

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Voxzogo 0,4 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Voxzogo 0,56 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Voxzogo 1,2 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Voxzogo 0,4 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala praška vsebuje 0,4 mg vosoritida.*

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 0,4 mg vosoritida v 0,5 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala praška vsebuje 0,56 mg vosoritida.*

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 0,56 mg vosoritida v 0,7 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala praška vsebuje 1,2 mg vosoritida.*

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 1,2 mg vosoritida v 0,6 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 2 mg/ml.

*pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK v celicah *Escherichia coli*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek je bel do rumen, vehikel je bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Voxzogo je indicirano za zdravljenje ahondroplazije pri bolnikih, starih 4 mesece in več, pri katerih epifize niso zaprte. Diagnozo ahondroplazije je treba potrditi z ustreznim genetskim testiranjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z vosoritidom mora uvesti in voditi zdravnik, ki je ustrezno kvalificiran za obravnavo motenj rasti ali skeletnih displazij.

Odmerjanje

Zdravilo Voxzogo se daje v obliki subkutane injekcije. Priporočeni odmerek temelji na bolnikovi telesni masi in znaša približno od 15 do 30 µg/kg, pri čemer se najmlajšim otrokom da večji odmerek, glejte preglednico 1.

Odmerek je treba injicirati z injekcijskimi brizgami, označenimi z ml, ali injekcijskimi brizgami, označenimi z enoto (e.) (glejte preglednico 1). Meritve brizg, označenih z enoto, so enakovredne vrednostim v ml, kot sledi: 0,1 ml = 10 enot. Iz praktičnih razlogov in zaradi upoštevanja sprememb farmakokinetike, povezanih s telesno maso (glejte poglavje 5.2), je priporočeno naslednje odmerjanje.

Preglednica 1: Volumni enkratnega odmerka glede na telesno maso v količinah ml in enotah (e.)

Telesna masa (kg)	Odmerek (mg)	Vosoritid 0,4 mg vehikel (voda za injekcije): 0,5 ml koncentracija: 0,8 mg/ml		Vosoritid 0,56 mg vehikel (voda za injekcije): 0,7 ml koncentracija: 0,8 mg/ml		Vosoritid 1,2 mg vehikel (voda za injekcije): 0,6 ml koncentracija: 2 mg/ml	
	Dnevni volumen za injiciranje						
		ml	enote	ml	enote	ml	enote
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.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje s tem zdravilom je treba ustaviti, ko se potrdi, da ni več možnosti za nadaljnjo rast, na kar kaže hitrost rasti < 1,5 cm/leto in zaprtje epifize.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik ne prejme predvidenega odmerka vosoritida, ga je treba injicirati v 12 urah. Če je od prvotno predvidene ure injiciranja odmerka minilo več kot 12 ur, se izpuščenega odmerka NE sme injicirati. Bolnikom/skrbnikom je treba svetovati, da nadaljujejo z naslednjim rednim odmerkom naslednji dan.

Spremljanje rasti

Bolnike je treba spremljati in ocenjevati redno vsakih 3–6 mesecev, da se preveri telesna masa, rast in fizični razvoj. Odmerek je treba prilagoditi glede na bolnikovo telesno maso (glejte preglednico 1).

Posebne populacije bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Varnost in učinkovitost vosoritida pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter nista ovrednoteni.

Pediatrična populacija

Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila Voxzogo pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, so omejeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Voxzogo je samo za enkratno subkutano uporabo. To zdravilo morate injicirati v 3 urah po rekonstituciji.

Pred injiciranjem mora zdravstveni delavec:

- poučiti skrbnike o pripravi in subkutanem injiciranju tega zdravila;
- poučiti skrbnike in bolnike o znakih in simptomih nizkega krvnega tlaka;
- pojasniti skrbnikom in bolnikom, kako ravnati v primeru simptomatskih znižanj krvnega tlaka.

Bolnikom in skrbnikom je treba naročiti, naj menjajo mesta za subkutano injiciranje. Priporočena mesta za injiciranje na telesu so sredina sprednjega dela stegen, spodnji del trebuha z izjemo območja 5 cm okoli popka, zgornji del zadnjice in hrbtni del nadlakti. Isto mesto injiciranja se ne sme uporabiti dva zaporedna dneva. Zdravila Voxzogo se ne sme injicirati na pordelih, otečenih ali občutljivih mestih.

Bolniki morajo biti v času injiciranja zadostno hidrirani. Priporoča se, da bolniki pojedjo lahek prigrizek in spijejo zadostno količino tekočine (npr. vodo, mleko, sok itd.) približno 30 minut pred injiciranjem. Namen tega je zmanjšanje znakov in simptomov morebitnega znižanja krvnega tlaka (omotica, utrujenost in/ali navzea) (glejte poglavje 4.4, Vpliv na krvni tlak).

Če je mogoče, naj se zdravilo injicira približno isti čas vsak dan.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Vpliv na krvni tlak

Bolniki s hudo boleznijo srca ali ožilja in bolniki, ki jemljejo zdravila proti hipertenziji, niso sodelovali v kliničnih preskušanjih pred trženjem.

Z namenom zmanjšanja tveganja za morebitno znižanje krvnega tlaka in povezanih simptomov (omotica, utrujenost in/ali navzea) morajo biti bolniki v času injiciranja zadostno hidrirani (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto volumna, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izvedene so bile študije inhibicije in indukcije citokroma P450 (CYP) *in vitro* ter študije inhibicije prenašalca *in vitro*. Rezultati so pokazali, da pri sočasni uporabi zdravila z drugimi zdravili ni verjetno, da bi vosoritid pri ljudeh povzročil interakcije med zdravili prek CYP ali prenašalca.

