28 til 300 $\mu\text{g/kg}$ på en doserelatert måte. De største virkningene ble typisk observert i løpet av den første timen etter dosering, og de var generelt asymptomatiske. Hos enkelte aper som fikk større doser vosoritid, ble der observert kortvarige utbrudd av sternal/lateral tilbakelenthet eller hypoaktivitet. Disse virkningene kan være relatert til blodtrykksfall.

Bivirkninger på kroppsstilling, benform, mobilitet og benstyrke ble observert hos normale dyr i toksisitetstudier med gjentatt dose på rotter og aper. Hos aper er NOAEL for vosoritid 25 $\mu\text{g/kg}$ (gjennomsnittlig $C_{\max}$ -verdi på 1 170 pg/ml; omtrent tilsvarende anbefalt human dose for et menneske på 20 kg) ved daglig administrasjon via subkutan injeksjon i 44 uker.

Karsinogenisitet/mutagenisitet

Karsinogenisitets- og genotoksisitetstester er ikke utført med vosoritid. Basert på virkningsmekanismen forventes det ikke at vosoritid er tumorfremkallende.

Nedsatt fertilitet

I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hann- og hunnrotter ved dosenivå på opptil 540 $\mu\text{g/kg/dag}$ viste vosoritid ingen virkning på paringsevne, fertilitet eller kullegenskaper.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Vosoritid ble ikke assosiert med virkninger på reproduksjonsevne, in utero- eller utviklingsparametere målt hos rotter og kaniner ved undersøkelse av fertilitet eller utvikling av embryo/foster i studier av pre- og postnatal utvikling.

Vosoritid ble påvist i morsmelk hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

Sitronsyre (E 330)
Natriumsitrat (E 331)
Trehalosedihydrat
Mannitol (E 421)
Metionin
Polysorbat 80 (E 433)

Væske

Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

4 år

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet er påvist for 3 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør oppløsningen anvendes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal Voxzogo administreres innen 3 timer fra rekonstituering (se pkt. 4.2).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Voxzogo kan oppbevares ved romtemperatur under 30 °C i én uavbrutt periode på opptil 90 dager, men ikke etter utløpsdatoen. Voxzogo skal ikke settes i kjøleskap etter å ha blitt oppbevart ved romtemperatur.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Vosoritid 0,4 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver

2 ml hetteglass med gummipropp (butyl eller bromobutyl) og hvitt avrivbart lokk.

Væske

Ferdigfylt sprøyte (glass) med stempel (bromobutyl) og spisschette med luerlås og forsegling med 0,5 ml vann til injeksjonsvæske.

Vosoritid 0,56 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver

2 ml hetteglass med gummipropp (butyl eller bromobutyl) og magenta avrivbart lokk.

Væske

Ferdigfylt sprøyte (glass) med stempler (bromobutyl) og spisschette med luerlås og forsegling med 0,7 ml vann til injeksjonsvæske.

Vosoritid 1,2 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver

2 ml hetteglass med gummipropp (butyl eller bromobutyl) og grått avrivbart lokk.

Væske

Ferdigfylt sprøyte (glass) med stempler (bromobutyl) og spisschette med luerlås og forsegling med 0,6 ml vann til injeksjonsvæske.

Hver eske inneholder:

- 10 hetteglass med Voxzogo
- 10 ferdigfylte sprøyter med vann til injeksjonsvæske
- 10 enkeltnåler til engangsbruk (23 gauge, for rekonstituering)
- 10 enkeltsprøyter til engangsbruk (30 gauge, for administrering)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av Voxzogo for subkutan injeksjon

- Den korrekte Voxzogo-styrken og korrekte ferdigfylte sprøyten med væske (rekonstitueringsvolum) skal bekreftes basert på pasientens kroppsvekt (se tabell 1).
- Alt nødvendig supplerende tilbehør må være på plass før man begynner.
 - spritservietter
 - gas eller bandasjer
 - beholder for skarpe gjenstander
- Voxzogo-hetteglasset og væsken i en ferdigfylt sprøyte (vann til injeksjonsvæske) skal tas ut av kjøleskapet og nå romtemperatur før Voxzogo rekonstitueres.
- Nålen til væsken skal settes på væsken i den ferdigfylte sprøyten (vann til injeksjonsvæske).
- Hele væskevolumet skal injiseres i hetteglasset.
- Væsken i hetteglasset skal virvles forsiktig rundt til det hvite pulveret er helt oppløst. Hetteglasset skal ikke ristes.
- Doseringsvolumet av den rekonstituerte oppløsningen skal trekkes langsomt opp fra engangshetteglasset til en sprøyte.
- Når det er rekonstituert, er legemidlet en klar, fargeløs til gul væske. Oppløsningen må ikke brukes hvis den er misfarget eller grumsete, eller hvis det er partikler i den.

- Etter rekonstituering kan Voxzogo oppbevares i hetteglasset ved romtemperatur opptil 25 °C i maksimalt 3 timer. Dette legemidlet inneholder ikke konserveringsmiddel.
- Ved administrering skal påkrevd dosevolum trekkes opp fra hetteglasset ved hjelp av den medfølgende administrasjonssprøyten (se tabell 1).
- Hvert hetteglass og hver ferdigfylte sprøyte er kun for engangsbruk.
- Bare den medfølgende administrasjonssprøyten skal brukes.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Alle nåler og sprøyter bør kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. august 2021

10. OPPDATERINGSDATO

MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**0,4 MG ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Voxzogo 0,4 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
vosoritid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,4 mg vosoritid. Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 0,4 mg vosoritid i 0,5 ml oppløsning, som tilsvarer en konsentrasjon på 0,8 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: sitronsyre (E 330), natriumsitrat (E 331), trehalosedihydrat, mannitol (E 421), metionin, polysorbat 80 (E 433)
Væske: vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Denne esken inneholder:
10 hetteglass med pulver (0,4 mg)
10 sprøyter med væske (0,5 ml)
10 nåler til engangsbruk
10 sprøyter til engangsbruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Kan oppbevares ved romtemperatur under 30 °C i én uavbrutt periode på opptil 90 dager.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal voseritid administreres innen 3 timer fra rekonstituering.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1577/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Voxzogo 0,4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ 0,4 MG HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Voxzogo 0,4 mg pulver til injeksjonsvæske
vosoritid
s.c. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,4 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE MED 0,5 ML VÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske for Voxzogo
s.c. bruk etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0.5 ml

6. ANNET

For rekonstituering av pulveret i hetteglasset

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER MED FERDIGFYLT SPRØYTE MED 0,5 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN

Væske for Voxzogo
vann til injeksjonsvæske
subkutan bruk etter rekonstituering
0,5 ml

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**0,56 MG ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Voxzogo 0,56 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
vosoritid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,56 mg vosoritid. Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 0,56 mg vosoritid i 0,7 ml oppløsning, som tilsvarer en konsentrasjon på 0,8 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: sitronsyre (E 330), natriumsitrat (E 331), trehalosedihydrat, mannitol (E 421), metionin, polysorbat 80 (E 433)
Væske: vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Denne esken inneholder:
10 hetteglass med pulver (0,56 mg)
10 sprøyter med væske (0,7 ml)
10 nåler til engangsbruk
10 sprøyter til engangsbruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Kan oppbevares ved romtemperatur under 30 °C i én uavbrutt periode på opptil 90 dager.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal vosoritid administreres innen 3 timer fra rekonstituering.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1577/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Voxzogo 0,56 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ 0,56 MG HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Voxzogo 0,56 mg pulver til injeksjonsvæske
vosoritid
s.c. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,56 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE MED 0,7 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske for Voxzogo
s.c. bruk etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,7 ml

