

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voxzogo 0,4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Voxzogo 0,56 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Voxzogo 1,2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Voxzogo 0,4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka proszku zawiera 0,4 mg wosorytydu*.
Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 0,4 mg wosorytydu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka proszku zawiera 0,56 mg wosorytydu*.
Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 0,56 mg wosorytydu w 0,7 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka proszku zawiera 1,2 mg wosorytydu*.
Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 1,2 mg wosorytydu w 0,6 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 2 mg/ml.

*wyprodukowano techniką rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma barwę białą do żółtej, a rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Voxzogo jest wskazany do leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku 4 miesięcy lub starszych, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą wosorytydu powinno być rozpoczęte i kierowane przez lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do leczenia zaburzeń wzrostu lub dysplazji kości.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Voxzogo jest podawany jako codzienny podskórny zastrzyk. Objętość podawanego wosorytydu w zalecanej dawce zależy od masy ciała pacjenta (wynosi w przybliżeniu 15-30 µg/kg, gdzie większa dawka jest podawana najmniejszym dzieciom), patrz Tabela 1.

Dawkę można podać przy użyciu strzykawek skalowanych w ml lub strzykawek skalowanych w jednostkach (U) (patrz Tabela 1). Pomiary w przypadku strzykawek skalowanych w jednostkach (U) są równoważne ml w następujący sposób: 0,1 ml = 10 jednostek. Z powodów praktycznych oraz w celu uwzględniania zmian farmakokinetycznych związanych z masą ciała (patrz punkt 5.2) zaleca się następujące dawkowanie.

Tabela 1: Objętość pojedynczej dawki według masy ciała w ml i jednostkach (U)

Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Wosorytyd 0,4 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,5 ml stężenie: 0,8 mg/ml		Wosorytyd 0,56 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,7 ml stężenie: 0,8 mg/ml		Wosorytyd 1,2 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,6 ml stężenie: 2 mg/ml	
	Dobowa objętość wstrzyknięcia						
		ml	Jednostki	ml	Jednostki	ml	Jednostki
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

Czas trwania leczenia

Leczenia tym produktem leczniczym należy zaprzestać po potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu < 1,5 cm/rok i zamknięcie nasad kości długich.

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki wosorytydu można ją podać w ciągu 12 godzin. Jeżeli od pierwotnego terminu podania dawki minęło ponad 12 godzin, pominiętej dawki NIE należy podawać.

Pacjentom/opiekunom należy zalecić kontynuowanie podawania następnej zaplanowanej dawki kolejnego dnia.

Monitorowanie wzrostu

Pacjentów należy monitorować i oceniać regularnie co 3–6 miesięcy w celu kontroli masy ciała i rozwoju fizycznego. Dawkę należy dostosować odpowiednio do masy ciała pacjenta (patrz Tabela 1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wosorytydu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Voxzogo u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Voxzogo jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego podania podskórnego. Ten produkt leczniczy musi być podany w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

Przed wstrzyknięciem członek fachowego personelu medycznego powinien:

- przeszkolić opiekunów w zakresie przygotowywania i podskórnego wstrzykiwania tego produktu leczniczego;
- przeszkolić opiekunów i pacjentów w zakresie rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych obniżonego ciśnienia tętniczego krwi;
- poinformować opiekunów i pacjentów, co robić w razie objawowego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Pacjentów i opiekunów należy poinstruować, aby zmieniali miejsca podania wstrzyknięć podskórnych. Zalecane miejsca wstrzyknięć na ciele obejmują stronę przednią w środkowej części uda, podbrzusze, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka, górną część pośladków lub tylną część ramion. To samo miejsce wstrzyknięć nie powinno być stosowane przez dwa kolejne dni. Produktu leczniczego Voxzogo nie należy wstrzykiwać do miejsc, które są zaczerwienione, obrzęknięte lub tkliwe.

Pacjenci w momencie wstrzyknięcia powinni być dobrze nawodnieni. Zaleca się, aby pacjenci zjedli lekką przekąskę i wypili odpowiednią ilość płynu (np. wody, mleka, soku itp.) około 30 minut przed wstrzyknięciem. Ograniczy to objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnego obniżenia **ciśnienia** tętniczego krwi (zawroty głowy, zmęczenie i (lub) nudności) (patrz punkt 4.4, Skutki ciśnienia tętniczego krwi).

W miarę możliwości niniejszy produkt leczniczy powinien być wstrzykiwany każdego dnia w przybliżeniu o tej samej porze.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Skutki ciśnienia tętniczego krwi

Pacjenci z istotną chorobą kardiologiczną lub naczyniową oraz pacjenci przyjmujący przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych przed wprowadzeniem do obrotu.

Aby zmniejszyć ryzyko potencjalnego spadku ciśnienia tętniczego krwi i powiązanych objawów (zawroty głowy, zmęczenie i (lub) nudności), pacjenci w momencie wstrzyknięcia powinni być dobrze nawodnieni (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę objętości, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeprowadzono badania *in vitro* inhibicji oraz indukcji cytochromu P450 (CYP), a także badania *in vitro* inhibicji transporterów. Wyniki sugerowały, że wosorytyd prawdopodobnie nie powoduje wywoływanych przez CYP lub transportery interakcji międzylekowych, gdy produkt leczniczy jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi.

Nie przeprowadzono innych badań dotyczących interakcji. Ponieważ jest to rekombinowane białko ludzkie, wosorytyd prawdopodobnie nie wchodzi w interakcje z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania wosorytydu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania wosorytydu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie wosorytydu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Wosorytydu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano zaburzeń płodności u mężczyzn lub kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Voxzogo wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy rowerem i obsługiwanie maszyn. Wosorytyd może powodować przejściowe spadki ciśnienia krwi, zwykle o łagodnym przebiegu, ale jako działania niepożądane związane z produktem leczniczym Voxzogo zgłaszano omdlenie, stan przedomdleniowy i zawroty głowy, jak również inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zmniejszonego ciśnienia tętniczego krwi. Należy rozważyć odpowiedź pacjenta na leczenie i w razie potrzeby zalecić, aby nie prowadzić pojazdów, nie jeździć rowerem, ani nie obsługiwać maszyn przez co najmniej 60 minut po wstrzyknięciu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane na wosorytyd to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (85%), wymioty (27%) i obniżone ciśnienie tętnicze krwi (13%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych wosorytydem.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według częstości. Częstości są definiowane jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Voxzogo

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie	
		Stan przedomdleniowy	
		Zawroty głowy	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze ^a		
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadmierne owłosienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^b	Zmęczenie	
Badania diagnostyczne	Podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej		

^a. Niedociśnienie tętnicze obejmuje zarówno bezobjawowe, jak i objawowe reakcje niepożądane.

^b. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują preferowane pojęcia; rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie tętnicze

W badaniu 111-301 achondroplazji pacjentów w wieku ≥ 5 lat, 13% pacjentów leczonych wosorytydem w porównaniu do 5% pacjentów przyjmujących placebo doświadczyło zdarzenia obniżonego ciśnienia tętniczego krwi, które były przemijające i ustępowały bez interwencji. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia od wstrzyknięcia wynosiła 31 (od 18 do 120) minut i ustępowało po 31 (od 5 do 90) minutach. Zgłoszone zdarzenia niepożądane zidentyfikowano głównie w okresach częstego monitorowania objawów czynności życiowych podczas wizyt klinicznych po podaniu dawki w 52-tygodniowym okresie leczenia. 2% pacjentów miało objawowy epizod zawrotów głowy i wymiotów.

W badaniu 111-206 zdarzenia obniżonego ciśnienia krwi wystąpiły u 2 pacjentów (5%) w wieku < 5 lat leczonych wosorytydem w porównaniu do 2 pacjentów (6%) przyjmujących placebo. U pacjentów w wieku od > 2 lat do < 5 lat zdarzenia obniżonego ciśnienia krwi zgłoszono u 1 pacjenta (5%) leczonego wosorytydem w porównaniu do 1 pacjenta (6%) przyjmującego placebo. U pacjentów w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat zdarzenia obniżonego ciśnienia krwi wystąpiły u 0 pacjentów leczonych wosorytydem w porównaniu do 1 pacjenta (13%) przyjmującego placebo. U pacjentów w wieku < 6 miesięcy zdarzenia obniżonego ciśnienia krwi wystąpiły u 1 pacjenta (8%) leczonego wosorytydem w porównaniu do 0 pacjentów przyjmujących placebo. Wszystkie zdarzenia były przemijające, ustępowały bez interwencji oraz nie ograniczały leczenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W 111-301 achondroplazji pacjentów w wieku ≥ 5 lat, reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 85% pacjentów leczonych wosorytydem w porównaniu do 82% pacjentów przyjmujących placebo. Mediana zgłoszeń pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy, którzy doświadczyli reakcji w miejscu wstrzyknięcia, wynosiła 76 zdarzeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, u których wyniosła 7,5 zdarzenia w okresie 52 tygodni. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia (występującymi u co najmniej 10% pacjentów leczonych wosorytydem) były reakcja w miejscu wstrzyknięcia (73%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (68%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (38%) oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia (13%). Stopień ciężkości wszystkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniósł 1 (łagodne), z wyjątkiem 5 zdarzeń u dwóch pacjentów, u których wyniósł 2 (umiarkowane). Zgłoszone reakcje stopnia 2. obejmowały: dwóch pacjentów, którzy zgłosili dwa zdarzenia pokrzywki w miejscu wstrzyknięcia i jedno zdarzenie pęcherzyków w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu 111-206 pacjentów w wieku < 5 lat reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane u 86% pacjentów leczonych wosorytydem w porównaniu do 53% pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów otrzymujących wosorytyd, którzy doświadczyli reakcji w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono medianę 224 zdarzeń w porównaniu do mediany 114 zdarzeń u pacjentów otrzymujących placebo w okresie 52 tygodni, z których wszystkie były stopnia I (łagodne) ciężkości. U pacjentów w wieku od > 2 lat do < 5 lat reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 84% pacjentów leczonych wosorytydem w porównaniu do 44% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat zdarzenia reakcji w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 83% pacjentów leczonych wosorytydem w porównaniu do 50% pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów w wieku < 6 miesięcy reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 92% pacjentów leczonych wosorytydem w porównaniu do 75% pacjentów przyjmujących placebo.

We wszystkich grupach wiekowych reakcje w miejscu wstrzyknięcia były przemijające i nie ograniczały leczenia.

Immunogenność

Spośród 131 pacjentów w wieku co najmniej 5 lat z achondroplazją, którzy byli leczeni wosorytydem w dawce $15 \mu\text{g/kg/dobę}$ i mogli być ocenieni pod kątem obecności przeciwciał przeciwleukowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) przez okres do 240 tygodni, ADA wykryto u 35% pacjentów.

Najwcześniejszym momentem wystąpienia ADA był dzień 85. Wszyscy pacjenci dodatni pod względem ADA mieli wynik ujemny pod względem przeciwciał neutralizujących wosorytyd. Nie ma korelacji między liczbą, czasem trwania lub ciężkością działań niepożądanych nadwrażliwości lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz wynikiem dodatnim ADA lub średnim mianem ADA. Nie było związku między wynikiem dodatnim ADA lub średnim mianem ADA i zmianą w stosunku do wartości bazowej rocznej szybkości wzrostu (ang. annual growth velocity, AGV) lub wskaźnik Z wzrostu w miesiącu 12. Nie było wpływu wykrytych w surowicy ADA na pomiar farmakokinetyki wosorytydu w osoczu.