Drugih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker je vosoritid rekombinantni človeški protein, ni verjetno, da bi prišlo do interakcij z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi vosoritida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi vosoritida bolje izogibati.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje vosoritida v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojence/otroke ne moremo izključiti. Vosoritid se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Neklinične študije niso pokazale poslabšanja plodnosti moških ali žensk (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Voxzogo ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja strojev. Vosoritid lahko povzroči običajno blaga prehodna znižanja krvnega tlaka. Neželeni učinki zdravila Voxzogo, o katerih so poročali, so sinkopa, predsinkopa in omotica ter drugi znaki in simptomi znižanega krvnega tlaka. Upoštevati je treba bolnikov odziv na zdravljenje in mu, če je to primerno, svetovati, naj najmanj 60 minut po injiciranju ne vozi, kolesari ali upravlja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki vosoritida so bile reakcije na mestu injiciranja (85 %), bruhanje (27 %) in znižan krvni tlak (13 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z vosoritidom, so prikazani v spodnji preglednici.

Neželeni učinki so v preglednici navedeni po organskem sistemu po MedDRA in po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči stopnji resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Voxzogo

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni živčevja		Sinkopa	
		Predsinkopa	
		Omotica	
Žilne bolezni	Hipotenzija ^a		
Bolezni prebavil	Bruhanje	Navzea	
Bolezni kože in podkožja			Hipertrihoza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Reakcija na mestu injiciranja ^b	Utrujenost	
Preiskave	Zvišana alkalna fosfataza		

^a. Hipotenzija vključuje asimptomatske in simptomatske neželene učinke.

^b. Reakcije na mestu injiciranja vključujejo priporočene izraze; eritem na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, oteklost na mestu injiciranja, urtikarija na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, razbarvanje na mestu injiciranja in induracija na mestu injiciranja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipotenzija

V študiji ACH 111-301 pri bolnikih, starih ≥ 5 let, so se pri 13 % bolnikov, zdravljenih z vosoritidom, v primerjavi s 5 % bolnikov, zdravljenih s placebom, pojavili dogodki znižanja krvnega tlaka, ki so bili prehodni in so samodejno prenehali. Mediana časa od injiciranja do pojava je znašala 31 (od 18 do 120) minut s prenehanjem v 31 (od 5 do 90) minutah. Dogodki, o katerih so poročali, so bili prepoznani predvsem med pogostim spremljanjem vitalnih znakov pri kliničnih obiskih po dajanju odmerka v 52-tedenskem obdobju zdravljenja. 2 % bolnikov sta imela simptomatsko epizodo z omotico in bruhanjem.

V študiji 111-206 so se dogodki znižanja krvnega tlaka pojavili pri 2 bolnikih (5 %), starih < 5 let, zdravljenih z vosoritidom, v primerjavi z 2 bolnikoma (6 %), ki sta prejela placebo. Pri bolnikih, starih od > 2 leti do < 5 let, so o dogodkih znižanja krvnega tlaka poročali pri 1 bolniku (5 %), zdravljenim z vosoritidom, v primerjavi z 1 bolnikom (6 %), ki je prejel placebo. Pri bolnikih, starih od 6 mesecev do < 2 leti, o dogodkih znižanja krvnega tlaka niso poročali pri nobenem bolniku, zdravljenim z vosoritidom, v primerjavi z 1 bolnikom (13 %), ki je prejel placebo. Pri bolnikih, starih < 6 mesecev, so o dogodkih znižanja krvnega tlaka poročali pri 1 bolniku (8 %), zdravljenim z vosoritidom, in pri nobenem bolniku, ki je prejel placebo. Vsi dogodki so bili prehodni, minili so brez ukrepanja in niso omejevali zdravljenja.

Reakcije na mestu injiciranja

V študiji ACH 111-301 so pri bolnikih, starih ≥ 5 let, o reakcijah na mestu injiciranja poročali pri 85 % bolnikov, zdravljenih z vosoritidom, v primerjavi z 82 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo in pri katerih je prišlo do reakcij na mestu injiciranja, je mediana znašala 76 dogodkov v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pri katerih je mediana znašala 7,5 dogodka v 52-tedenskem obdobju. Najpogostejše reakcije na mestu injiciranja (prisotne pri vsaj 10 % bolnikov, zdravljenih z vosoritidom) so bile reakcija na mestu injiciranja (73 %), eritem na mestu injiciranja (68 %), oteklina na mestu injiciranja (38 %) in urtikarija na mestu injiciranja (13 %). Pri vseh reakcijah na mestu injiciranja je bila stopnja resnosti 1 (blagi), z izjemo 5 dogodkov pri dveh bolnikih, pri katerih je bila stopnja resnosti 2 (zmerni). Dogodki s stopnjo resnosti 2, o katerih so poročali, so vključevali dva bolnika, ki sta poročala o dveh dogodkih urtikarije na mestu injiciranja in enem dogodku mehurčkov na mestu injiciranja.