6. ANNET

For rekonstituering av pulveret i hetteglasset

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER MED FERDIGFYLT SPRØYTE MED 0,7 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN

Væske for Voxzogo
vann til injeksjonsvæske
subkutan bruk etter rekonstituering
0,7 ml

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**1,2 MG ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Voxzogo 1,2 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
vosoritid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 1,2 mg vosoritid. Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 1,2 mg vosoritid i 0,6 ml oppløsning, som tilsvarer en konsentrasjon på 2 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: sitronsyre (E 330), natriumsitrat (E 331), trehalosedihydrat, mannitol (E 421), metionin, polysorbat 80 (E 433)
Væske: vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Denne esken inneholder:
10 hetteglass med pulver (1,2 mg)
10 sprøyter med væske (0,6 ml)
10 nåler til engangsbruk
10 sprøyter til engangsbruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Kan oppbevares ved romtemperatur under 30 °C i én uavbrutt periode på opptil 90 dager.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal vosoritid administreres innen 3 timer fra rekonstituering.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1577/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Voxzogo 1,2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ 1,2 MG HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Voxzogo 1,2 mg pulver til injeksjonsvæske
vosoritid
s.c. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,2 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE MED 0,6 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske for Voxzogo
s.c. bruk etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml

6. ANNET

For rekonstituering av pulveret i hetteglasset

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER MED FERDIGFYLT SPRØYTE MED 0,6 ML
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Væske for Voxzogo
vann til injeksjonsvæske
subkutan bruk etter rekonstituering
0,6 ml

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Voxzogo 0,4 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Voxzogo 0,56 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Voxzogo 1,2 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
vosoritid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du eller barnet ditt har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Voxzogo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Voxzogo
3. Hvordan du bruker Voxzogo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Voxzogo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Voxzogo er og hva det brukes mot

Hva Voxzogo er

Voxzogo inneholder virkestoffet vosoritid. Det ligner et protein i kroppen som kalles C-type natriuretisk peptid (CNP). Vosoritid fremstilles ved rekombinant teknologi med bakterier som er modifisert til å ha genet for å produsere proteinet.

Hva Voxzogo brukes mot

Dette legemidlet brukes til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 4 måneder og eldre, med ben som fortsatt vokser. Akondroplasi er en genetisk tilstand som påvirker nesten all benveksten i kroppen, inkludert kraniet, ryggraden, armene og bena, og resulterer i svært liten kroppshøyde med et karakteristisk utseende.

Legemidlet er indisert bare ved akondroplasi som skyldes mutasjon i *FGFR3*-genet som bekreftet ved gentesting.

Hvordan Voxzogo virker

Virkestoffet i Voxzogo virker direkte på vekstpunktene i bena i kroppen for å fremme ny benvekst.

2. Hva du må vite før du bruker Voxzogo

Bruk ikke Voxzogo

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor vosoritid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Voxzogo:

- dersom du eller barnet ditt lider av betydelig hjertesykdom eller har problemer med blodtrykket.
- dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke legemidler som senker blodtrykket.

Hvis noe av dette gjelder for deg eller barnet ditt, eller du er usikker, må du snakke med legen din før du bruker Voxzogo.

Virkning på blodtrykket

Voxzogo kan senke blodtrykket. Derfor kan du føle deg svimmel, kvalm eller trett. Blodtrykket blir vanligvis normalt igjen innen 90 minutter etter injeksjonen med Voxzogo. Hvis du opplever dette og du får alvorlige problemer, må du kontakte lege.

Hvis du drikker rikelig med væske ved tidspunktet for injeksjonen, kan det redusere sannsynligheten for disse virkningene. Det anbefales at pasientene spiser en lett snack og drikker nok væske (f.eks. vann, melk eller juice) ca. 30 minutter før injeksjonen.

Barn og ungdom

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon om bruk av dette legemidlet hos barn under 4 måneder, og det anbefales derfor ikke.

Andre legemidler og Voxzogo

Snakk med lege dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege før dere tar dette legemidlet, dersom du eller barnet ditt blir behandlet med dette legemidlet og er gravid eller ammer, tror at dere kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Bruk av dette legemidlet under graviditet og amming anbefales ikke.

Kjøring, sykling og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan få deg til å føle deg svimmel, ør og trett, eller du kan bli kvalm etter injeksjonen. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre bil, sykle eller utføre fysisk aktivitet eller bruke maskiner i ca. en time etter injeksjonen, eller før du føler deg bedre.

Voxzogo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Voxzogo

En omsorgsperson skal gi injeksjonen med Voxzogo. Du skal ikke selv gi barnet ditt en injeksjon med Voxzogo før du har fått egnet opplæring fra helsepersonell.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dose

Legen din velger korrekt dose avhengig av din eller barnets kroppsvekt. Legen forteller deg hvor mye av injeksjonsvæsken som skal injiseres. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Tabell 1 viser dosen du eller barnet må få injisert daglig basert på kroppsvekt. Mengden som skal injiseres, kan vises som forskjellige volumer basert på typen sprøyte som følger med i pakningen (milliliter (ml) eller enheter (E)). Sjekk at du har korrekt dose for sprøyten du bruker.

Tabell 1: Enkeltdosevolum etter kroppsvekt i ml og enheter (E)

Kroppsvekt (kg)	Dose (mg)	Vosoritid 0,4 mg væske (vann til injeksjonsvæske): 0,5 ml konsentrasjon: 0,8 mg/ml		Vosoritid 0,56 mg væske (vann til injeksjonsvæske): 0,7 ml konsentrasjon: 0,8 mg/ml		Vosoritid 1,2 mg Væske (vann til injeksjonsvæske): 0,6 ml konsentrasjon: 2 mg/ml	
		Daglig injeksjonsvolum					
		ml	enheter	ml	enheter	ml	enheter
4	0,12 mg	0,15 ml	15 E				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 E				
6–7	0,20 mg	0,25 ml	25 E				
8–11	0,24 mg	0,30 ml	30 E				
12–16	0,28 mg			0,35 ml	35 E		
17–21	0,32 mg			0,40 ml	40 E		
22–32	0,40 mg			0,50 ml	50 E		
33–43	0,50 mg					0,25 ml	25 E
44–59	0,60 mg					0,30 ml	30 E
60–89	0,70 mg					0,35 ml	35 E
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 E

Du eller barnet ditt bør spise en lett snack og drikke nok vann, melk eller juice ca. 30 minutter før injeksjonen. Dette kan redusere bivirkninger som svimmelhet, tretthet eller kvalme.

Hvordan du bruker Voxzogo

Injiser Voxzogo langsomt under huden (subkutan injeksjon).

Injeksjonen skal gis til omtrent samme tid hver dag.