W przypadku pacjentów poniżej 5 lat 19% (8/43) pacjentów leczonych wosorytydem było dodatnich pod względem ADA i wszyscy pacjenci leczeni placebo byli ujemni pod względem ADA.

Najwcześniejszym momentem wystąpienia ADA był tydzień 26. Wszyscy pacjenci dodatni pod względem ADA mieli we wszystkich punktach czasowych ujemne wyniki przeciwciał przeciwleukowych (NAb). Wystąpienie ADA nie miało wpływu na bezpieczeństwo stosowania, skuteczność ani farmakokinetykę wosorytydu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych badano dawki wosorytydu do 30 µg/kg/dobę. Dwóch pacjentów otrzymywało do 3 razy zalecaną dawkę dobową 15 µg/kg/dobę przez okres do 5 tygodni. Nie zaobserwowano objawów przedmiotowych, podmiotowych, ani działań niepożądanych związanych z dawką wyższą niż zamierzona.

Jeżeli pacjent przyjmie dawką większą niż należy, powinien skontaktować się z fachowym personelem opieki zdrowotnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX07

Mechanizm działania

Wosorytyd to zmodyfikowany peptyd natriuretyczny typu C (ang. type C natriuretic peptide, CNP). U pacjentów z achondroplazją wewnątrzchrząstkowy wzrost kości jest regulowany negatywnie z powodu mutacji nabycia funkcji receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor receptor 3, *FGFR3*). Wiązanie wosorytydu do receptora typu B peptydów natriuretycznych (ang. natriuretic peptide receptor-B, NPR-B) antagonizuje przekazywanie dalej sygnałów *FGFR3*, hamując regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym kinazy 1 i 2 (ERK1/2) szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinase, MAPK) na poziomie specyficznej kinazy serynowo-treoninowej RAF-1. W wyniku tego wosorytyd, podobnie jak CNP, działa jako regulator pozytywny wewnątrzchrząstkowego wzrostu kości, ponieważ ułatwia proliferację i różnicowanie chondrocytów.

Działanie farmakodynamiczne

Podczas leczenia wosorytydem obserwowano zależne od ekspozycji (AUC i C_{max}) wzrosty stężeń cyklicznego monofosforanu guanozyny (ang. cyclic guanosine monophosphate, cGMP, biomarker aktywności NPR-B) w moczu oraz markera typu X kolagenu (ang. collagen type X marker, CXM, biomarker kostnienia wewnątrzchrząstkowego) w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych. Wzrost stężeń cGMP w moczu w porównaniu z wartościami wyjściowymi przed podaniem dawki następują w ciągu pierwszych czterech godzin po podaniu dawki. Mediana stężeń CXM w surowicy wzrosła w stosunku do wartości wyjściowej do dnia 29 codziennego podawania niniejszego produktu leczniczego. Efekt ten utrzymywał się po 24 miesiącach leczenia.

Aktywność wosorytydu zmierzona za pomocą cGMP w moczu była bliska wysycenia, natomiast maksymalne zwiększenie aktywności chrząstki wzrostowej wskazane przez CXM osiągnięto przy dawce wynoszącej 15 µg/kg masy ciała, podawanej podskórnie raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wosorytydu u pacjentów z achondroplazją z potwierdzoną mutacją *FGFR3* oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 52-tygodniowym badaniu (badanie 111-301 achondroplazji). W badaniu 111-301 achondroplazji pacjentów poddano randomizacji do grupy otrzymującej wosorytyd (n=60) lub placebo (n=61), i podawano podskórnie raz na dobę dawkę wosorytydu wynoszącą 15 µg/kg. Przed randomizacją wszyscy pacjenci zostali włączeni do badania obserwacyjnego (badanie 111-901 achondroplazji) dla dzieci i młodzieży z achondroplazją, trwającego co najmniej 6 miesięcy, w trakcie którego przeprowadzano początkowe pomiary wzrostu na stojąco i inne oceny wzrostu przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, którzy przeszli zabieg chirurgiczny wydłużania kończyn

w poprzednich 18 miesiącach lub w przypadku których zaplanowano przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego wydłużania kończyn w okresie badania, zostali wyłączeni. Badanie obejmowało 52-tygodniowy okres leczenia kontrolowanego placebo, a następnie leczenie otwarte w ramach przedłużenia badania, kiedy wszyscy pacjenci otrzymywali wosorytyd. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej parametru AVG w tygodniu 52 w porównaniu do placebo.

Pacjenci z achondroplazją byli również leczeni wosorytydem w dawce 15 µg/kg/dobę w otwartym badaniu ze zwiększaniem dawki oraz w jego długoterminowym przedłużeniu (badanie 111-205 achondroplazji). Zebrano dane z badań obserwacyjnych pacjentów w celu scharakteryzowania przebiegu achondroplazji. Do oceny wpływu na wzrost po maksymalnie 5 latach leczenia wosorytydem przyjęto historyczne dane kontrolne w postaci danych dotyczących wzrostu pacjentów nieleczonych z achondroplazją, których wiek mieścił się w tym samym zakresie wiekowym, co w badaniach klinicznych.

Dane demograficzne pacjentów oraz charakterystykę początkową przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów w badaniu 111-301 achondroplazji oraz badaniu 111-205 achondroplazji.

Parametr	Badanie 111-301 achondroplazji		Badanie 111-205 achondroplazji ^b
	Placebo (n=61)	15 µg/kg/dobę Voxzogo (n=60)	15 µg/kg/dobę Voxzogo (n=10)
Wiek w dniu 1 (lata)			
Wartość średnia (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
Wiek w dniu 1, n (%) ^a			
≥ 5 do < 8 lat	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 do < 11 lat	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 do < 15 lat	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Stadium b Tannera, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Płeć, n (%) ^a			
Mężczyźni	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Kobiety	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Masa ciała (kg)			
Wartość średnia (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, odchylenie standardowe.

^a Wartości procentowe obliczono, wykorzystując całkowitą liczbę pacjentów w populacji objętej analizą (n dla każdej grupy leczenia) w mianowniku

^b Analiza 10 spośród 35 pacjentów, którzy otrzymali jedynie 15 µg/kg/dobę w otwartym badaniu ze zwiększaniem dawki kontynuowanym w długoterminowym przedłużeniu badania 111-205 achondroplazji

W badaniu 111-301 achondroplazji poprawy wartości AGV oraz wskaźnika Z wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowych obserwowano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Voxzogo 15 µg/kg/dobę w porównaniu z placebo. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Wyniki badania klinicznego kontrolowanego placebo

	Placebo (N=61)			Voxzogo 15 µg/kg na dobę (N=60 ^c)			Voxzogo w porównaniu z placebo
	Wartość wyjściowa	Tydzień 52	Zmiana	Wartość wyjściowa	Tydzień 52	Zmiana	Średnia zmian oszacowana metodą LS (95% CI)
Roczna szybkość wzrostu (cm/rok)							
Średnia ± 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
Wskaźnik Z wzrostu							
Średnia ± 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, roczna szybkość wzrostu; 95% CI, 95% przedział ufności; LS, najmniejszych kwadratów; SD, odchylenie standardowe.

^a Różnica wynosi 15 µg/kg Voxzogo minus placebo.

^b Dwustronna wartość p.

^c Dwóch pacjentów w grupie Voxzogo wycofało się z badania przed tygodniem 52. Wartości dla tych 2 pacjentów przypisano do analizy.

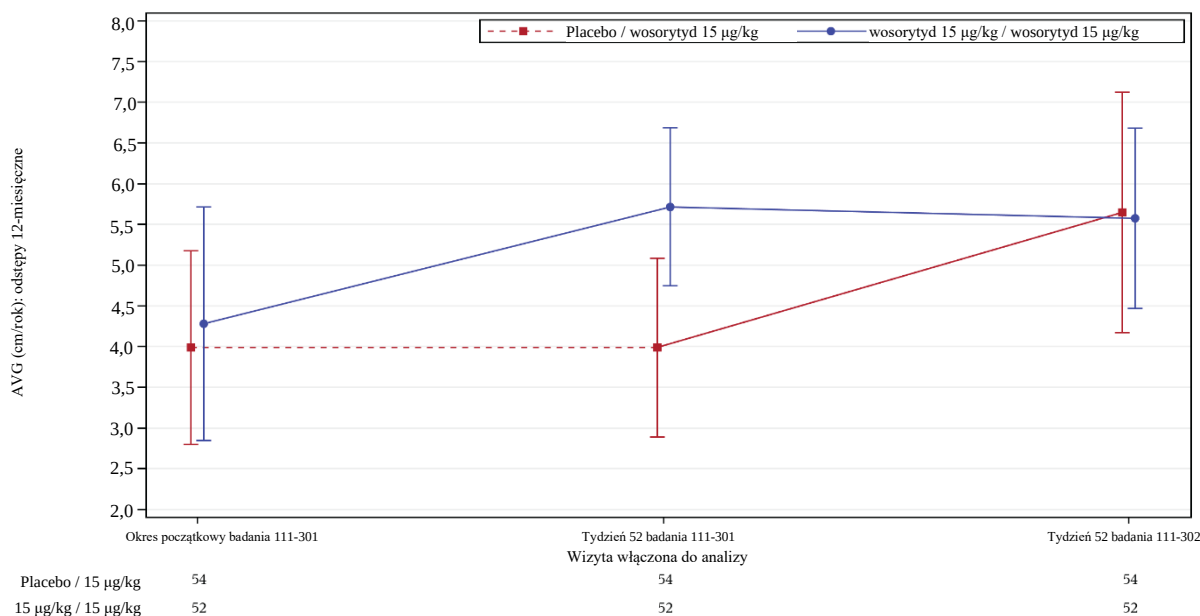
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów z modelu ANCOVA (analiza kowariancji) skorygowana o różnice wyjściowe między dwiema grupami, analiza kowariancji.

Poprawa pod względem wartości AGV na korzyść produktu leczniczego Voxzogo była spójna we wszystkich wstępnie zdefiniowanych, analizowanych grupach, w tym według płci, wieku, stadium Tannera, początkowego wskaźnika Z wzrostu i początkowej wartości AGV. W podgrupie chłopców w stadium Tannera > I punktowa zmiana oszacowania skuteczności leczenia była na korzyść wosorytydu, jednak w tej podgrupie było jedynie 8 uczestników (odpowiednio 3 i 5 uczestników w grupie wosorytydu i placebo).

Obserwowane zwiększenie wzrostu występowało proporcjonalnie zarówno w obrębie kręgosłupa, jak i kończyn dolnych. Nie było różnic gęstości mineralnej kości po leczeniu produktem leczniczym Voxzogo w porównaniu do placebo. W trakcie leczenia tym produktem leczniczym średni wzrost wieku kostnego był porównywalny ze średnim zwiększeniem wieku chronologicznego, wskazując na brak przyspieszenia dojrzewania kości.