V študiji ACH 111-206 so pri bolnikih, starih < 5 let, o reakcijah na mestu injiciranja poročali pri 86 % bolnikov, zdravljenih z vosoritidom, v primerjavi s 53 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli vosoritid in pri katerih je prišlo do reakcij na mestu injiciranja, je mediana znašala 224 dogodkov v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pri katerih je mediana znašala 114 dogodkov v 52-tedenskem obdobju; pri vseh je bila stopnja resnosti 1 (blagi). Pri bolnikih, starih

od > 2 leti do < 5 let, so o reakcijah na mestu injiciranja poročali pri 84 % bolnikov, zdravljenih z vosoritidom, v primerjavi s 44 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, starih od 6 mesecev do < 2 leti, so o dogodkih reakcij na mestu injiciranja poročali pri 83 % bolnikov, zdravljenih z vosoritidom, v primerjavi s 50 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, starih < 6 mesecev, so o reakcijah na mestu injiciranja poročali pri 92 % bolnikov, zdravljenih z vosoritidom, v primerjavi s 75 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V vseh starostnih skupinah so bile reakcije na mestu injiciranja prehodne in niso omejevale zdravljenja.

Imunogenost

Pri 131 bolnikih, starih 5 let ali več, z ahondroplazijo, ki so bili zdravljeni z vosoritidom 15 µg/kg/dan in pri katerih so vrednotili prisotnost protiteles proti zdravilu (ADA – Anti-drug antibody) do 240 tednov, so bila protitelesa proti zdravilu zaznana pri 35 % bolnikov. Najzgodnejši čas razvoja ADA je bil 85. dan. Vsi ADA-pozitivni bolniki so imeli negativne rezultate za nevtralizirajoča protitelesa proti vosoritidu. Korelacije med številom, trajanjem ali resnostjo preobčutljivostnih neželenih učinkov ali reakcij na mestu injiciranja in pozitivnim rezultatom za ADA ali povprečno vrednostjo titra ADA ni. Povezave med pozitivnim rezultatom za ADA ali povprečno vrednostjo titra ADA in spremembo izhodiščne hitrosti letne rasti (HLR) ali Z-vrednosti višine v 12. mesecu ni. Opaznega učinka ADA v serumu na farmakokinetiko vosoritida v plazmi ni bilo.

Pri bolnikih, starih manj kot 5 let, je imelo 19 % (8/43) bolnikov, zdravljenih z vosoritidom, pozitiven rezultat za ADA, vsi bolniki, ki so prejeli placebo, pa so imeli negativen rezultat za ADA. Najzgodnejši čas razvoja ADA je bil 26. teden. Vsi ADA-pozitivni bolniki so imeli v vseh časovnih točkah negativne rezultate za nevtralizirajoča protitelesa proti zdravilu (NAb – neutralising anti-drug antibody). Razvoj ADA ni imel vpliva na varnost, učinkovitost ali farmakokinetiko vosoritida.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so se preskušali odmerki vosoritida do 30 µg/kg/dan. Dva bolnika sta največ 5 tednov prejela do 3-kratni priporočeni dnevni odmerek 15 µg/kg/dan. Opaženi niso bili nobeni znaki, simptomi ali neželeni učinki, povezani z višjim odmerkom, kot je predviden.

Če bolnik vzame prevelik odmerek, se mora posvetovati z zdravstvenim osebjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, druga zdravila, ki vplivajo na strukturo kosti in mineralizacijo, oznaka ATC: M05BX07

Mehanizem delovanja

Vosoritid je spremenjen C natriuretični peptid (CNP). Pri bolnikih z ahondroplazijo se enhondralna rast kosti negativno regulira zaradi funkcionalne mutacije v receptorju fibroblastnega rastnega faktorja 3 (*FGFR3*). Vezava vosoritida na natriuretični peptidni receptor B (NPR-B) antagonira sledeče (downstream) signaliziranje z receptorjem *FGFR3* z zaviranjem zunajcelične signalno-

regulirane kinaze 1 in 2 (ERK1/2) na poti z mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK – mitogen-activated protein kinase) na ravni serin/treonin protein kinaze (RAF-1 – rapidly accelerating fibrosarcoma serine/threonine protein kinase). Zaradi tega vosoritid, kot CNP, deluje kot pozitivni regulator enhondralne rasti kosti, saj spodbuja proliferacijo in diferenciacijo hondrocitov.

Farmakodinamični učinki

Pri zdravljenju z vosoritidom so bile opažene od izpostavljenosti odvisne (AUC in C_{max}) povišane vrednosti koncentracije cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP, biomarker za aktivnost NPR-B) v urinu in markerja kolagena tipa X v serumu (CXM, biomarker za enhondralno osifikacijo) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Do povečane koncentracije cGMP v urinu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pred zaužitjem odmerka je prišlo v prvih štirih urah po zaužitju odmerka. Mediana koncentracije CXM v serumu se je od izhodiščne vrednosti povečevala do 29. dneva vsakodnevnne uporabe tega zdravila. Ta učinek se je ohranil več kot 24 mesecev zdravljenja. Aktivnost vosoritida, izmerjena s cGMP v urinu, je bila blizu nasičenosti, največje zvišanje v aktivnosti ravnega hrustanca, na kar kaže CXM, pa je bilo doseženo pri odmerku 15 $\mu\text{g/kg}$, injiciranemu subkutano enkrat na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost vosoritida pri bolnikih z ahondroplazijo s potrjeno mutacijo gena *FGFR3* so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani 52-tedenski študiji (študija ACH 111-301). V študiji ACH 111-301 so bili bolniki randomizirani na vosoritid ($N = 60$) ali placebo ($N = 61$) in odmerek vosoritida je bil 15 $\mu\text{g/kg}$, injiciran subkutano enkrat na dan. Pred randomizacijo so vsi bolniki najmanj 6 mesecev sodelovali v opazovalni študiji (študija ACH 111-901) za pediatrične bolnike z ahondroplazijo, v kateri so bili zbrani podatki o začetni telesni višini in druge ocene rasti pred zdravljenjem. Bolniki, ki so imeli kirurški poseg za podaljšanje okončin v prejšnjih 18 mesecih, oziroma bolniki, ki so načrtovali kirurški poseg za podaljšanje okončin v času trajanja študije, so bili izključeni. Študija je obsegala 52-tedensko fazo zdravljenja, nadzorovano s placebom, ki ji je sledila nadaljevalna študija z odprto fazo zdravljenja, v kateri so vsi bolniki prejeli vosoritid. Primarna končna točka učinkovitosti je bila sprememba hitrosti letne rasti v 52. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom.