Det anbefales at du setter injeksjonen på forskjellige steder hver dag og ikke bruker det samme stedet to dager på rad. Ikke injiser legemidlet i føflekker, arr, fødselsmerker eller områder der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard.

Dersom du tar for mye av Voxzogo

Dersom du injiserer for mye av Voxzogo, må du kontakte lege med én gang.

Dersom du har glemt å ta Voxzogo

Dersom barnet ditt ikke fikk en dose, skal injeksjonen fortsatt gis hvis det ikke er mer enn 12 timer etter det planlagte tidspunktet. Hvis det har gått mer enn 12 timer siden dosen skulle vært tatt, skal den manglende dosen ikke injiseres. Vent til neste dag og fortsett med den vanlige dosen til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Voxzogo

Rådfør deg alltid med barnets lege før du bestemmer deg for å avbryte barnets behandling. Spør lege eller apotek dersom du eller barnet ditt har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **flere enn 1 av 10 personer**:

- Lavt blodtrykk (midlertidige virkninger omfatter svimmelhet, tretthet eller kvalme kort tid etter en injeksjon)
- Oppkast
- Reaksjoner ved injeksjonsstedet: rødhet, kløe, inflammasjon, hevelse, blåmerker, utslett, elveblest, smerte. Reaksjoner ved injeksjonsstedet er som regel små og forsvinner av seg selv i løpet av noen timer
- Høyt nivå av alkalisk fosfatase i blodet (påvist ved blodprøve)

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10 personer**:

- Føle seg slapp eller ør, besvime
- Svimmelhet
- Kvalme
- Tretthet

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100 personer**:

- Unormal hårvekst hvor som helst på kroppen hos menn eller kvinner (hypertrikose)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Voxzogo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). **Skal ikke fryses**. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Voxzogo kan oppbevares ved romtemperatur (under 30 °C) i opptil 90 dager, men ikke etter utløpsdatoen. Voxzogo skal **ikke** settes i kjøleskap etter å ha blitt oppbevart ved romtemperatur. **Noter** på esken **datoen** da du tok Voxzogo ut av kjøleskapet til oppbevaring ved romtemperatur.

Bruk Voxzogo så snart det er klargjort som en oppløsning. Uansett skal det gis innen 3 timer fra det er klargjort. Bruk ikke dette legemidlet hvis injeksjonsvæsken er uklar eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Voxzogo

- Virkestoff er vosoritid.
 - Hvert hetteglass med 0,4 mg pulver rekonstituert i en oppløsning på 0,5 ml væske tilsvarer en konsentrasjon på 0,8 mg/ml.
 - Hvert hetteglass med 0,56 mg pulver rekonstituert i en oppløsning på 0,7 ml væske tilsvarer en konsentrasjon på 0,8 mg/ml.
 - Hvert hetteglass med 1,2 mg pulver rekonstituert i en oppløsning på 0,6 ml væske tilsvarer en konsentrasjon på 2 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er sitronsyre (E 330), natriumsitrat (E 331), trehalosedihydrat, mannitol (E 421), metionin, polysorbat 80 (E 433).
- Væsken er vann til injeksjonsvæske.

Hvordan Voxzogo ser ut og innholdet i pakningen

Voxzogo pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning leveres som:

- et hvitt til gult pulver til injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass, og
- en klar og fargeløs væske (vann til injeksjonsvæske) for å løse opp pulveret.

Når pulveret har blitt løst opp i væsken, er oppløsningen en klar, fargeløs til gul væske.

Hver eske inneholder:

- 10 hetteglass med Voxzogo
- 10 ferdigfylte sprøyter med vann til injeksjonsvæske
- 10 enkeltnåler til engangsbruk
- 10 enkeltsprøyter til engangsbruk

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Bruksanvisning for sprøyter gradert i milliliter (ml)

Les denne bruksanvisningen før du bruker Voxzogo, og hver gang du får en ny forsyning. Det kan foreligge ny informasjon.

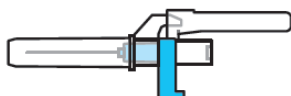
Medfølgende deler til injeksjon av Voxzogo (se figur A)

Figur A

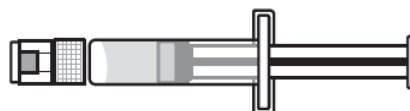
Hetteglass med Voxzogo



Væskesnål
(den blå tappen trekker nålen
tilbake)



Væskesprøyte
(inneholder injeksjonsvann for
rekonstituering av Voxzogo)



Injeksjonssprøyte



Snakk med lege eller helsepersonell hvis du er usikker på anbefalt dose eller hvordan du bruker væskesprøyten og injeksjonssprøyten.

Nødvendige deler som *ikke* følger med i esken (se figur B)

Spør apotek hvis du ikke har disse delene.

Figur B

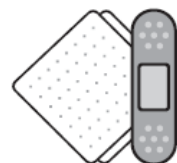
Spritservietter



Beholder for skarpe gjenstander

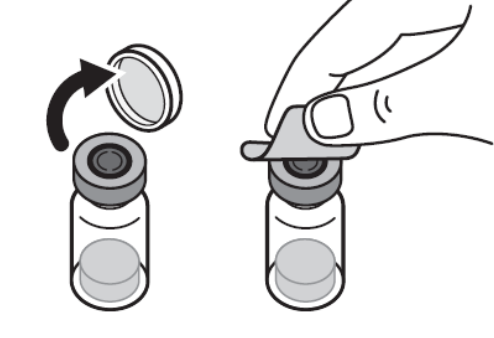
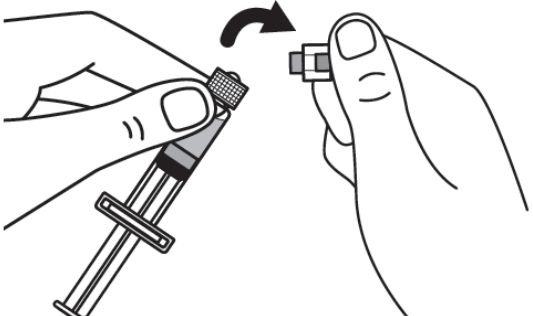
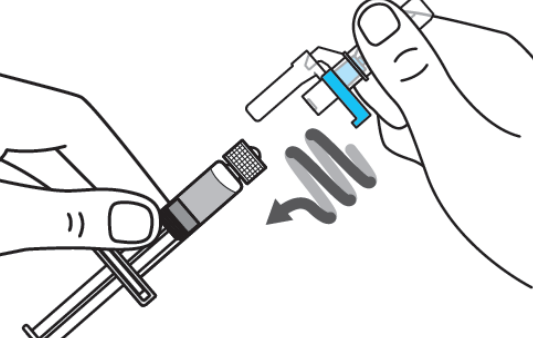
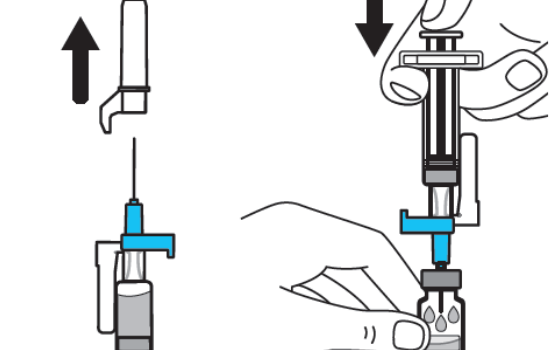


Gas eller bandasjer



FORBEREDELSE TIL INJEKSJON

Før du begynner, sørg for at du har en ren arbeidsoverflate, og at du har vasket hendene.