Rysunek 1 przedstawia wpływ produktu leczniczego Voxzogo w okresie dwóch lat w grupie leczenia produktem leczniczym Voxzogo jak również wpływ w grupie kontrolnej placebo po otrzymywaniu codziennego podskórnego zastrzyku produktu leczniczego Voxzogo przez 52 tygodnie w otwartym przedłużeniu badania. Poprawa wartości AVG utrzymywała się w trakcie kontynuowanej terapii produktem leczniczym Voxzogo bez dowodów szybko rozwijającej się tolerancji leku.

Rysunek 1: Średnia ($\pm$ SD) 12-miesięczny odstęp wartości AVG w czasie



Rysunek obejmuje wszystkich uczestników włączonych do badania podstawowego, którzy mieli dokonany pomiar wzrostu w tygodniu 52 w przedłużeniu badania. Linia ciągłą zaznaczono leczenie wosorytydem w dawce 15 µg/kg, a linią przerywaną grupę placebo. Wartość wyjściowa jest definiowana jako ostatni pomiar przed pierwszą dawką czynnego leku badanego (tj. wosorytydu) lub placebo w badaniu 111-301.

12-miesięczną wartość AGV po wizytach początkowych uzyskano z poprzednich 12 miesięcy. Na przykład wartość AGV rejestrowana co 12 miesięcy w tygodniu 52 badania 111-302 = [(wzrost na wizycie w tygodniu 52 badania 111-302 – wzrost na wizycie w tygodniu 52 badania 111-301)/(data wizyty w tygodniu 52 badania 111-302 – data wizyty w tygodniu 52 badania 111-301)] x 365,25.

Otwarte przedłużenie badania

W długoterminowym przedłużeniu badania (badanie 111-205 achondroplazji) 10 pacjentów leczono produktem leczniczym Voxzogo w dawce 15 µg/kg/dobę ciągle przez maksymalnie 5 lat. Średnia (SD) poprawa pod względem wartości AGV w porównaniu z wartością początkową po 60 miesiącach wynosiła 1,34 (1,31) cm/rok.

Zwiększenie wzrostu po 5 latach leczenia 15 µg/kg/dobę produktu leczniczego Voxzogo była porównywalna z dopasowaną pod względem wieku i płci historyczną grupą kontrolą. 5-letnia przekrojowa analiza porównawcza skorygowana o różnicę początkowego wzrostu wykazała istotną statystycznie średnią różnicę (95% CI) wzrostu na korzyść produktu leczniczego Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; p=0,0002) w porównaniu z nieleczonymi pacjentami z achondroplazją.

Dzieci i młodzież w wieku < 5 lat

Łącznie 75 pacjentów w wieku od 4,4 miesiąca do 59,8 miesiąca w dniu 1. dawkowania włączono do randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, 52-tygodniowego badania. Podczas badania obserwacyjnego zebrano dane początkowe dotyczące wzrostu z co najmniej 6 miesięcy w przypadku pacjentów w wieku co najmniej 6 miesięcy w momencie randomizacji oraz z co najmniej 3 miesięcy w przypadku pacjentów w wieku poniżej 6 miesięcy w momencie randomizacji. Łącznie zrandomizowano 64 pacjentów do otrzymywania leczenia wosorytydem lub placebo i 11 pacjentów otrzymywało leczenie otwarte. Po 52 tygodniach pacjenci leczeni wosorytydem mieli poprawę wskaźnika Z wzrostu o +0,30 SDS (95% CI 0,07; 0,54) w porównaniu do placebo.

Dziewięcioro dzieci w wieku od > 24 do < 60 miesięcy leczono wosorytydem przez 3 lata i wykazały one poprawę wskaźnika Z wzrostu o +1,22 SDS (95% CI 0,78; 1,66) i różnicę średniej metodą LS wzrostu równą 5,73 cm (95% CI 3,54; 7,93) porównywalna z dopasowaną pod względem wieku i płci c dopasowaną pod względem wieku i płci historyczną grupą kontrolą nieleczonych pacjentów z achondroplazją.

Jedenaścioro dzieci w wieku od > 6 do < 24 miesięcy leczono wosorytydem przez 2 lata i wykazały one poprawę wskaźnika Z wzrostu o +0,79 SDS (95% CI 0,29;1,28) i różnicę średniej metodą LS wzrostu równą 2,69 cm (95% CI 1,00; 4,38) w porównaniu z dopasowaną pod względem wieku i płci historyczną grupą kontrolną nieleczonych pacjentów z achondroplazją.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wosorytyd to zmodyfikowany rekombinowany ludzki peptyd CNP. 39-aminokwasowy analog peptydu zawiera 37 C-końcowych aminokwasów ludzkiej sekwencji CNP53 oraz dodatkowe 2 aminokwasy (Pro Gly) zapewniające odporność na rozkład przez obojętną endopeptydazę (ang. neutral endopeptidase, NEP), dając dłuższy okres półtrwania w porównaniu z endogennym CNP.

Narażenia farmakokinetyczne na wosorytyd była oceniana łącznie u 58 pacjentów w wieku od 5 do 18 lat z achondroplazją, którzy otrzymywali podskórne zastrzyki wosorytydu w dawce 15 µg/kg raz na dobę przez 52 tygodnie. Narażenia farmakokinetyczne u 15 pacjentów w wieku od 2 do < 5 lat było porównywalne ze starszymi dziećmi.

U 8 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat otrzymujących 30 µg/kg raz na dobę narażenie farmakokinetyczne na wosorytyd było od 65 do 70% wyższe niż u starszych dzieci (> 2 lat) otrzymujących 15 µg/kg raz na dobę. U 9 pacjentów w wieku < 6 miesięcy otrzymujących 30 µg/kg raz na dobę narażenie farmakokinetyczne na wosorytyd było od 57 do 10% wyższe niż u starszych dzieci (> 2 lat) otrzymujących 15 µg/kg raz na dobę.

Wchłanianie

Mediana czasu wchłaniania wosorytydu T_{max} wynosiła 15 minut. Średnie ($\pm$ SD) stężenie szczytowe (C_{max}) oraz pole pod krzywą stężenie-czas od czasu zero do ostatniego możliwego do zmierzenia stężenia (AUC_{0-t}) obserwowane po 52 tygodniach leczenia wynosiły odpowiednio 5 800 ($\pm$ 3 680) oraz 290 000 ($\pm$ 235 000) pg-min/ml. Biodostępność wosorytydu nie była oceniana w badaniach klinicznych.

Dystrybucja

Średnia ($\pm$ SD) pozornej objętości dystrybucji po 52 tygodniach leczenia wynosiła 2 910 ($\pm$ 1 660) ml/kg.

Metabolizm

Oczekuje się, że metabolizm wosorytydu przebiega szlakami katabolicznymi i będzie się rozkładał na małe fragmenty peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Średni ($\pm$ SD) pozorny klirens po 52 tygodniach leczenia wynosił 79,4 (53,0) ml/min/kg. Średni ($\pm$ SD) okres półtrwania wynosił 27,9 (9,9) minuty.

Zmienność międzyosobnicza (współczynnik zmienności) pozornego klirensu wynosiła 33,6%.

Liniowość lub nielineowość

Wzrost ekspozycji w osoczu (AUC i $C_{\max}$) wraz z dawką był większy niż proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 2,5 (0,17 zalecanej dawki) do 30,0 $\mu\text{g/kg/dobę}$ (dwukrotność zatwierdzonej dawki).

Szczególne grupy pacjentów

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki wosorytydu w zależności od wieku (0,9 do 16 lat), płci, rasy lub pochodzenia etnicznego.

Masa ciała

Masa ciała to jedyna istotna współzmienna klirensu wosorytydu lub objętości dystrybucji. Pozorny klirens i objętość dystrybucji wosorytydu rosły wraz ze wzrostem masy ciała pacjentów z achondroplazją (od 9 do 74,5 kg). Proponowane dawkowanie (patrz punkt 4.2) uwzględnia to odchylenie i zaleca stosowanie dawek większych (w przypadku pacjentów o masie ciała od 10 do 16 kg) lub mniejszych (w przypadku pacjentów o masie ciała powyżej 44 kg) od „standardowej dawki” wynoszącej 15 $\mu\text{g/kg}$ w celu zapewnienia podobnego poziomu ekspozycji we wszystkich zakresach masy ciała.

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wosorytydu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Na podstawie mechanizmu eliminacji niewydolność nerek lub wątroby nie powinna wpływać na farmakokinetykę wosorytydu.

Badania interakcji leków

Badania *in vitro* inhibicji cytochromu P450 (CYP) oraz indukcji wskazywały, że w istotnych klinicznie stężeniach wosorytyd nie hamuje CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4/5 ani nie indukuje CYP 1A2, 2B6 lub 3A4/5. Badania *in vitro* interakcji wskazywały także, że możliwość występowania interakcji z transporterami leków OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp oraz BSEP jest mała przy istotnym klinicznie stężeniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej.

Przejściowe spadki ciśnienia krwi oraz wzrosty częstości akcji serca były obserwowane u zdrowych małp w wielu badaniach z zastosowaniem dawek od 28 do 300 $\mu\text{g/kg}$ w sposób zależny od dawki. Maksymalne skutki działania obserwowano zazwyczaj w ciągu pierwszej godziny po podaniu dawki i ogólnie były bezobjawowe. U niektórych małp otrzymujących większe dawki wosorytydu obserwowano krótko trwające epizody leżenia na mostku lub boku, czy też obniżonej aktywności. Skutki te mogły być związane ze zmniejszonym ciśnieniem krwi.

Działania niepożądane na postawę ciała, kształt kości, mobilność i wytrzymałość kości obserwowano u prawidłowo rozwiniętych zwierząt w badaniach toksyczności powtarzanej dawki u szczurów i małp. U małp wartość NOAEL dla wosorytydu wynosi 25 $\mu\text{g/kg}$ (średnia wartość $C_{\max}$ równa 1 170 pg/ml; w przybliżeniu równoważna zalecanej dawce u ludzi dla człowieka o masie 20 kg) w przypadku podawania raz na dobę jako wstrzyknięcie podskórne przez 44 tygodnie.

Rakotwórczość / mutagenność

W przypadku wosorytydu nie prowadzono badań rakotwórczości i genotoksyczności. Ze względu na mechanizm działania wosorytydu oczekuje się, że nie będzie powodować powstawania guzów.

Zaburzenia płodności

W badaniach płodności i reprodukcji u samców i samic szczurów przy poziomach dawek do 540 µg/kg/dobę wosorytyd nie miał wpływu na wyniki krycia, płodność, ani charakterystyki miotu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Wosorytyd nie był wiązany z wpływem na wydajność rozrodczą, parametry in utero lub rozwojowe mierzone u szczurów i królików w celu zbadania płodności ani rozwój zarodka-płodów w badaniach rozwoju postnatalnego.

Wosorytyd był wykrywany w mleku szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Kwas cytrynowy (E 330)
Cytrynian sodu (E 331)
Trehaloza dwuwodna
Mannitol (E 421)
Metionina
Polisorbat 80 (E 433)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

4 lata

Rekonstruowany roztwór

Stabilność chemiczna i fizyczna została wykazana przez 3 godziny w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób rekonstrukcji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia drobnoustrojami, roztwór powinien być użyty natychmiast.