Bolniki z ahondroplazijo so bili zdravljeni z vosoritidom 15 $\mu\text{g/kg/dan}$ tudi v odprti študiji s povečevanjem odmerka in v njeni dolgoročni nadaljevalni študiji (študija ACH 111-205). Podatki so se zbirali iz opazovalnih študij pri bolnikih z namenom opredelitve naravnega poteka ahondroplazije. Podatki o višini nezdravljenih bolnikov z ahondroplazijo v istem starostnem obdobju kot pri kliničnih študijah so bili uporabljeni kot zgodovinski kontrolni podatki za oceno učinka na višino po največ 5 letih zdravljenja z vosoritidom.

Demografski podatki in izhodiščne značilnosti bolnikov so prikazane v preglednici 3.

Preglednica 3: Demografski podatki in značilnosti bolnikov v študiji ACH 111-301 in študiji ACH 111-205

Parameter	Študija ACH 111-301		Študija ACH 111-205 ^b
	Placebo ($N = 61$)	15 $\mu\text{g/kg/dan}$ Voxzogo ($N = 60$)	15 $\mu\text{g/kg/dan}$ Voxzogo ($N = 10$)
Starost 1. dan (leta)			
Povprečje (SO)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min., maks.	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Starost 1. dan, n (%) ^a			
≥ 5 do < 8 let	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 do < 11 let	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 do < 15 let	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)

Parameter	Študija ACH 111-301		Študija ACH 111-205 ^b
	Placebo (N = 61)	15 µg/kg/dan Voxzogo (N = 60)	15 µg/kg/dan Voxzogo (N = 10)
Stadij po Tannerju b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Spol, n (%) ^a			
Moški	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Ženska	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Telesna masa (kg)			
Povprečje (SO)	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. = največ; min. = najmanj; SO = standardni odklon.

^a Odstotki so bili izračunani z uporabo skupnega števila bolnikov v celotni množici za analizo („n“ za vsako skupino zdravljenja) kot imenovalca

^b Analiza 10 od 35 bolnikov, ki so prejeli samo 15 µg/kg/dan v odprti študiji s povečevanjem odmerka, ki se je nadaljevala v dolgoročno nadaljevalno študijo ACH 111-205

V študiji ACH 111-301 so bile opažene izboljšave hitrosti letne rasti in Z-vrednosti višine glede na izhodiščne vrednosti pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Voxzogo 15 µg/kg/dan v primerjavi s placebom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati s placebom kontroliranega kliničnega preskušanja

	Placebo (N = 61)			Voxzogo 15 µg/kg dnevno (N = 60 ^c)			Voxzogo v primerjavi s placebom
	Izhodiščna vrednost	52. teden	Sprememba	Izhodiščna vrednost	52. teden	Sprememba	Povprečna sprememba po mNK (95 % IZ)
Hitrost letne rasti (cm/leto)							
Povprečje ± SO	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-vrednost višine							
Povprečje ± SO	-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

HLR = hitrost letne rasti; 95 % IZ = 95-odstotni interval zaupanja; mNK = metoda najmanjših kvadratov; SO = standardni odklon.

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

^b Dvostranska P-vrednost.

^c Dva bolnika v skupini z zdravilom Voxzogo sta prenehala sodelovati v študiji pred 52. tednom.

Vrednosti za ta dva bolnika so bile vštete za to analizo.

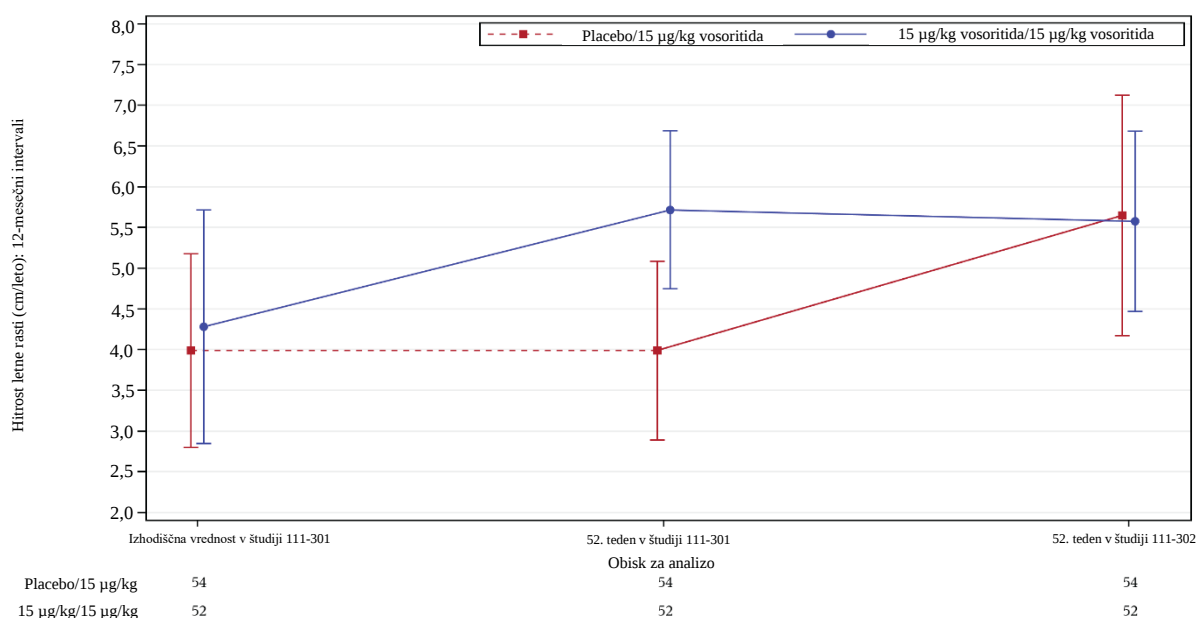
Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, ocenjeno iz modela ANCOVA (analiza kovariance), ki je prilagojen za razlike od izhodiščnih vrednosti med obema skupinama, analiza kovariance.