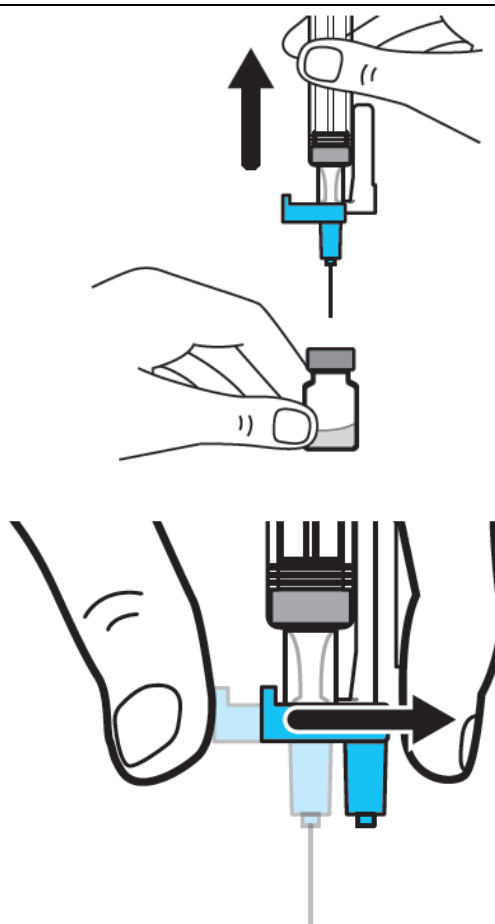
Trinn 1: Vipp av lokket på hetteglasset på en ren, tørr overflate, og tørk av toppen med en spritserviett. Ikke berør proppen i hetteglasset med fingrene etter at du har tørket av den med en spritserviett.	 The illustration shows two actions. On the left, a hand is shown removing a cap from a small glass ampoule. On the right, a hand is shown holding the ampoule and wiping the top surface with a small square swab.
Trinn 2: Bøy hetten forsiktig så den løsner fra væskesprøyten.	 The illustration shows a hand holding a syringe with an ampoule attached. The hand is bending the neck of the ampoule away from the syringe barrel, as indicated by a curved arrow.
Trinn 3: Skru væskenålen på væskesprøyten til den ikke lenger kan vrís.	 The illustration shows a hand holding a syringe and another hand holding a needle. The needle is being inserted into the back of the syringe barrel, as indicated by a curved arrow.
Trinn 4: Trekk nåleheten av, og stikk nålen inn i hetteglasset gjennom midten av proppen i hetteglasset. Trykk stempelet langsomt ned slik at all væsken injiseres. Vær forsiktig så du ikke trykker på den blå tappen før i trinn 5.	 The illustration shows two actions. On the left, a hand is shown pulling the needle away from the syringe. On the right, a hand is shown holding the syringe with the needle inserted into the ampoule. The plunger is being pushed down, as indicated by a downward arrow.

Trinn 5: Ta nålen ut av hetteglasset og trykk deretter på den blå tappen, slik at nålen trekkes tilbake. Kast nålen og sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander.

Se trinn 19 og «Slik kaster du Voxzogo».

Ikke bruk væskesprøyten til å gi injeksjonen.

⚠ VIKTIG: Pass på at du ikke berører nålespissen.



Trinn 6: Hetteglasset skal virvles forsiktig rundt til det hvite pulveret er helt oppløst og oppløsningen er klar av utseende.

Skal ikke ristes.

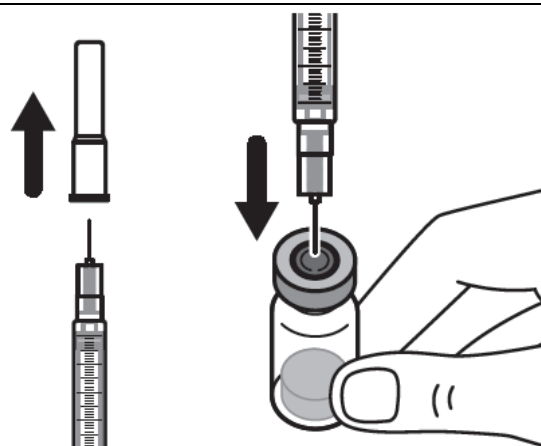
Sjekk at legemidlet er klart til gult, at det ikke er grumsete, og at det ikke inneholder partikler.



Trinn 7: Trekk nåleheten av injeksjonssprøyten, og stikk nålen inn i hetteglasset rett gjennom midten av proppen i hetteglasset.

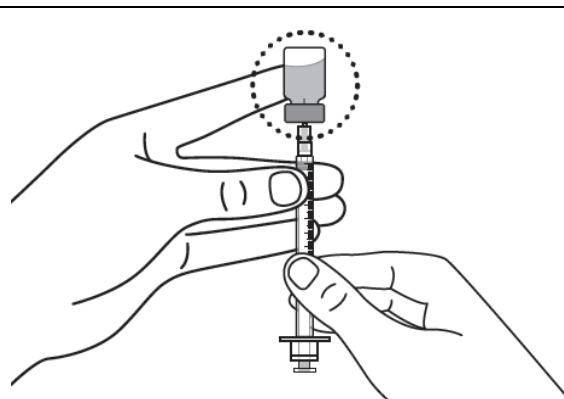
Pass på at du ikke bøyer nålen.

⚠ VIKTIG: Ikke sett hetten tilbake på nålen.



Trinn 8: Hold forsiktig hetteglasset og sprøyten, og snu hetteglasset opp ned med nålen fortsatt satt i. Hetteglasset skal være øverst.

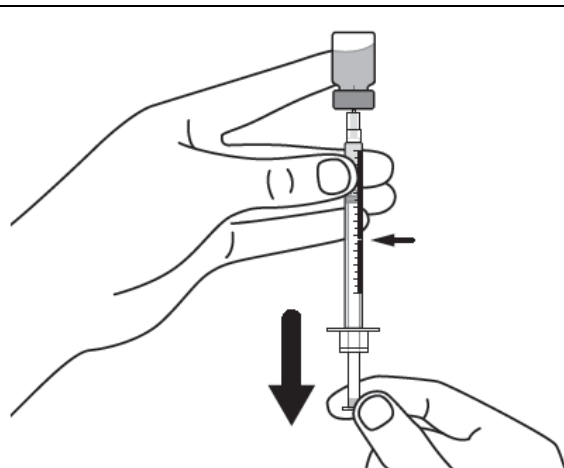
Pass på at du ikke bøyer nålen.