Jeżeli nie jest użyty natychmiast, produkt leczniczy Voxzogo musi być podany w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji (patrz punkt 4.2).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Voxzogo można przechowywać w temperaturze pokojowej poniżej 30 °C jednorazowo przez maksymalnie 90 dni, ale nie po upływie terminu ważności. Nie należy ponownie umieszczać produktu leczniczego Voxzogo w lodówce po przechowywaniu w temperaturze pokojowej.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wosorytyd 0,4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek

Fiolka 2 ml (szklana) z gumowym korkiem (butyl lub bromobutyl) i białą zsuwaną zatyczką.

Rozpuszczalnik

Ampułka-strzykawka (szklana) z tłokiem (bromobutyl) i osłoną końcówki ze złączem luer lock oraz plombą zawierającą 0,5 ml wody do wstrzykiwań.

Wosorytyd 0,56 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek

Fiolka 2 ml (szklana) z gumowym korkiem (butyl lub bromobutyl) i karmazynową zsuwaną zatyczką.

Rozpuszczalnik

Ampułka-strzykawka (szklana) z tłokami (bromobutyl) i osłoną końcówki ze złączem luer lock oraz plombą zawierającą 0,7 ml wody do wstrzykiwań.

Wosorytyd 1,2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek

Fiolka 2 ml (szklana) z gumowym korkiem (butyl lub bromobutyl) i szarą zsuwaną zatyczką.

Rozpuszczalnik

Ampułka-strzykawka (szklana) z tłokami (bromobutyl) i osłoną końcówki ze złączem luer lock oraz plombą zawierającą 0,6 ml wody do wstrzykiwań

Każde opakowanie zawiera:

- 10 fiolek produktu leczniczego Voxzogo
- 10 ampułko-strzykawek z wodą do wstrzykiwań
- 10 pojedynczych jednorazowych igieł (23 G, do rekonstytucji)
- 10 pojedynczych jednorazowych strzykawek (30 G, do podawania)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego Voxzogo do wstrzyknięcia podskórnego

- Prawidłową moc produktu leczniczego Voxzogo oraz prawidłową ampułko-strzykawkę rozpuszczalnika (objętość rekonstytucji) należy potwierdzić na podstawie masy ciała pacjenta (patrz Tabela 1).
- Przed rozpoczęciem należy przygotować wszystkie niezbędne materiały pomocnicze.
 - o Gaziki nasączone alkoholem
 - o Gaza lub bandaże
 - o Pojemnik na odpady ostre

- Fiolkę produktu leczniczego Voxzogo i rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce (woda do wstrzykiwań) należy wyjąć z lodówki i odczekać aż osiągną temperaturę pokojową przed rekonstytucją produktu leczniczego Voxzogo.
- Igła rozpuszczalnika musi być przymocowana do ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań).
- Cała objętość rozpuszczalnika musi zostać wstrzyknięta do fiolki.
- Rozpuszczalnik w fiolce należy delikatnie mieszać aż do całkowitego rozpuszczenia białego proszku. Nie należy potrząsać fiolką.
- Objętość dawkowania rekonstruowanego roztworu powinna być powoli pobierana z fiolki jednorazowej do strzykawki.
- Po rekonstytucji produkt leczniczy jest przezroczystym, bezbarwnym lub żółtym płynem. Roztworu nie należy używać, jeśli doszło do zmiany jego zabarwienia lub zmętnienia bądź jeśli znajdują się w nim cząstki stałe.
- Po rekonstytucji produkt leczniczy Voxzogo może być przechowywany w fiolce o temperaturze pokojowej do 25 °C przez maksymalnie 3 godziny. Produkt leczniczy nie zawiera substancji konserwujących.
- W celu podania wymagana objętość dawki musi być pobrana z fiolki przy użyciu dostarczonej strzykawki do podawania (patrz Tabela 1).
- Każda fiolka i ampułko-strzykawka są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Należy stosować wyłącznie dostarczoną strzykawkę do podawania.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszystkie igły i strzykawki należy usuwać do pojemnika na odpady ostre.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/YYYY

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE 0,4 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Voxzogo 0,4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
wosorytyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 0,4 mg wosorytydu. Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 0,4 mg wosorytydu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 0,8 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: kwas octowy (E 330), cytrynian sodu (E 331), trehaloza dwuwodna, mannitol (E 421), metionina, polisorbat 80 (E 433)
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

To opakowanie zawiera:
10 fiolek proszku (0,4 mg)
10 strzykawk z rozpuszczalnikiem (0,5 ml)
10 igieł jednorazowych
10 strzykawk jednorazowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Produkt ten można przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C jednorazowo przez maksymalnie 90 dni.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

Jeżeli nie jest użyty natychmiast, wosorytyd musi być podany w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1577/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Voxzogo 0,4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI 0,4 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Voxzogo 0,4 mg proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań
wosorytyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI Z 0,5 ML ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik produktu leczniczego Voxzogo
Podanie podskórne po rekonstytucji

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

Do rekonstytucji proszku w fiolce

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER AMPUŁKO-STRZYKAWKI 0,5 ML

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik produktu leczniczego Voxzogo
Woda do wstrzykiwań
Podanie podskórne po rekonstytucji
0,5 ml

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioMarin International Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE 0,56 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Voxzogo 0,56 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
wosorytyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 0,56 mg vosorytydu. Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 0,56 mg
wosorytydu w 0,7 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 0,8 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: kwas octowy (E 330), cytrynian sodu (E 331), trehaloza dwuwodna, mannitol (E 421),
metionina, polisorbát 80 (E 433)
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

To opakowanie zawiera:
10 fiolek proszku (0,56 mg)
10 strzykawek z rozpuszczalnikiem (0,7 ml)
10 igieł jednorazowych
10 strzykawek jednorazowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Produkt ten można przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C jednorazowo przez maksymalnie 90 dni.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

Jeżeli nie jest użyty natychmiast, wosorytyd musi być podany w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1577/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Voxzogo 0,56 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI 0,56 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Voxzogo 0,56 mg proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań
wosorytyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,56 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI 0,7 ML

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik produktu leczniczego Voxzogo
Podanie podskórne po rekonstytucji

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,7 ml

6. INNE

Do rekonstytucji proszku w fiolce

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER AMPUŁKO-STRZYKAWKI 0,7 ML

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik produktu leczniczego Voxzogo
Woda do wstrzykiwań
Podanie podskórne po rekonstytucji
0,7 ml

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioMarin International Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE 1,2 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Voxzogo 1,2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
wosorytyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 1,2 mg wosorytydu. Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 1,2 mg wosorytydu w 0,6 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 2 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: kwas octowy (E330), cytrynian sodu (E331), trehaloza dwuwodna, mannitol (E 421), metionina, polisorbat 80 (E 433)
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

To opakowanie zawiera:
10 fiolek proszku (1,2 mg)
10 strzykawek z rozpuszczalnikiem (0,6 ml)
10 igieł jednorazowych
10 strzykawek jednorazowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Produkt ten można przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C jednorazowo przez maksymalnie 90 dni.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

Jeżeli nie jest użyty natychmiast, wosorytyd musi być podany w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1577/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Voxzogo 1,2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI 1,2 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Voxzogo 1,2 mg proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań
wosorytyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,2 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI 0,6 ML

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik produktu leczniczego Voxzogo
Podanie podskórne po rekonstytucji

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,6 ml

6. INNE

Do rekonstytucji proszku w fiolce

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER AMPUŁKO-STRZYKAWKI 0,6 ML

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik produktu leczniczego Voxzogo
Woda do wstrzykiwań
Podanie podskórne po rekonstytucji
0,6 ml

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioMarin International Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE



B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Voxzogo 0,4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Voxzogo 0,56 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Voxzogo 1,2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
wosorytyd

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku u niego lub jego dziecka. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości lub wątpliwości dziecka należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta lub jego dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Voxzogo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Voxzogo
3. Jak stosować lek Voxzogo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Voxzogo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Voxzogo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Voxzogo

Lek Voxzogo zawiera substancję czynną wosorytyd. Jest ona podobna do białka w organizmie zwanego peptydem natriuretycznym typu C (ang. C type natriuretic peptide, CNP). Wosorytyd przygotowano przy użyciu techniki rekombinacji, w której użyto bakterii zmodyfikowanych w taki sposób, aby zawierały gen do produkcji białka.

W jakim celu się stosuje lek Voxzogo

Lek ten jest stosowany w celu leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku 4 miesięcy i starszych, których kości nadal rosną. Achondroplazja to choroba genetyczna, która wpływa na wzrost niemal wszystkich kości, w tym czaszki, kręgosłupa, rąk i nóg, powodując bardzo niski wzrost i charakterystyczny wygląd.

Lek jest wskazany wyłącznie w achondroplazji, która jest spowodowana mutacją genu *FGFR3* stwierdzoną na podstawie badań genetycznych.

Jak działa lek Voxzogo

Substancja czynna w leku Voxzogo działa bezpośrednio na punkty wzrostu kości, aby wspierać nowy wzrost kości.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Voxzogo

Kiedy nie stosować leku Voxzogo

- Jeśli pacjent ma uczulenie na wosorytyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Voxzogo należy omówić z lekarzem:

- jeżeli pacjent ma ciężką chorobę serca lub zaburzenia ciśnienia krwi;
- jeżeli pacjent przyjmuje lub niedawno przyjmował leki obniżające ciśnienie krwi.

Jeśli którekolwiek z tych kryteriów dotyczą pacjenta bądź pacjent nie ma pewności, przed przyjęciem leku Voxzogo należy omówić to z lekarzem.

Skutki ciśnienia tętniczego krwi

Lek Voxzogo może obniżać ciśnienie tętnicze krwi. Z tego powodu pacjent może mieć zawroty głowy, odczuwać nudności lub zmęczenie. Ciśnienie krwi zazwyczaj wraca do normy w ciągu 90 minut po wstrzyknięciu leku Voxzogo. Jeżeli wystąpią te objawy i są one poważne, należy porozmawiać z lekarzem.

Picie dużej ilości płynów w momencie wstrzyknięcia może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów. Zaleca się, aby pacjenci zjedli lekką przekąskę i wypili wystarczającą ilość płynu (np. wody, mleka lub soku) około 30 minut przed wstrzyknięciem leku.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających informacji dotyczących stosowania tego leku u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy i dlatego nie jest to zalecane.

Lek Voxzogo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka leczona tym lekiem jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Stosowanie tego leku nie jest zalecane w trakcie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów, jazda rowerem i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy, oszołomienie, zmęczenie lub nudności wkrótce po wstrzyknięciu. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów, jeździć rowerem, wykonywać aktywności fizycznych ani obsługiwać maszyn przez okres około godziny po wstrzyknięciu lub do momentu aż pacjent poczuje się lepiej.

Lek Voxzogo zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Voxzogo

Lek Voxzogo powinien wstrzyknąć opiekun. Nie należy wstrzykiwać dziecku leku Voxzogo bez odpowiedniego przeszkolenia ze strony fachowego personelu opieki zdrowotnej.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka

Lekarz wybierze odpowiednią dawkę zależnie od masy ciała pacjenta lub dziecka. Lekarz powie, ile roztworu do wstrzykiwania należy wstrzyknąć. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Tabela 1 przedstawia dawkę, którą pacjent lub dziecko powinien codziennie wstrzykiwać w zależności od masy ciała. Ilość do wstrzyknięcia może być przedstawiona w różnych objętościach zależnie od rodzaju strzykawki dołączonej do opakowania (mililitry (ml) lub jednostki (U)). Należy sprawdzić, czy dawka jest odpowiednia w stosunku do stosowanej strzykawki.