Prednost izboljšanja hitrosti letne rasti v korist zdravila Voxzogo so bile enake v vseh vnaprej določenih podskupinah, ki so bile analizirane, vključno s spolom, starostno skupino, stadijem po Tannerju, izhodiščno Z-vrednostjo višine in izhodiščno vrednostjo hitrosti letne rasti. V podskupini moških s stadijem po Tannerju > I je bila točkovna ocena učinka zdravljenja v korist vosoritida, vendar je bilo v tej podskupini samo 8 preiskovancev (3 preiskovanci v skupini z vosoritidom in 5 preiskovancev v skupini s placebom).

Opažena povečana rast se je zgodila sorazmerno v hrbtenici in spodnjih okončinah. V mineralni gostoti kosti po zdravljenju z zdravilom Voxzogo v primerjavi s placebom ni bilo razlik. Med zdravljenjem s tem zdravilom je bilo povprečno povečanje kostne starosti primerljivo s povprečnim povečanjem kronološke starosti, kar kaže, da ni bilo pospešenega zorenja kosti.

Na sliki 1 sta prikazana učinek zdravila Voxzogo po dveh letih v skupini, zdravljeni z zdravilom Voxzogo, in učinek v kontrolni skupini s placebom po 52-tedenskem prejemanju dnevnih subkutanih injekcij zdravila Voxzogo v odprti nadaljevalni študiji. Izboljšave hitrosti letne rasti so se med neprekinjenim zdravljenjem z zdravilom Voxzogo ohranile, pri čemer ni bilo dokazov o tahifilaksiji.

Slika 1: Povprečje ($\pm$ SO) 12-mesečnega intervala hitrosti telesne rasti glede na čas



V sliki so zajete vse osebe, vključene v glavno študijo, pri katerih je bila telesna višina ocenjena v 52. tednu nadaljevalne študije. Polne črte predstavljajo zdravljenje z odmerkom vosoritida 15 µg/kg, črtkane črte pa predstavljajo placebo. Izhodiščna vrednost je opredeljena kot zadnja vrednost pred prvim odmerkom aktivnega zdravila študije (npr. vosoritida) ali placeba pri obisku 111-301. 12-mesečna vrednost hitrosti letne rasti pri obiskih po izhodišču je pridobljena na podlagi prejšnjih 12 mesecev. Primer: 12-mesečni interval hitrosti letne rasti v 52. tednu 111-302 = [(višina na obisku v 52. tednu 111-302 – višina na obisku v 52. tednu 111-301)/(datum obiska v 52. tednu 111-302 – datum obiska v 52. tednu 111-301)] x 365,25.

Odprta nadaljevalna študija

V dolgoročni nadaljevalni študiji (študija ACH 111-205) je 10 bolnikov največ 5 let neprekinjeno prejelo odmerke zdravila Voxzogo 15 µg/kg/dan. Povprečna (SO) izboljšava hitrosti letne rasti v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je pri 60 mesecih znašala 1,34 (1,31) cm/leto.

Povečanje višine po 5 letih zdravljenja z odmerkom zdravila Voxzogo 15 µg/kg/dan se je primerjalo s zgodovinskimi kontrolnimi podatki za isto starost in spol. 5-letna presečna primerjalna analiza, prilagojena za razlike v višini v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, je pokazala statistično značilno povprečno (95 % IZ) razliko v višini v korist zdravila Voxzogo (9,08 (5,77; 12,38) cm; $p = 0,0002$) v primerjavi z nezdravljenimi bolniki z ahondroplazijo.

Pediatrična populacija < 5 let

Skupno 75 bolnikov, ki so bili na 1. dan dajanja odmerkov stari od 4,4 meseca do 59,8 meseca, je bilo vključenih v randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano 52-tedensko študijo. V opazovalni študiji so se za bolnike, ki so bili ob randomizaciji stari 6 mesecev ali več, zbrali izhodiščni podatki o rasti vsaj 6 mesecev, za preiskovance, ki so bili ob randomizaciji mlajši od 6 mesecev, pa so se zbrali izhodiščni podatki vsaj 3 mesec. Skupno 64 bolnikov je bilo randomiziranih za zdravljenje z vosoritidom ali prejemanje placeba, 11 bolnikov pa je bilo vključenih v odprto zdravljenje. V 52. tednu je pri bolnikih, zdravljenih z vosoritidom, prišlo do izboljšanja Z-vrednosti višine za +0,30 (95-odstotni IZ; 0,07; 0,54) v primerjavi s placebom.