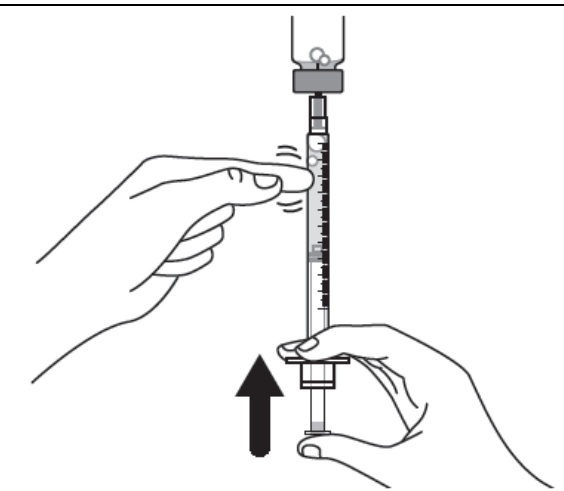
Trinn 9: Hold nålespissen i legemidlet, og trekk stempelet langsomt tilbake for å trekke opp foreskrevet dose i sprøyten.

Se reseptetiketten for hvor mye som skal trekkes opp.

⚠ VIKTIG: Trekk opp foreskrevet dose.



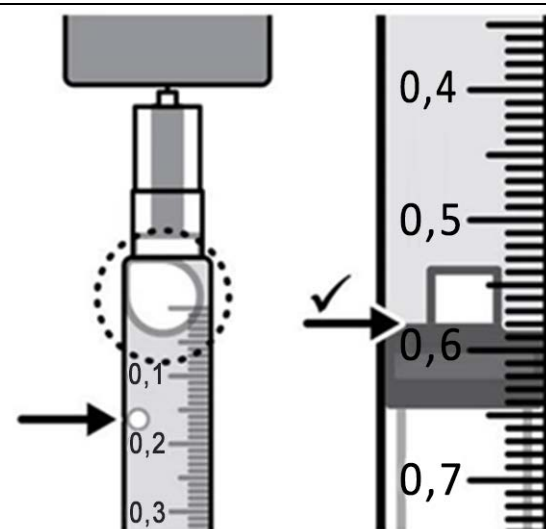
Trinn 10: Fjern store luftbobler i sprøyten ved å banke lett på sprøyten. Trykk deretter boblene **langsomt** tilbake i hetteglasset.



Trinn 11: Gjenta trinn 9 og 10 til du har riktig foreskrevet dose i sprøyten og ingen store luftbobler.

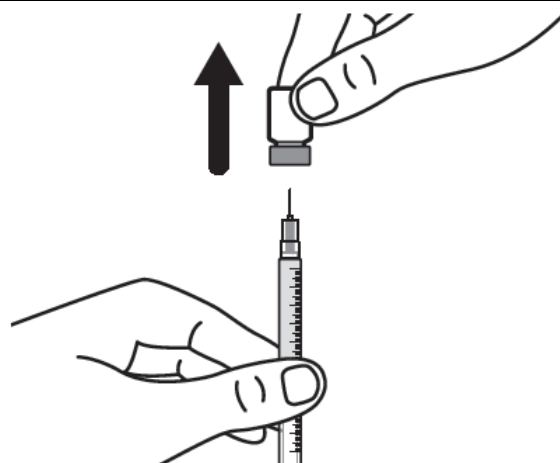
Sjekk at dosen i sprøyten svarer til foreskrevet dose. Mål fra bunnen av stempelet som vist.

⚠ VIKTIG: Fjern alle store luftbobler. 1 eller 2 små bobler er greit.



Trinn 12: Sjekk at du har foreskrevet dose i sprøyten, og fjern deretter hetteglasset og gjør klar til å gi dosen.

⚠ VIKTIG: Bekreft at mengden svarer til foreskrevet dose, før du fjerner hetteglasset.



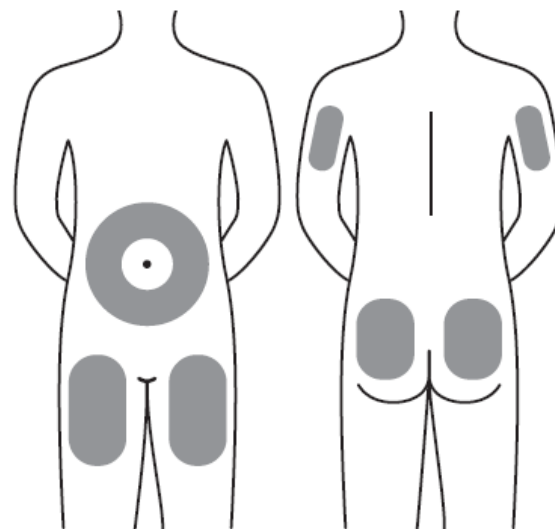
VALG OG KLARGJØRING AV INJEKSJONSSTED

Trinn 13: Voxzogo skal bare injiseres i fettlaget under huden (subkutan).

- Ikke injiser gjennom klær.
- Ikke injiser på samme sted to ganger på rad.
- Ikke injiser i hud som er sår, har blåmerker, er rød, hard eller har arr.

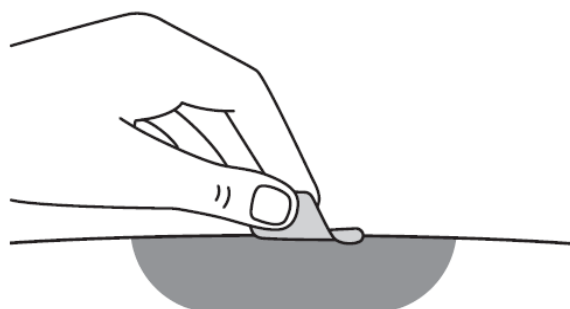
Følgende steder er anbefalt for injeksjon:

- **baksiden av overarmene**
- **lårene**
- **magen** (5 cm fra navlen)
- **setet**

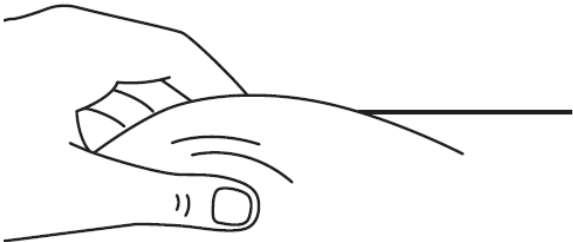
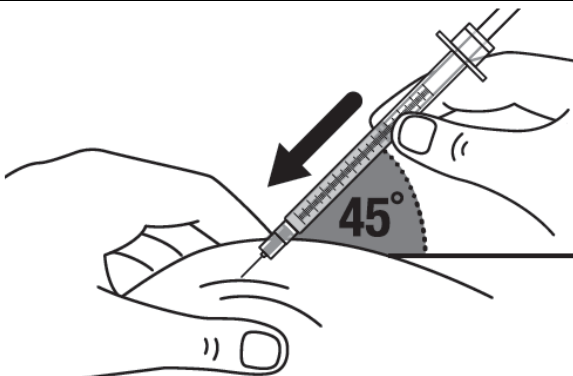
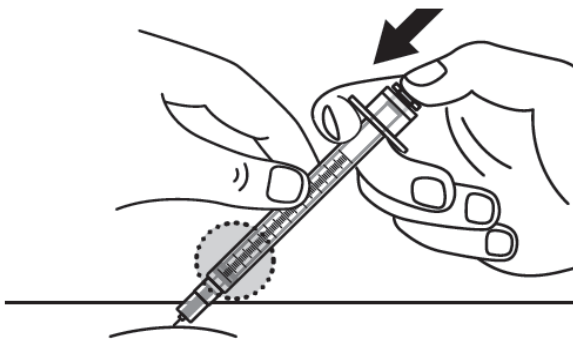
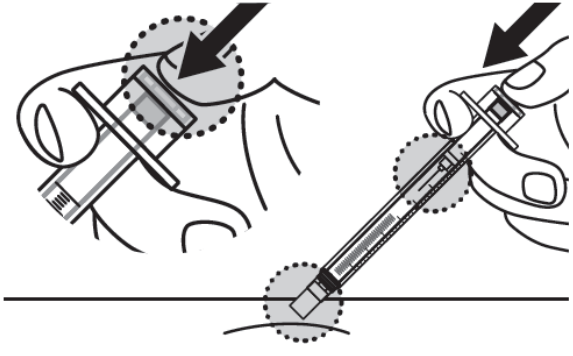