Tabela 1: Objętość pojedynczej dawki według masy ciała w ml i jednostkach (U)

Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Wosorytyd 0,4 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,5 ml stężenie: 0,8 mg/ml		Wosorytyd 0,56 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,7 ml stężenie: 0,8 mg/ml		Wosorytyd 1,2 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) 0,6 ml stężenie: 2 mg/ml	
	Dobowa objętość wstrzyknięcia						
		ml	Jednostki	ml	Jednostki	ml	Jednostki
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

Pacjent lub dziecko powinni zjeść lekką przekąskę i wypić wystarczającą ilość wody, mleka lub soku około 30 minut przed wstrzyknięciem. Może to zmniejszyć działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zmęczenie lub nudności.

Jak stosować lek Voxzogo

Lek Voxzogo należy wstrzykiwać powoli pod skórę (we wstrzyknięciu podskórnym).

Wstrzyknięcia należy wykonywać w przybliżeniu o tej samej porze dnia.

Zaleca się podawanie wstrzyknięcia w różne miejsca każdego dnia i nie wykorzystywanie tego samego miejsca przez 2 kolejne dni z rzędu. Nie wstrzykiwać tego leku w znamiona barwnikowe, blizny, znamiona wrodzone lub w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona lub twarda.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Voxzogo

W przypadku wstrzyknięcia większej niż zalecana dawki leku Voxzogo należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Voxzogo

Jeżeli dziecko pominie dawkę, wstrzyknięcie należy nadal podać, jeżeli jest to nadal w obrębie 12 godzin od zaplanowanego terminu. Jeżeli od zaplanowanego terminu podania dawki minęło ponad 12 godzin, nie należy wstrzykiwać pominiętej dawki. Należy poczekać do kolejnego dnia i kontynuować podawanie zalecanej dawki o ustalonej godzinie.

Przerwanie stosowania leku Voxzogo

Przed podjęciem decyzji o przerwaniu leczenia dziecka należy zawsze porozmawiać z lekarzem. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często występujące działania niepożądane

Mogą one wystąpić **częściej niż u 1 na 10 osób**:

- Niskie ciśnienie tętnicze (tymczasowe skutki obejmują zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub nudności wkrótce po wstrzyknięciu)
- Wymioty
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: zaczerwienienie, świąd, zapalenie, obrzęk, zasinienie, wysypka, pokrzywka, ból. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są zwykle niewielkie i ustępują same w ciągu kilku godzin
- Wysoka aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi (wykazane w testach krwi).

Często występujące działania niepożądane

Mogą one wystąpić **maksymalnie u 1 na 10 osób**:

- Omdlenie lub oszołomienie i utrata przytomności
- Zawroty głowy
- Nudności
- Zmęczenie

Niezbyt często występujące działania niepożądane

Mogą one wystąpić **maksymalnie u 1 na 100 osób**:

- Nieprawidłowy wzrost włosów w dowolnym miejscu ciała u mężczyzn lub kobiet (nadmierne owłosienie)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta lub jego dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Voxzogo

Lek należy przechowywać w **miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci**.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po oznaczeniu „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2–8 °C). **Nie zamrażać**. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek Voxzogo można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30 °C) przez maksymalnie 90 dni, ale nie po upływie terminu ważności. **Nie należy** ponownie umieszczać leku Voxzogo w lodówce po przechowywaniu w temperaturze pokojowej. **Zapisać** na pudełku **datę** wyjęcia leku Voxzogo z lodówki w celu przechowywania w temperaturze pokojowej.

Lek Voxzogo należy zużyć natychmiast po sporządzeniu roztworu. W każdym przypadku należy go podać w ciągu 3 godzin od sporządzenia. Nie należy używać tego leku, jeżeli roztwór do wstrzykiwań jest mętny lub zawiera jakiegokolwiek cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Voxzogo

- Substancją czynną leku jest wosorytyd.
 - Każda fiolka 0,4 mg proszku rekonstruowanego w roztworze 0,5 ml rozpuszczalnika odpowiada stężeniu 0,8 mg/ml.
 - Każda fiolka 0,56 mg proszku rekonstruowanego w roztworze 0,7 ml rozpuszczalnika odpowiada stężeniu 0,8 mg/ml.
 - Każda fiolka 1,2 mg proszku rekonstruowanego w roztworze 0,6 ml rozpuszczalnika odpowiada stężeniu 2 mg/ml.
- Pozostałe składniki to kwas octowy (E 330), cytrynian sodu (E 331), trehaloza dwuwodna, mannitol (E 421), metionina, polisorbat 80 (E 433).
- Rozpuszczalnik to woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Voxzogo i co zawiera opakowanie

Voxzogo proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostarczony jako:

- biały do żółtego proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań w szklanej fiolce oraz
- przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań) do rozpuszczania proszku.

Po rozpuszczeniu proszku w rozpuszczalniku roztwór jest przezroczystą, bezbarwną do żółtej cieczą.

Każde opakowanie zawiera:

- 10 fiolek leku Voxzogo
- 10 ampułko-strzykawek z wodą do wstrzykiwań
- 10 pojedynczych igieł jednorazowych
- 10 pojedynczych strzykawek jednorazowych

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Instrukcja użycia strzykawki ze skalą podaną w mililitrach (ml)

Przed użyciem leku Voxzogo i podczas każdego uzupełniania należy przeczytać niniejszą instrukcję użycia. Może ona zawierać nowe informacje.

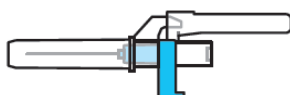
Dostarczone elementy do wstrzykiwania leku Voxzogo (patrz Rysunek A)

Rysunek A

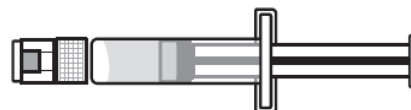
Fiolka leku Voxzogo



Igła rozpuszczalnika
(niebieska wypustka powoduje cofnięcie igły)



Igła rozpuszczalnika
(zawiera wodę wstrzykiwań do rekonstytucji leku Voxzogo)



Strzykawka do wstrzykiwań



W razie wątpliwości dotyczących zalecanej dawki lub sposobu użycia igły rozpuszczalnika bądź strzykawki do wstrzykiwań należy porozmawiać ze swoim lekarzem lub fachowym personelem medycznym.

Elementy potrzebne, ale *niedostarczone* w zestawie (patrz Rysunek B)

Jeżeli pacjent nie ma tych elementów, należy zwrócić się do farmaceuty.

Rysunek B

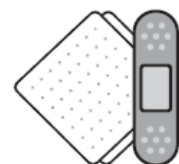
Gaziki nasączone alkoholem



Pojemnik na odpady ostre

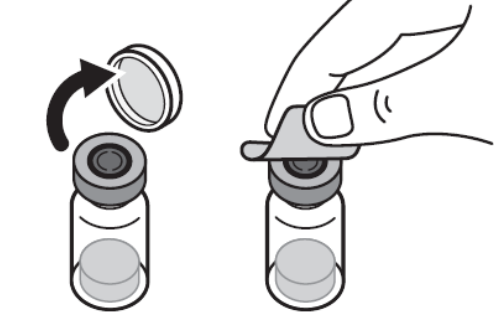
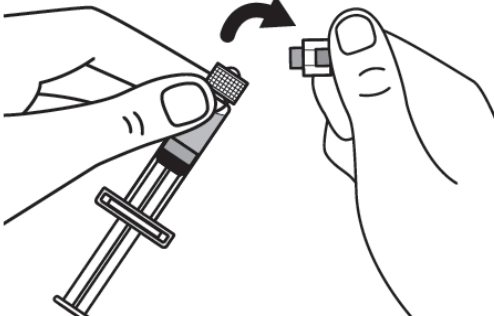
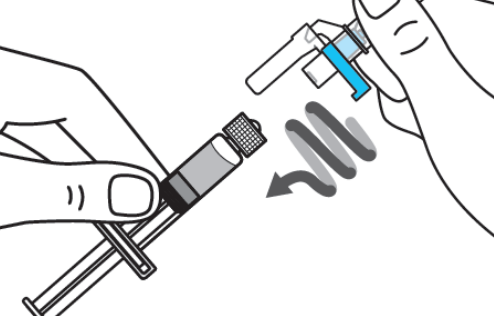
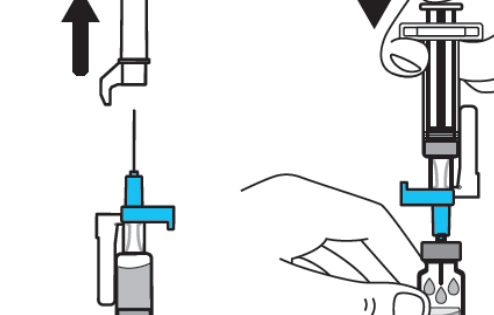


Gaza lub bandaż



CZYNNOŚCI PRZYGOTOWAWCZE PRZED WYKONANIEM WSTRZYKNIĘCIA

Przed rozpoczęciem należy zapewnić czystą powierzchnię roboczą i umyć ręce.

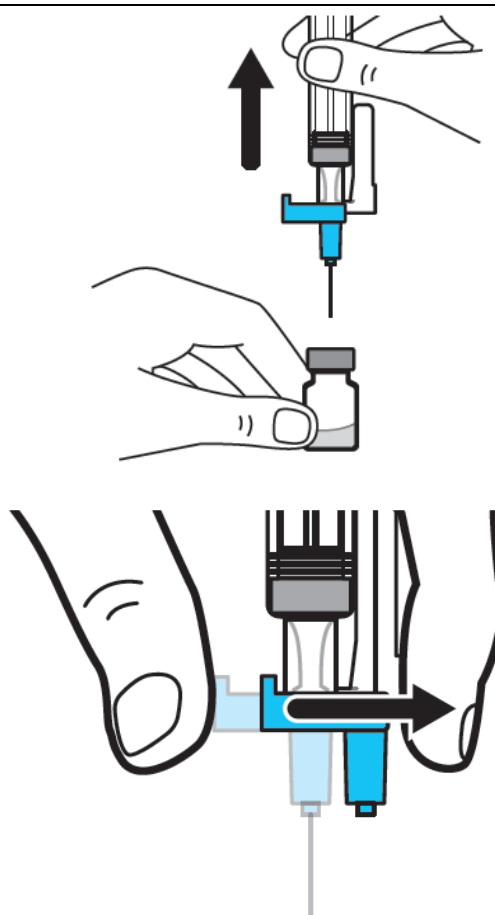
Etap 1: Na czystej płaskiej powierzchni odkręcić zatyczkę fiolki i przetrzeć górę gazikiem nasączonym alkoholem. Nie dotykać korka fiolki palcami po przetarciu jej gazikiem nasączonym alkoholem.	
Etap 2: Delikatnie wygiąć w celu odłamania zatyczki ze strzykawki rozpuszczalnika.	
Etap 3: Do oporu dokręcić igłę rozpuszczalnika do strzykawki rozpuszczalnika.	
Etap 4: Zdjąć zatyczkę igły i wprowadzić igłę do fiolki na środku korka fiolki. Powoli wcisnąć tłok, aby wstrzyknąć całą ciecz. Należy zachować ostrożność, aby nie wypchnąć niebieskiej wypustki aż do etapu 5.	