Devet otrok, starih od > 24 mesecev do < 60 mesecev, se je z vosoritidom zdravilo 3 leta, pri čemer je prišlo do izboljšanja Z-vrednosti višine za +1,22 (95-odstotni IZ; 0,78; 1,66) in povprečne spremembe višine po mNK za 5,73 cm (95-odstotni IZ; 3,54; 7,93) v primerjavi z zgodovinskimi kontrolnimi podatki za isto starost in spol nezdravljenih bolnikov z ahondroplazijo.

Enajst otrok, starih > 6 mesecev do < 24 mesecev, se je z vosoritidom zdravilo 2 leti, pri čemer je prišlo do izboljšanja Z-vrednosti višine za +0,79 (95-odstotni IZ; 0,29; 1,28) in povprečne spremembe višine po mNK za 2,69 cm (95-odstotni IZ; 1,00; 4,38) v primerjavi z zgodovinskimi kontrolnimi podatki za isto starost in spol nezdravljenih bolnikov z ahondroplazijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vosoritid je spremenjen rekombinantni človeški CNP. Peptidni analog z 39 aminokislinami vključuje 37 C-terminalnih aminokislin zaporedja človeškega CNP53 in 2 aminokislini (Pro Gly), ki zagotavljata odpornost na razgradnjo z nevtralno endopeptidazo (NEP – neutral endopeptidase), zaradi česar se podaljša razpolovni čas v primerjavi z endogenim CNP.

Farmakokinetika vosoritida je bila ovrednotena pri skupno 58 bolnikih z ahondroplazijo, starih od 5 do 18 let, ki so 52 tednov enkrat na dan prejeli subkutane injekcije vosoritida 15 µg/kg. Farmakokinetična izpostavljenost vosoritidu pri 15 bolnikih, starih od 2 do < 5 let, je bila primerljiva kot pri starejših otrocih.

Pri 8 otrocih, starih od 6 mesecev do < 2 leti, ki so prejeli odmerek 30 µg/kg enkrat na dan, je bila farmakokinetična izpostavljenost vosoritidu od 65 % do 70 % večja kot pri starejših otrocih (starih > 2 leti), ki so prejeli odmerek 15 µg/kg enkrat na dan. Pri 9 otrocih, starih < 6 mesecev, ki so prejeli odmerek 30 µg/kg enkrat na dan, je bila farmakokinetična izpostavljenost vosoritidu od 57 % do 105 % večja kot pri starejših otrocih (starih > 2 leti), ki so prejeli odmerek 15 µg/kg enkrat na dan.

Absorpcija

Vosoritid se je absorbiral z mediano T_{max} 15 minut. Povprečna ($\pm$ SO) najvišja koncentracija (C_{max}) in območje pod krivuljo koncentracija-čas od časa nič do zadnje merljive koncentracije (AUC_{0-t}), ugotovljena po 52 tednih zdravljenja, sta bila 5800 ($\pm$ 3680) oziroma 290 000 ($\pm$ 235 000) pg-min/ml. Biorazpoložljivost vosoritida ni bila ocenjena v kliničnih študijah.

Porazdelitev

Povprečni ($\pm$ SO) navidezni volumen porazdelitve po 52 tednih zdravljenja je bil 2910 ($\pm$ 1660) ml/kg.

Biotransformacija

Pričakuje se, da se vosoritid metabolizira prek katabolnih poti ter se razgradi v majhne peptidne fragmente in aminokislino.

Izločanje

Povprečni ($\pm$ SO) navidezni očistek po 52 tednih zdravljenja je bil 79,4 (53,0) ml/min/kg. Povprečna ($\pm$ SO) razpolovna življenjska doba je bila 27,9 (9,9) minute.

Interindividualna variabilnost (koeficient variacije) v navideznem očistku je bila 33,6 %.

Linearnost/nelinearnost

Povečanje plazemske izpostavljenosti (AUC in C_{max}) z odmerkom je bilo večje od sorazmernega z odmerkom v razponu odmerkov 2,5 (0,17-kratni priporočeni odmerek) do 30,0 $\mu\text{g/kg/dan}$ (dvakratni priporočeni odmerek).

Posebne populacije bolnikov

Na osnovi starosti (0,9 do 16 let), spola, rase ali etnične pripadnosti niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki vosoritida.

Telesna masa

Telesna masa je edina pomembna kovariata za očistek vosoritida ali volumen porazdelitve. Navidezni očistek in volumen porazdelitve vosoritida sta se povečala s povečanjem telesne mase pri bolnikih z ahondroplazijo (9 do 74,5 kg). Predlagano odmerjanje (glejte poglavje 4.2) upošteva ta odklon in priporoča uporabo odmerkov nad (pri bolnikih s telesno maso med 10 in 16 kg) ali pod (pri tistih s telesno maso nad 44 kg) „standardnim odmerkom“ 15 $\mu\text{g/kg}$, da se omogoči podobna stopnja izpostavljenosti v vseh razponih telesne mase.

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Varnost in učinkovitost vosoritida pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter nista ovrednoteni. Glede na mehanizem izločanja se ne pričakuje, da bi okvara ledvic ali jeter spremenila farmakokinetiko vosoritida.