Trinn 14: Tørk av injeksjonsstedet med en spritserviett og la huden lufttørke.

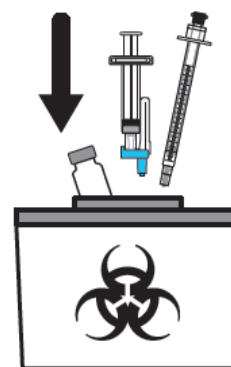
Ikke rør området igjen før injeksjonen.



GI INJEKSJONEN MED VOXZOGO

Trinn 15: Når du har tørket av injeksjonsstedet med en spritserviett, klyper du opp huden rundt det valgte injeksjonsstedet.	 A line drawing showing a hand pinching a piece of skin on an arm. The thumb and index finger are pulling the skin taut.
Trinn 16: Før nålen raskt helt inn i huden i en 45 graders vinkel.	 A line drawing showing a hand holding a syringe and inserting the needle into the pinched skin. A dashed line and an arrow indicate the 45-degree angle of insertion.
Trinn 17: Slipp den sammenklemte huden og trykk stampelet langsomt helt ned. Injiser hele dosen.	 A line drawing showing the hand releasing the skin and the other hand pressing the plunger of the syringe down. The needle is still in the skin.
Trinn 18: Fortsett å trykke på stampelet helt til nålen trekkes tilbake i sprøyten igjen.	 Two line drawings showing the final steps. The first shows the plunger being pushed further down. The second shows the hand pulling the syringe away, withdrawing the needle from the skin.

Trinn 19: Kast det brukte hetteglasset, sprøytene og nålene i en beholder for skarpe gjenstander. Se «Slik kaster du Voxzogo» for mer informasjon.



Etter injeksjonen med Voxzogo

- Undersøk injeksjonsstedet. Dersom det er en liten mengde blod på injeksjonsstedet, skal du forsiktig presse en gaskompress på det noen sekunder eller legge på bandasje.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet.
- Hold øye med tegn på lavt blodtrykk, f.eks. svimmelhet, tretthet eller kvalme. Hvis du får disse symptomene, må du kontakte legen eller helsepersonellet, legge deg på ryggen og legge puter under bena, så de heves.

Slik kaster du Voxzogo

Legg de brukte eller utløpte hetteglassene, nålene og sprøytene i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Hvis du ikke har en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:

- er laget av kraftig plast
- kan lukkes med et tetsittende, punkteringsfritt lokk, så det ikke kan trenge skarpe gjenstander gjennom
- står opprett og stabilt under bruk
- er helt tett
- er korrekt merket med advarsel om farlig avfall i beholderen

Når avfallsbeholderen for skarpe gjenstander er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for riktig avhending av avfallsbeholderen for skarpe gjenstander.

Legemidler, hetteglass, løse nåler og sprøyter skal ikke kastes sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Bruksanvisning for sprøyter gradert i enheter (E)

Les denne bruksanvisningen før du bruker Voxzogo, og hver gang du får en ny forsyning. Det kan foreligge ny informasjon.

Væskesnålene og administrasjonssprøytene som følger med i denne pakningen, er nye komponenter og merket med enheter («Units» (E)) for måling av anbefalt dose. Legen vil fortelle deg den anbefalte dosen som skal administreres basert på vekten din.

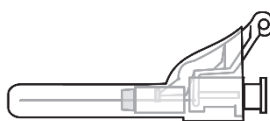
Medfølgende deler til injeksjon av Voxzogo (se figur A)

Figur A

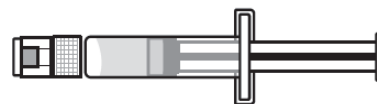
Hetteglass med Voxzogo



Væskesnål



Væskesprøyte
(inneholder injeksjonsvann for rekonstituering av Voxzogo)



Injeksjonssprøyte



Dosen kan gis med injeksjonssprøyten som vises i figur A. Målingene på denne sprøyten tilsvarer ml slik: 0,1 ml = 10 enheter (Units (E)).

Snakk med lege eller helsepersonell hvis du er usikker på anbefalt dose eller hvordan du bruker væskesprøyten og injeksjonssprøyten.

Nødvendige deler som *ikke* følger med i esken (se figur B)

Spør apotek hvis du ikke har disse delene.

Figur B

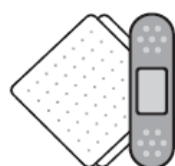
Spritservietter



Beholder for skarpe gjenstander

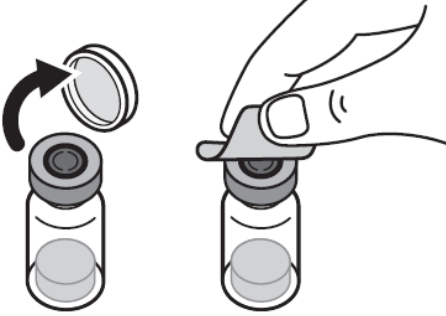
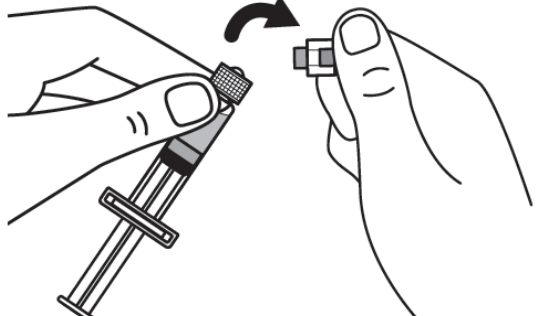
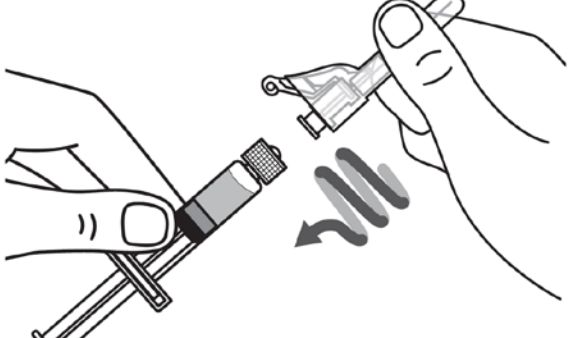
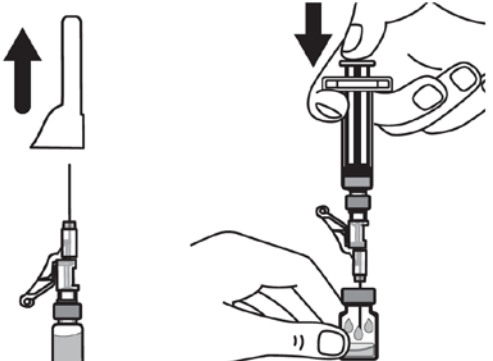