Etap 5: Wyjąć igłę z fiolki, następnie nacisnąć niebieską wypustkę, aby wyciągnąć igłę. Wyrzucić igłę i strzykawkę do pojemnika na odpady ostre.

Patrz etap 19 i część „W jaki sposób wyrzucić (usuwać) lek Voxzogo”.

Nie używać strzykawki rozpuszczalnika do podawania wstrzyknięcia.

⚠ UWAGA: Należy zachować ostrożność, aby nie dotknąć końcówki igły.



Etap 6: Delikatnie mieszać fiolkę aż proszek się całkowicie rozpuści, a roztwór będzie przezroczysty.

Nie potrząsać.

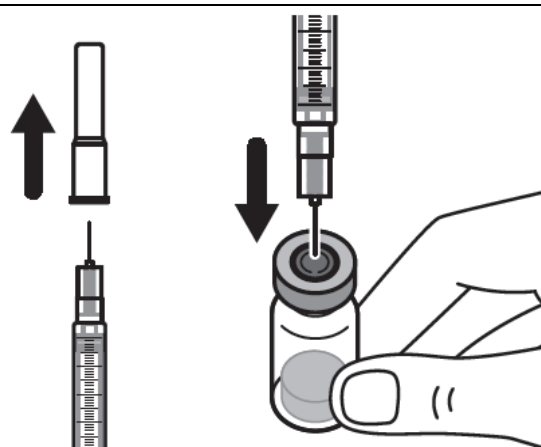
Należy upewnić się, że lek jest przezroczysty lub żółty, nie jest mętny, ani nie zawiera cząstek stałych.



Etap 7: Zdjąć zatyczkę igły ze strzykawki do wstrzykiwań i wprowadzić igłę do fiolki pod kątem prostym w środku korka fiolki.

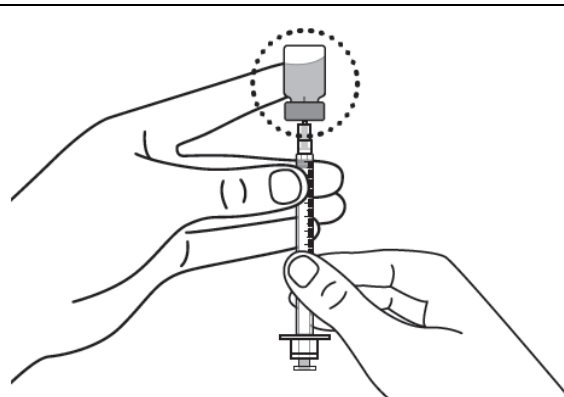
Należy zachować ostrożność, aby nie zginać igły.

⚠ UWAGA: Nie należy umieszczać zatyczki z powrotem na igłę.



Etap 8: Ostrożnie trzymać fiolkę i strzykawkę oraz odwrócić fiolkę do góry dnem z nadal włożoną igłą. Fiolka powinna być u góry.

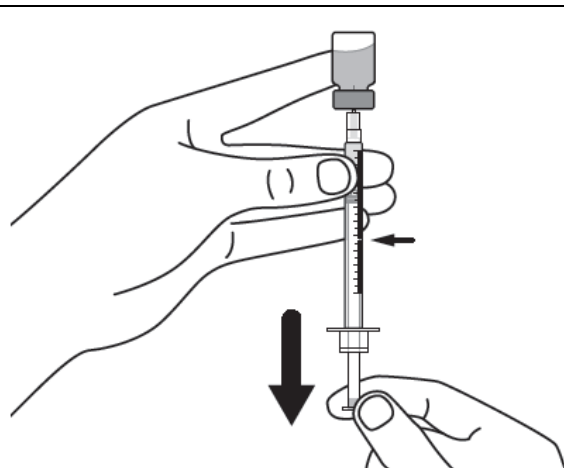
Należy zachować ostrożność, aby nie zginać igły.



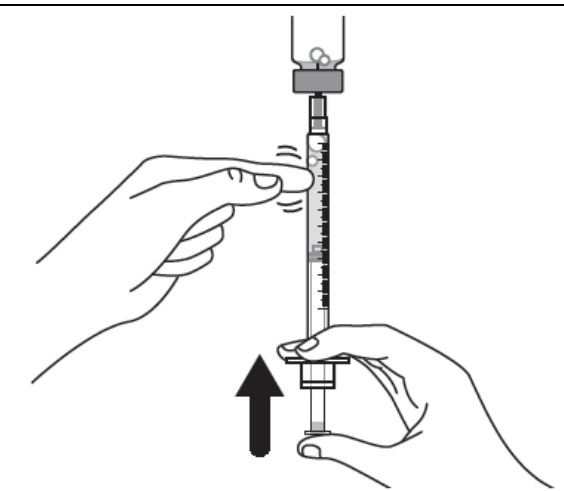
Etap 9: Trzymać końcówkę igły w leku i powoli wyciągnąć tłok z powrotem, aby pobrać zaleconą dawkę do strzykawki.

Sprawdzić na etykiecie przepisanego leku, ile leku pobrać.

⚠ **UWAGA:** Pobrać zaleconą dawkę.



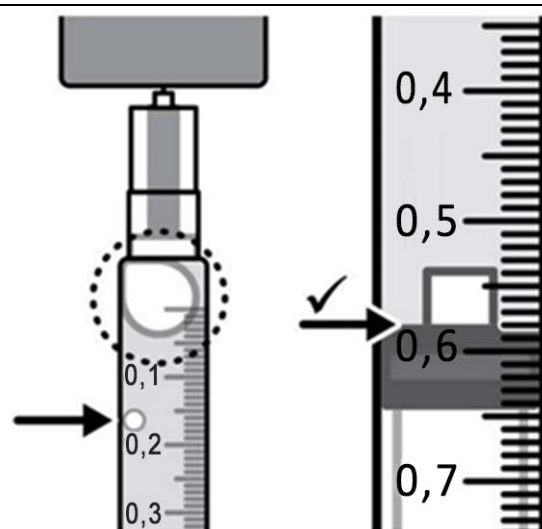
Etap 10: Usunąć duże pęcherzyki powietrza w strzykawce delikatnie, stukając w strzykawkę. Następnie **powoli** wypchnąć pęcherzyki z powrotem do fiolki.



Etap 11: Powtarzać etapy 9 i 10 aż w strzykawce będzie prawidłowa zalecana dawka i nie będzie pęcherzyków powietrza.

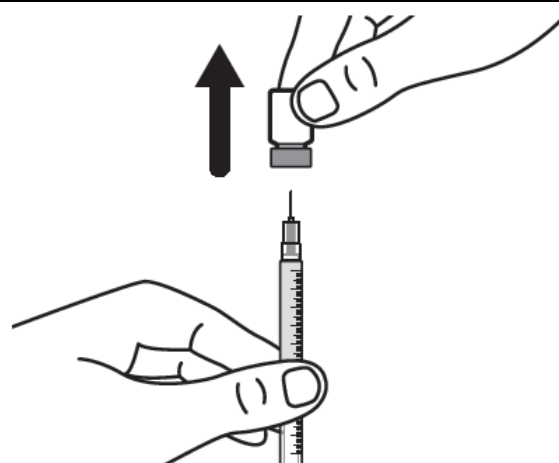
Upewnić się, że dawka w strzykawce odpowiada przepisanej dawce. Zmierzyć od podstawy tłoka strzykawki jak pokazano.

⚠ **UWAGA:** Usunąć wszystkie duże pęcherzyki. Dopuszczalne są 1 lub 2 małe pęcherzyki.



Etap 12: Upewnić się, że w strzykawce jest zalecana dawka, następnie zdjąć fiolkę i przygotować się do podania dawki.

⚠ **UWAGA:** Przed usunięciem fiolki potwierdzić, że ilość odpowiada przepisanej dawce.



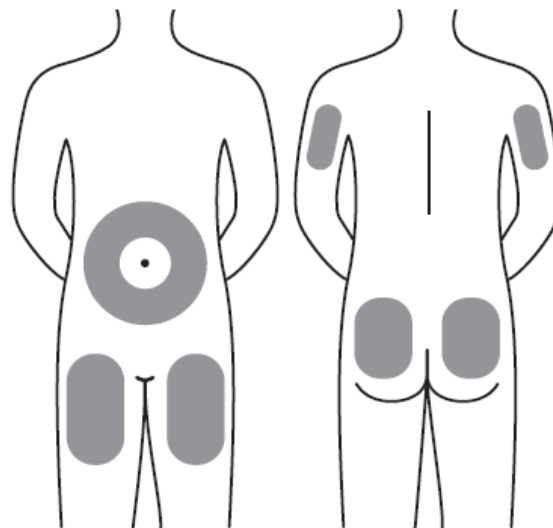
WYBÓR I PRZYGOTOWANIE MIEJSCA WSTRZYKNIĘCIA

Etap 13: Lek Voxzogo należy wstrzykiwać wyłącznie do warstwy tłuszczowej pod skórą (podskórnie).

- Nie wstrzykiwać przez odzież.
- Nie wstrzykiwać dwa razy z rzędu w to samo miejsce.
- Nie wstrzykiwać do skóry, która jest owrzodzona, posiniaczona, zaczerwieniona, stwardniała lub pokryta bliznami.