Študije medsebojnega delovanja zdravila

Študije inhibicije in indukcije citokroma P450 (CYP) *in vitro* kažejo, da vosoritid ne inhibira CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4/5, niti ne inducira CYP 1A2, 2B6 ali 3A4/5 pri klinično relevantnih koncentracijah. Študije medsebojnega delovanja *in vitro* kažejo tudi, da je potencial za medsebojno delovanje s prenašalci zdravila OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp in BSEP nizek pri klinično relevantnih koncentracijah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo.

Pri zdravih opicah so v več študijah z odmerki 28 do 300 $\mu\text{g/kg}$ opazili prehodna znižanja krvnega tlaka in povišanja srčne frekvence, povezana z odmerkom. Največje učinke so običajno opazili v prvi uri po dajanju odmerka in so bili na splošno asimptomatski. Pri nekaj opicah, ki so prejemale večji odmerek vosoritida, so opazili kratke napade sternalne/lateralne zleknjenosti ali hipoaktivnost. Ti učinki bi lahko bili povezani z znižanim krvnim tlakom.

V toksikoloških študijah s ponavljajočimi se odmerki pri podganah in opicah so pri normalnih živalih opazili neželene učinke na telesno držo, obliko kosti, mobilnost in trdnost kosti. Pri opicah je vrednost NOAEL za vosoritid 25 $\mu\text{g/kg}$ (povprečna vrednost C_{max} 1170 pg/ml; približno enakovredna priporočenemu odmerku za ljudi pri 20-kilogramskem človeku), če se injicira subkutano 44 tednov vsak dan.

Karcinogenost/mutagenost

Študij karcinogenosti in genotoksičnosti za vosoritid niso opravili. Glede na mehanizem delovanja se ne pričakuje, da bi bil vosoritid tumorogen.

Zmanjšana plodnost

V študiji o plodnosti in sposobnosti razmnoževanja pri samcih in samicah podgan z odmerki do 540 µg/kg/dan vosoritid ni imel nobenega učinka na uspešnost parjenja, plodnost ali značilnosti legla.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Vosoritid ni povezan z učinki na reproduktivne, maternične in razvojne parametre, izmerjene pri podganah in zajcih za raziskave o plodnosti, ali razvoj zarodka/plodu v študijah razvoja pred porodom in po njem.

Vosoritid so odkrili v materinem mleku pri podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

citronska kislina (E 330)
natrijev citrat (E 331)
trehaloza dihidrat
manitol (E 421)
metionin
polisorbat 80 (E 433)

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

4 leta

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizična stabilnost je bila dokazana 3 ure pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izključuje tveganje kontaminacije z mikrobi.

Če zdravila Voxzogo ne uporabite takoj, ga morate injicirati v 3 urah po rekonstituciji (glejte poglavje 4.2).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Voxzogo se lahko pri sobni temperaturi do 30 °C hrani samo enkrat največ 90 dni, vendar ne po datumu izteka roka uporabnosti. Po shranjevanju zdravila Voxzogo na sobni temperaturi ga ne smete več vrniti v hladilnik.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vosoritid 0,4 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek

2-mililitrska viala (steklo) z gumijastim zamaškom (butil ali bromobutil) in belo prekrivno zaporko.

Vehikel

Napolnjena injekcijska brizga (steklo) z batom (bromobutil) in zaporko konice z nastavkom po Luerju in pečatom proti nedovoljenemu odpiranju, ki vsebuje 0,5 ml vode za injekcije.

Vosoritid 0,56 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek

2-mililitrska viala (steklo) z gumijastim zamaškom (butil ali bromobutil) in prekrivno zaporko magentne barve.

Vehikel

Napolnjena injekcijska brizga (steklo) z bati (bromobutil) in zaporko konice z nastavkom po Luerju in pečatom proti nedovoljenemu odpiranju, ki vsebuje 0,7 ml vode za injekcije.

Vosoritid 1,2 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek

2-mililitrska viala (steklo) z gumijastim zamaškom (butil ali bromobutil) in sivo prekrivno zaporko.

Vehikel

Napolnjena injekcijska brizga (steklo) z bati (bromobutil) in zaporko konice z nastavkom po Luerju in pečatom proti nedovoljenemu odpiranju, ki vsebuje 0,6 ml vode za injekcije.

Ena škatla vsebuje:

- 10 vial zdravila Voxzogo
- 10 napolnjenih injekcijskih brizg z vodo za injekcije
- 10 posameznih igel za enkratno uporabo (23 G, za rekonstitucijo)
- 10 posameznih injekcijskih brizg za enkratno uporabo (30 G, za aplikacijo)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Voxzogo za subkutano injiciranje

- Pravilno jakost zdravila Voxzogo in pravilno napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom (volumen za rekonstitucijo) je treba potrditi glede na bolnikovo telesno maso (glejte preglednico 1).