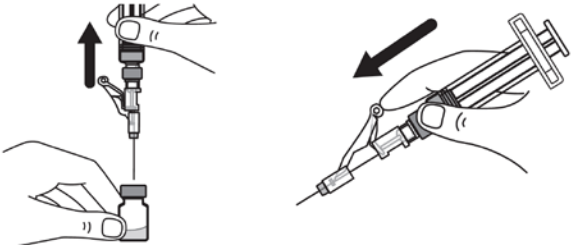
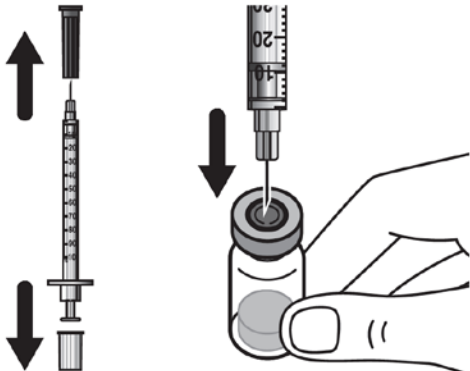
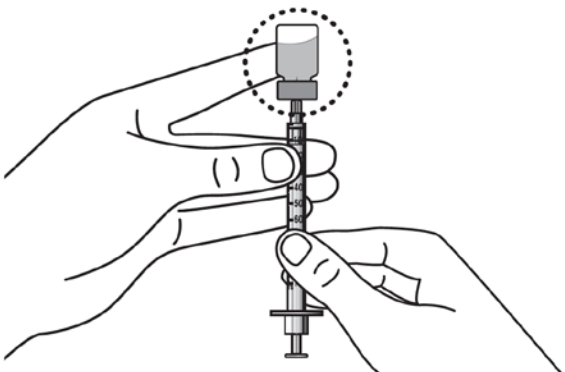
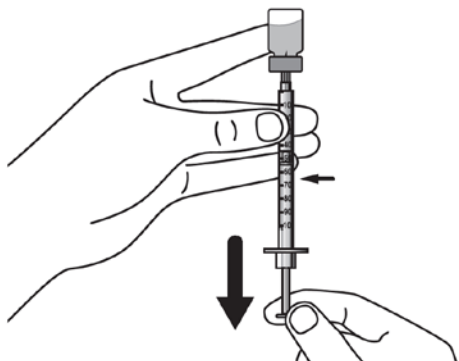
Gas eller bandasjer



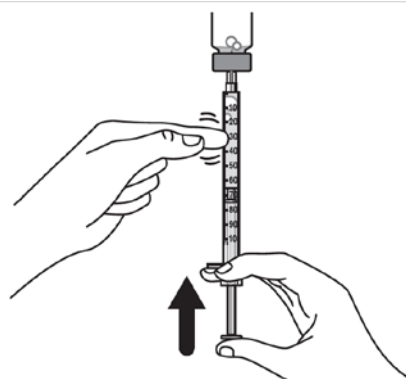
FORBEREDELSE TIL INJEKSJON

Før du begynner, sørg for at du har en ren arbeidsoverflate, og at du har vasket hendene.

Trinn 1: Vipp av lokket på hetteglasset på en ren, tørr overflate, og tørk av toppen med en spritserviett. Ikke berør proppen i hetteglasset med fingrene etter at du har tørket av den med en spritserviett.	
Trinn 2: Bøy hetten forsiktig så den løsner fra væskesprøyten.	
Trinn 3: Skru væskenålen på væskesprøyten til den ikke lenger kan vrís.	
Trinn 4: Trekk nålehetten av, og stikk nålen inn i hetteglasset gjennom midten av proppen i hetteglasset. Trykk stampelet langsomt ned slik at all væsken injiseres.	

Trinn 5: Ta nålen ut av hetteglasset. Kast nålen og sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander. Se trinn 18 og «Slik kaster du Voxzogo». Ikke bruk væskesprøyten til å gi injeksjonen. ⚠ VIKTIG: Pass på at du ikke berører nålespissen.	
Trinn 6: Hetteglasset skal virvles forsiktig rundt til det hvite pulveret er helt oppløst og oppløsningen er klar av utseende. Skal ikke ristes. Sjekk at legemidlet er klart til gult, at det ikke er grumsete, og at det ikke inneholder partikler.	
Trinn 7: Trekk nålehetten av injeksjonssprøyten, og stikk nålen inn i hetteglasset rett gjennom midten av proppen i hetteglasset. Pass på at du ikke bøyer nålen. ⚠ VIKTIG: Ikke sett hetten tilbake på nålen.	
Trinn 8: Hold forsiktig hetteglasset og sprøyten, og snu hetteglasset opp ned med nålen fortsatt satt i. Hetteglasset skal være øverst. Pass på at du ikke bøyer nålen.	
Trinn 9: Hold nålespissen i legemidlet, og trekk stempelet langsomt tilbake for å trekke opp foreskrevet dose i sprøyten. Se reseptetiketten for hvor mye som skal trekkes opp. ⚠ VIKTIG: Sjekk sprøyten som følger med i pakningen, og trekk opp foreskrevet dose.	

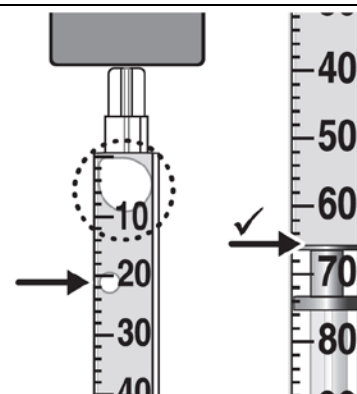
Trinn 10: Fjern store luftbobler i sprøyten ved å banke lett på sprøyten. Trykk deretter boblene **langsomt** tilbake i hetteglasset.



Trinn 11: Gjenta trinn 9 og 10 til du har riktig foreskrevet dose i sprøyten og ingen store luftbobler.

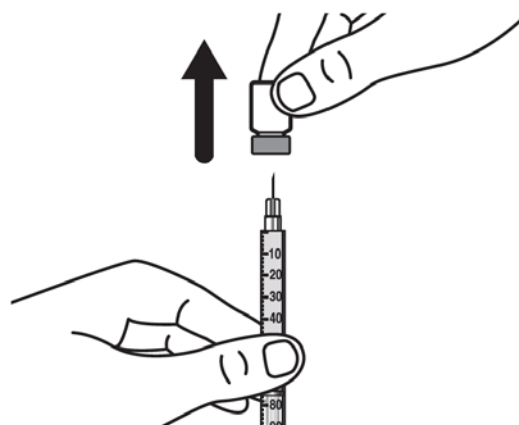
Sjekk at dosen i sprøyten svarer til foreskrevet dose. Mål fra bunnen av stempelet som vist.