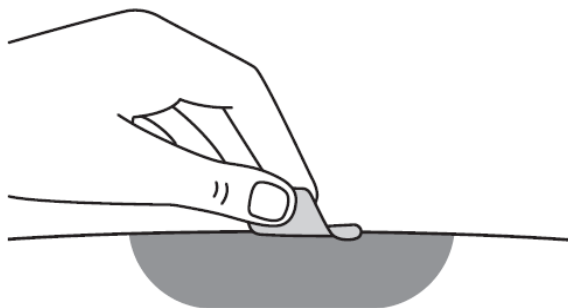
Do wstrzyknięcia zalecane są następujące miejsca:

- **Tylna część ramion** lub
- **Uda** lub
- **Brzuch** (5 centymetrów od pępka) lub
- **Pośladki**

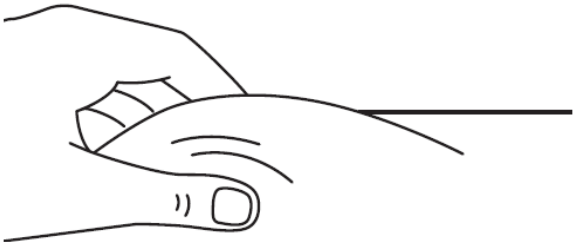
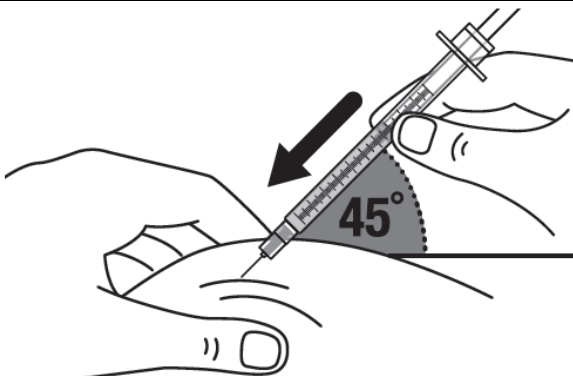
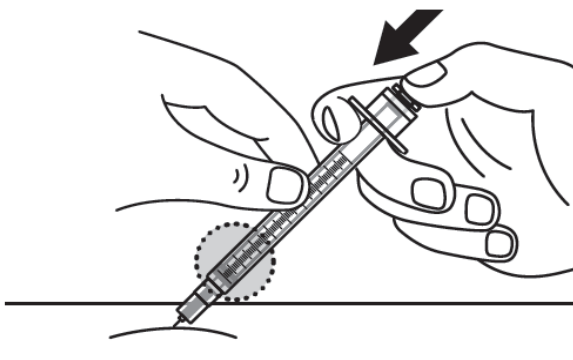
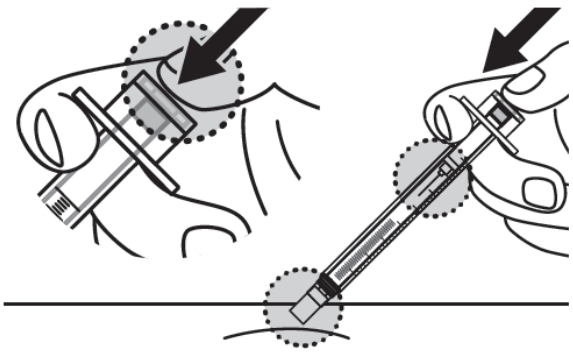


Etap 14: Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem i odczekać, aż skóra wyschnie na powietrzu.

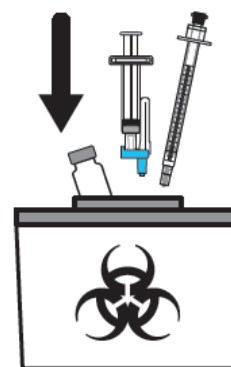
Nie dotykać ponownie miejsca przed wstrzyknięciem.



WSTRZYKIWANIE LEKU VOXZOGO

Etap 15: Po przetarciu miejsca gazikiem nasączonym alkoholem chwycić palcami skórę wokół wybranego miejsca wstrzyknięcia.	
Etap 16: Szybko wprowadzić igłę do końca pod skórę pod kątem 45 stopni.	
Etap 17: Puścić skórę i powoli wepchnąć tłok do końca. Wstrzyknąć pełną dawkę.	
Etap 18: Kontynuować nacisk na tłok, aż igła cofnie się do strzykawki.	

Etap 19: Wyrzucić użytą fiolkę, strzykawkę i igły do pojemnika na odpady ostre. Więcej informacji, patrz część „W jaki sposób wyrzucić (usuwać) lek Voxzogo”.



Po wstrzyknięciu leku Voxzogo

- Sprawdzić miejsca wstrzyknięcia. Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia jest niewielka ilość krwi, delikatnie docisnąć do niego na kilka sekund gazik lub założyć bandaż.
- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- Obserwować oznaki niskiego ciśnienia tętniczego krwi, takie jak zawroty głowy, zmęczenie lub nudności. W przypadku wystąpienia tych objawów pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub przedstawicielem fachowego personelu medycznego, następnie położyć się na plecach i umieścić poduszki pod nogami, aby je unieść.

W jaki sposób wyrzucić (usuwać) lek Voxzogo

Bezpośrednio po użyciu umieścić użyte lub przeterminowane fiolki, igły i strzykawki w pojemniku na odpady ostre.

Jeżeli nie ma pojemnika na odpady ostre, można użyć pojemnika domowego, który:

- jest wykonany z twardego tworzywa sztucznego,
- może być zamknięty szczelnym, odpornym na przebicia wieczkiem uniemożliwiającym wydostanie się odpadów ostrych,
- podczas korzystania stoi pionowo i stabilnie,
- jest odporny na wycieki oraz
- jest prawidłowo oznakowany w sposób ostrzegający przed znajdującymi się w pojemniku odpadami niebezpiecznymi.

Gdy pojemnik na odpady ostre jest niemal pełen, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi jego usunięcia.

Leków, fiolek, luźnych igieł, ani strzykawek nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Instrukcja użycia strzykawki ze skalą podaną w jednostkach (U)

Przed użyciem leku Voxzogo i podczas każdego uzupełniania należy przeczytać niniejszą instrukcję użycia. Może ona zawierać nowe informacje.

Igły rozpuszczalnika i strzykawki do podawania dostarczone w tym opakowaniu są nowymi elementami oznaczonymi „jednostkami” (ang. Units, U) do odmierzania zalecanej dawki. Lekarz powie, jaka jest zalecana dawka do podawania na podstawie zakresu masy ciała pacjenta.

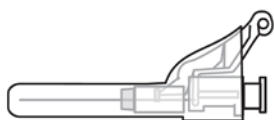
Dostarczone elementy do wstrzykiwania leku Voxzogo (patrz Rysunek A)

Rysunek A

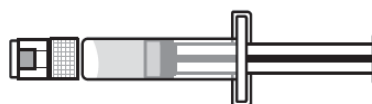
Fiolka leku Voxzogo



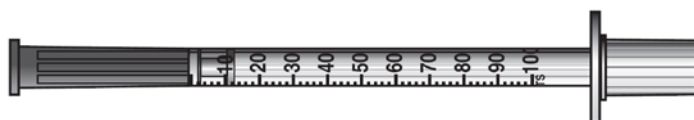
Igła rozpuszczalnika



Strzykawka rozpuszczalnika
(zawiera wodę do wstrzykiwań
do rekonstytucji leku Voxzogo)



Strzykawka do wstrzykiwań



Dawka może być podana za pomocą strzykawki do wstrzykiwań przedstawionej na Rysunku A. Miarka na tej strzykawce odpowiada ml w następujący sposób: 0,1 ml = 10 jednostek. W razie wątpliwości dotyczących zalecanej dawki lub sposobu użycia igły rozpuszczalnika bądź strzykawki do wstrzykiwań należy porozmawiać ze swoim lekarzem lub fachowym personelem medycznym.

Elementy potrzebne, ale *niedostarczone* w zestawie (patrz Rysunek B)

Jeżeli pacjent nie ma tych elementów, należy zwrócić się do farmaceuty.

Rysunek B

Gaziki nasączone alkoholem



Pojemnik na odpady ostre

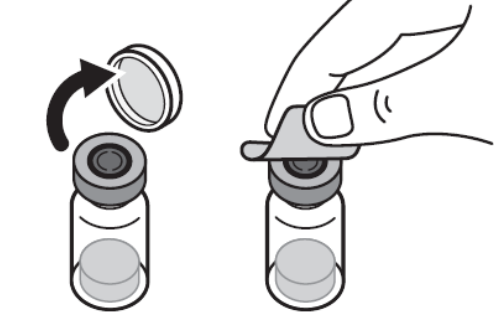
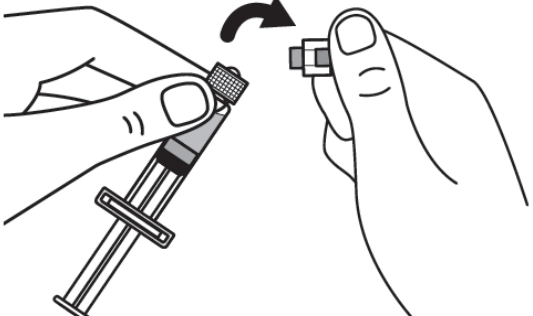
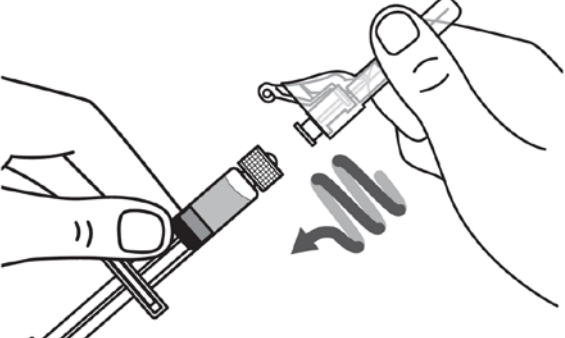
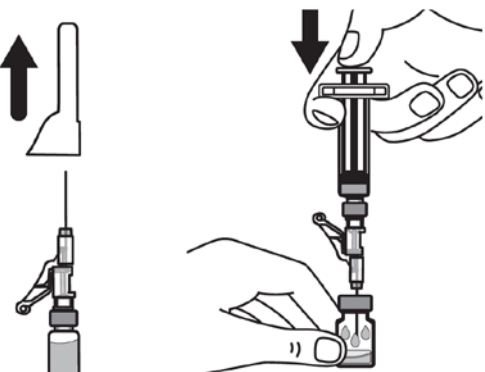


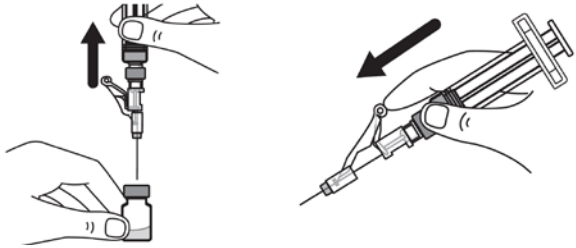
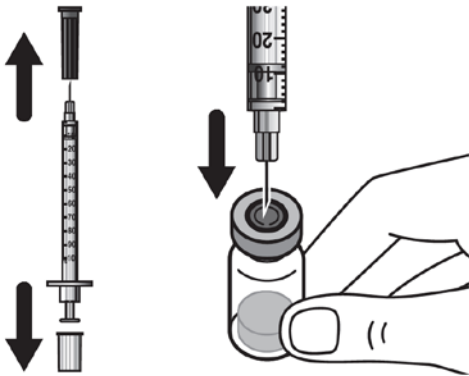
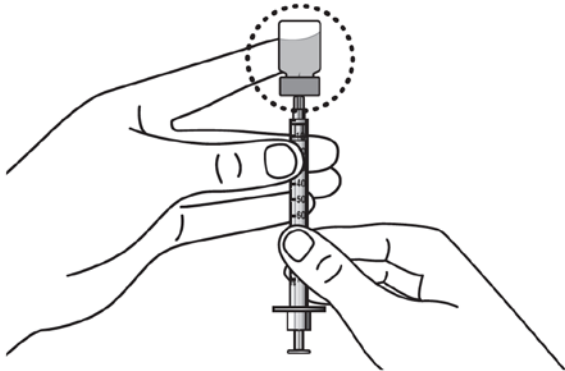
Gaza lub bandaż



CZYNNOŚCI PRZYGOTOWAWCZE PRZED WYKONANIEM WSTRZYKNIĘCIA

Przed rozpoczęciem należy zapewnić czystą powierzchnię roboczą i umyć ręce.

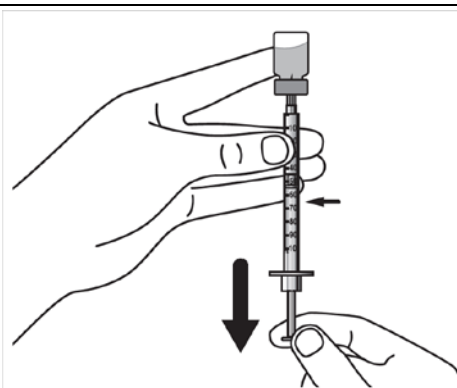
Etap 1: Na czystej płaskiej powierzchni odkręcić zatyczkę fiolki i przetrzeć górę gazikiem nasączonym alkoholem. Nie dotykać korka fiolki palcami po przetarciu jej gazikiem nasączonym alkoholem.	
Etap 2: Delikatnie wygiąć w celu odłamania zatyczki ze strzykawki rozpuszczalnika.	
Etap 3: Do oporu dokręcić igłę rozpuszczalnika do strzykawki rozpuszczalnika.	
Etap 4: Zdjąć zatyczkę igły i wprowadzić igłę do fiolki na środku korka fiolki. Powoli wcisnąć tłok, aby wstrzyknąć całą ciecz.	

Etap 5: Wyjąć igłę z fiolki. Wyrzucić igłę i strzykawkę do pojemnika na odpady ostre. Patrz etap 18 i część „W jaki sposób wyrzucić (usuwać) lek Voxzogo”. Nie używać strzykawki rozpuszczalnika do podawania wstrzyknięcia. ⚠ UWAGA: Należy zachować ostrożność, aby nie dotknąć końcówki igły.	
Etap 6: Delikatnie mieszać fiolkę aż proszek się całkowicie rozpuści, a roztwór będzie przezroczysty. Nie potrząsać. Należy upewnić się, że lek jest przezroczysty lub żółty, nie jest mętny, ani nie zawiera cząstek stałych.	
Etap 7: Zdjąć zatyczkę igły ze strzykawki do wstrzykiwań i wprowadzić igłę do fiolki pod kątem prostym w środku korka fiolki. Należy zachować ostrożność, aby nie zginać igły. ⚠ UWAGA: Nie należy umieszczać zatyczki z powrotem na igle.	
Etap 8: Ostrożnie trzymać fiolkę i strzykawkę oraz odwrócić fiolkę do góry dnem z nadal włożoną igłą. Fiolka powinna być u góry. Należy zachować ostrożność, aby nie zginać igły.	

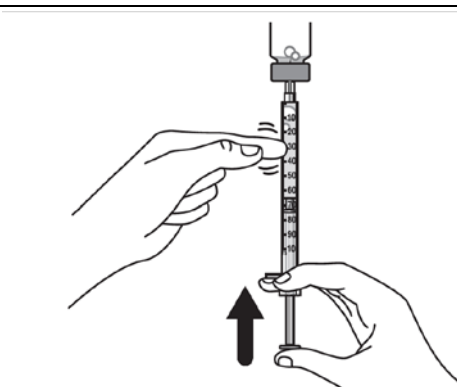
Etap 9: Trzymać końcówkę igły w leku i powoli wyciągnąć tłok z powrotem, aby pobrać zaleconą dawkę do strzykawki.

Sprawdzić na etykiecie przepisanego leku, ile leku pobrać.

⚠ UWAGA: Sprawdzić strzykawkę dostarczoną w opakowaniu i pobrać zaleconą dawkę.



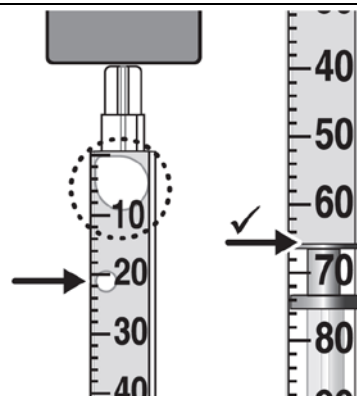
Etap 10: Usunąć duże pęcherzyki powietrza w strzykawce delikatnie, stukając w strzykawkę. Następnie **powoli** wypchnąć pęcherzyki z powrotem do fiolki.



Etap 11: Powtarzać etapy 9 i 10 aż w strzykawce będzie prawidłowa zalecona dawka i nie będzie pęcherzyków powietrza.

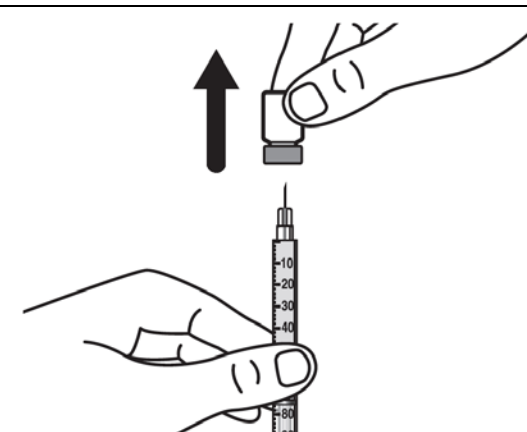
Upewnić się, że dawka w strzykawce odpowiada przepisanej dawce. Zmierzyć od podstawy tłoka strzykawki jak pokazano.

⚠ UWAGA: Usunąć wszystkie duże pęcherzyki. Dopuszczalne są 1 lub 2 małe pęcherzyki.



Etap 12: Upewnić się, że w strzykawce jest zalecona dawka, następnie zdjąć fiolkę i przygotować się do podania dawki.

⚠ UWAGA: Przed usunięciem fiolki potwierdzić, że ilość odpowiada przepisanej dawce.



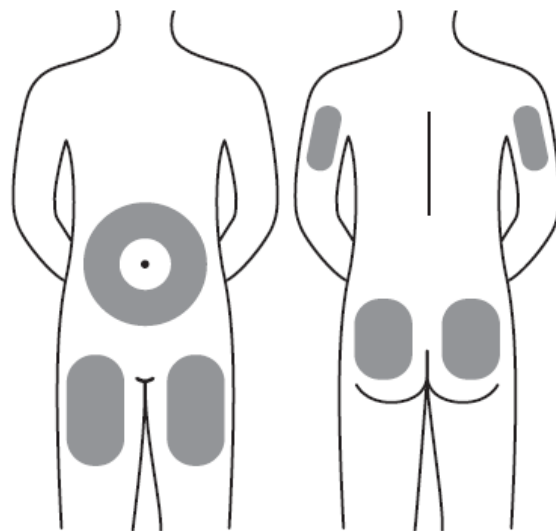
WYBÓR I PRZYGOTOWANIE MIEJSCA WSTRZYKNIĘCIA

Etap 13: Lek Voxzogo należy wstrzykiwać wyłącznie do warstwy tłuszczowej pod skórą (podskórnie).

- Nie wstrzykiwać przez odzież.
- Nie wstrzykiwać dwa razy z rzędu w to samo miejsce.
- Nie wstrzykiwać do skóry, która jest owrzodzona, posiniaczona, zaczerwieniona, stwardniała lub pokryta bliznami.

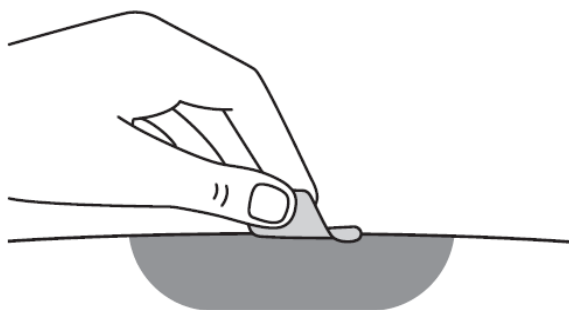
Do wstrzyknięcia zalecane są następujące miejsca:

- **Tylna część ramion** lub
- **Uda** lub
- **Brzuch** (5 centymetrów od pępka) lub
- **Pośladki**

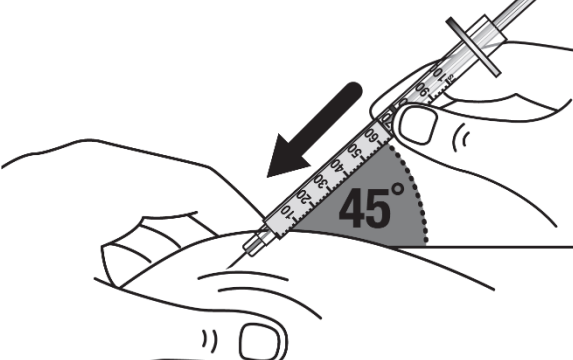
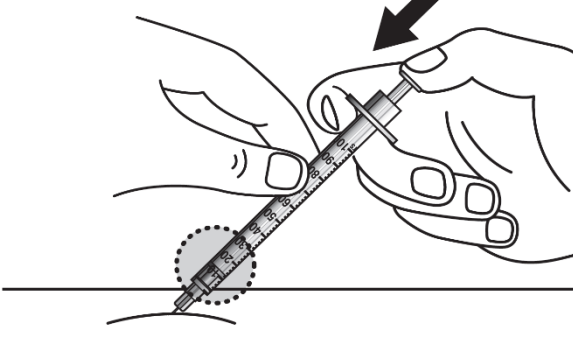


Etap 14: Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem i odczekać, aż skóra wyschnie na powietrzu.

Nie dotykać ponownie miejsca przed wstrzyknięciem.



WSTRZYKIWANIE LEKU VOXZOGO

Etap 15: Po przetarciu miejsca gazikiem nasączonym alkoholem chwycić palcami skórę wokół wybranego miejsca wstrzyknięcia.	
Etap 16: Szybko wprowadzić igłę do końca pod skórę pod kątem 45 stopni.	
Etap 17: Puścić skórę i powoli wepchnąć tłok do końca. Wstrzyknąć pełną dawkę.	
Etap 18: Wyrzucić użytą fiolkę, strzykawkę i igły do pojemnika na odpady ostre. Więcej informacji, patrz część „W jaki sposób wyrzucić (usuwać) lek Voxzogo”.	

Po wstrzyknięciu leku Voxzogo

- Sprawdzić miejsca wstrzyknięcia. Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia jest niewielka ilość krwi, delikatnie docisnąć do niego na kilka sekund gazik lub założyć bandaż.
- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- Obserwować oznaki niskiego ciśnienia tętniczego krwi, takie jak zawroty głowy, zmęczenie lub nudności. W przypadku wystąpienia tych objawów pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub przedstawicielem fachowego personelu medycznego, następnie położyć się na plecach i umieścić poduszki pod nogami, aby je unieść.

W jaki sposób wyrzucić (usuwać) lek Voxzogo

Bezpośrednio po użyciu umieścić zużyte lub przeterminowane fiolki, igły i strzykawki w pojemniku na odpady ostre.

Jeżeli nie ma pojemnika na odpady ostre, można użyć pojemnika domowego, który:

- jest wykonany z twardego tworzywa sztucznego,
- może być zamknięty szczelnym, odpornym na przebicia wieczkiem uniemożliwiającym wydostanie się odpadów ostrych,
- podczas korzystania stoi pionowo i stabilnie,
- jest odporny na wycieki oraz
- jest prawidłowo oznakowany w sposób ostrzegający przed znajdującymi się w pojemniku odpadami niebezpiecznymi.

Gdy pojemnik na odpady ostre jest niemal pełen, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi jego usunięcia.

Leków, fiolek, luźnych igieł, ani strzykawek nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.