⚠ VIKTIG: Fjern alle store luftbobler. 1 eller 2 små bobler er greit.



Trinn 12: Sjekk at du har foreskrevet dose i sprøyten, og fjern deretter hetteglasset og gjør klar til å gi dosen.

⚠ VIKTIG: Bekreft at mengden svarer til foreskrevet dose, før du fjerner hetteglasset.



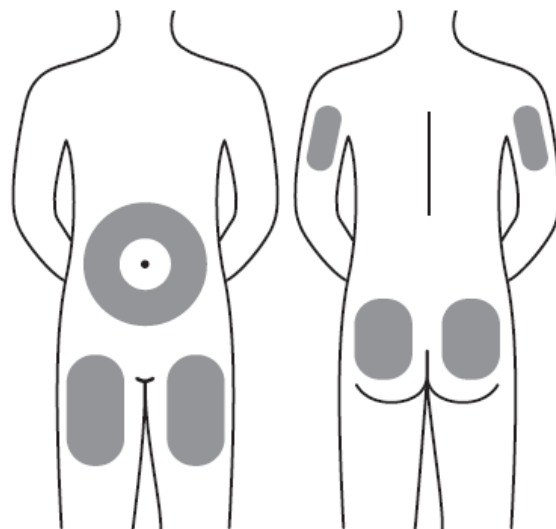
VALG OG KLARGJØRING AV INJEKSJONSSTED

Trinn 13: Voxzogo skal bare injiseres i fettlaget under huden (subkutan).

- Ikke injiser gjennom klær.
- Ikke injiser på samme sted to ganger på rad.
- Ikke injiser i hud som er sår, har blåmerker, er rød, hard eller har arr.

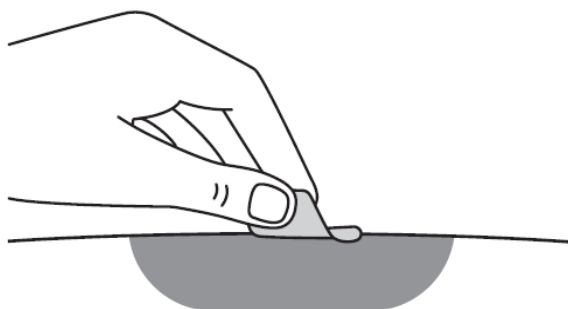
Følgende steder er anbefalt for injeksjon:

- **baksiden av overarmene**
- **lårene**
- **magen** (5 cm fra navlen)
- **setet**

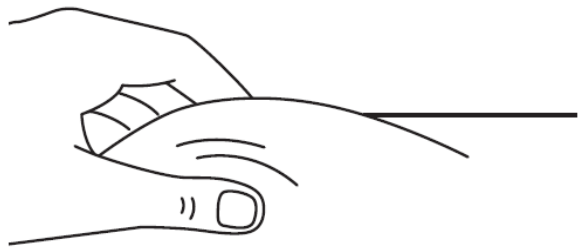
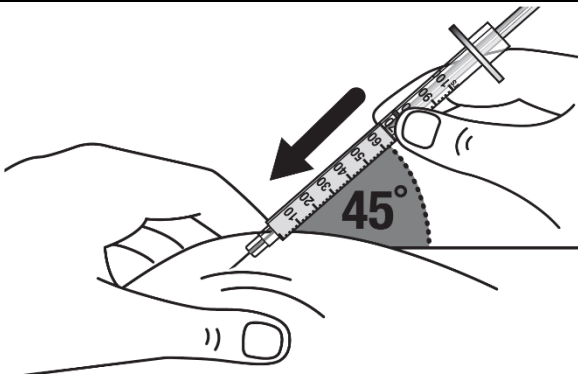
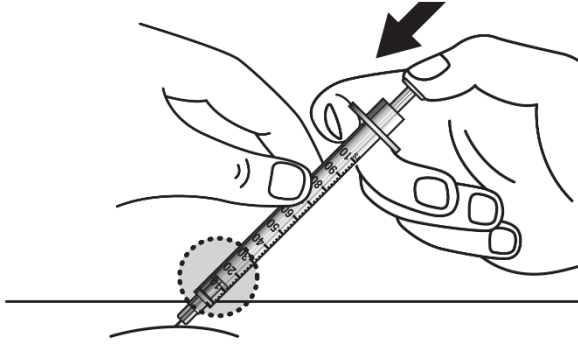
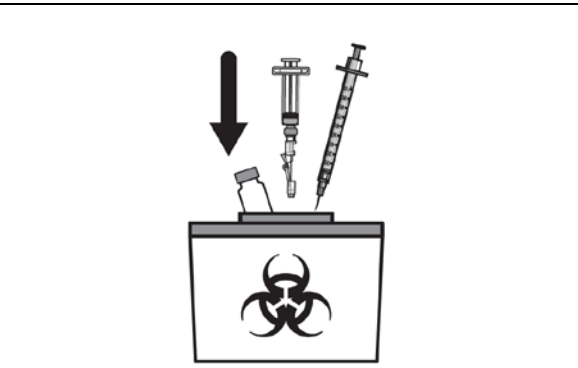


Trinn 14: Tørk av injeksjonsstedet med en spritserviett og la huden lufttørke.

Ikke rør området igjen før injeksjonen.



GI INJEKSJONEN MED VOXZOGO

Trinn 15: Når du har tørket av injeksjonsstedet med en spritserviett, klyper du opp huden rundt det valgte injeksjonsstedet.	
Trinn 16: Før nålen raskt helt inn i huden i en 45 graders vinkel.	
Trinn 17: Slipp den sammenklemte huden og trykk stempelet langsomt helt ned. Injiser hele dosen.	
Trinn 18: Kast det brukte hetteglasset, sprøytene og nålene i en beholder for skarpe gjenstander. Se «Slik kaster du Voxzogo» for mer informasjon.	

Etter injeksjonen med Voxzogo

- Undersøk injeksjonsstedet. Dersom det er en liten mengde blod på injeksjonsstedet, skal du forsiktig presse en gaskompress på det noen sekunder eller legge på bandasje.
- **Ikke** gni på injeksjonsstedet.
- Hold øye med tegn på lavt blodtrykk, f.eks. svimmelhet, tretthet eller kvalme. Hvis du får disse symptomene, må du kontakte legen eller helsepersonellet, legge deg på ryggen og legge puter under bena, så de heves.

Slik kaster du Voxzogo

Legg de brukte eller utløpte hetteglassene, nålene og sprøytene i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Hvis du ikke har en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:

- er laget av kraftig plast
- kan lukkes med et tettsittende, punkteringsfritt lokk, så det ikke kan trenge skarpe gjenstander gjennom
- står opprett og stabilt under bruk
- er helt tett
- er korrekt merket med advarsel om farlig avfall i beholderen

Når avfallsbeholderen for skarpe gjenstander er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for riktig avhending av avfallsbeholderen for skarpe gjenstander.

Legemidler, hetteglass, løse nåler og sprøyter skal ikke kastes sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.