- Vsi potrebni pomožni pripomočki morajo biti pripravljeni pred začetkom.
 - o Alkoholne krpice
 - o Gaza ali obliži
 - o Vsebnik za ostre predmete
- Pred rekonstitucijo zdravila Voxzogo je treba vialo z zdravilom Voxzogo in vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi (voda za injekcije) vzeti iz hladilnika in počakati, da dosežeta sobno temperaturo.
- Igla za vehikel se mora držati vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (voda za injekcije).
- V vialo je treba injicirati celoten volumen vehikla.
- Vehikel v viali je treba nežno premešati, da se beli prašek popolnoma raztopi. Viale se ne sme stresati.
- Volumen odmerka rekonstituirane raztopine je treba počasi odvzeti iz viale za enkratno uporabo v injekcijsko brizgo.
- Po rekonstituciji je to zdravilo bistra, brezbarvna do rumena tekočina. Raztopine se ne sme uporabiti, če je razbarvana ali motna ali če vsebuje delce.
- Po rekonstituciji se zdravilo lahko hrani v viali pri sobni temperaturi do 25 °C največ 3 ure. To zdravilo ne vsebuje konzervansov.
- Za aplikacijo je treba potreben volumen odmerka izvleči iz viale z uporabo priložene injekcijske brizge za aplikacijo (glejte preglednico 1).
- Posamezna viala in napolnjena injekcijska brizga sta samo za enkratno uporabo.
- Uporablja se lahko samo priložena injekcijska brizga.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Vse igle in injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. avgusta 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/YYYY

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irski

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z 0,4 MG ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

Voxzogo 0,4 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
vosoritid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 0,4 mg vosoritida. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 0,4 mg vosoritida v 0,5 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 0,8 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: citronska kislina (E 330), natrijev citrat (E 331), trehaloza dihidrat, manitol (E 421), metionin, polisorbat 80 (E 433)
Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ta škatla vsebuje:

10 vial s praškom (0,4 mg)
10 injekcijskih brizg z vehiklom (0,5 ml)
10 igel za enkratno uporabo
10 injekcijskih brizg za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Pri sobni temperaturi do 30 °C se lahko hrani samo enkrat največ 90 dni.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

Če vosoritida ne uporabite takoj, ga morate injicirati v 3 urah po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1577/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Voxzogo 0,4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA NA VIALI 0,4 MG

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voxzogo 0,4 mg prašek za injiciranje
vosoritid
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM 0,5 ML

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Voxzogo
subkutana uporaba po rekonstituciji

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Za rekonstitucijo praška v viali.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE 0,5 ML

1. IME ZDRAVILA

Vehikel za zdravilo Voxzogo
Voda za injekcije
subkutana uporaba po rekonstituciji
0,5 ml

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z 0,56 MG ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

Voxzogo 0,56 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
vosoritid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 0,56 mg vosoritida. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 0,56 mg vosoritida v 0,7 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 0,8 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: citronska kislina (E 330), natrijev citrat (E 331), trehaloza dihidrat, manitol (E 421), metionin, polisorbat 80 (E 433)
Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ta škatla vsebuje:

10 vial s praškom (0,56 mg)
10 injekcijskih brizg z vehiklom (0,7 ml)
10 igel za enkratno uporabo
10 injekcijskih brizg za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Pri sobni temperaturi do 30 °C se lahko hrani samo enkrat največ 90 dni.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

Če vosoritida ne uporabite takoj, ga morate injicirati v 3 urah po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1577/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Voxzogo 0,56 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA NA VIALI 0,56 MG

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voxzogo 0,56 mg prašek za injiciranje
vosoritid
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,56 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI 0,7 ML

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Voxzogo
subkutana uporaba po rekonstituciji

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,7 ml

6. DRUGI PODATKI

Za rekonstitucijo praška v viali.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE 0,7 ML

1. IME ZDRAVILA

Vehikel za zdravilo Voxzogo
Voda za injekcije
subkutana uporaba po rekonstituciji
0,7 ml

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z 1,2 MG ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

Voxzogo 1,2 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
vosoritid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 1,2 mg vosoritida. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 1,2 mg vosoritida v 0,6 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 2 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: citronska kislina (E330), natrijev citrat (E331), trehaloza dihidrat, manitol (E 421), metionin, polisorbat 80 (E 433)
Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ta škatla vsebuje:

10 vial s praškom (1,2 mg)
10 injekcijskih brizg z vehiklom (0,6 ml)
10 igel za enkratno uporabo
10 injekcijskih brizg za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Pri sobni temperaturi do 30 °C se lahko hrani samo enkrat največ 90 dni.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

Če vosoritida ne uporabite takoj, ga morate injicirati v 3 urah po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1577/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Voxzogo 1,2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI 1,2 MG

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voxzogo 1,2 mg prašek za injiciranje
vosoritid
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,2 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI 0,6 ML

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Voxzogo
subkutana uporaba po rekonstituciji

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Za rekonstitucijo praška v viali.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE 0,6 ML

1. IME ZDRAVILA

Vehikel za zdravilo Voxzogo
Voda za injekcije
subkutana uporaba po rekonstituciji
0,6 ml

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Voxzogo 0,4 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Voxzogo 0,56 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Voxzogo 1,2 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
vosoritid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas ali vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate vi ali vaš otrok dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če vi ali vaš otrok opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Voxzogo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Voxzogo
3. Kako uporabljati zdravilo Voxzogo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Voxzogo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Voxzogo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Voxzogo

Zdravilo Voxzogo vsebuje učinkovino vosoritid. Podoben je beljakovini v telesu, ki jo imenujemo C natriuretični peptid (CNP). Vosoritid se proizvaja z rekombinantno tehnologijo z bakterijami, ki so bile spremenjene tako, da vključujejo gen za proizvodnjo te beljakovine.

Za kaj uporabljamo zdravilo Voxzogo

To zdravilo se uporablja za zdravljenje ahondroplazije pri bolnikih, starih 4 mesece in več, ki jim kosti še vedno rastejo. Ahondroplazija je genetsko stanje, ki vpliva na rast skoraj vseh kosti v telesu, vključno s kostmi lobanje, hrbtenice, rok in nog, kar povzroči zelo majhno postavo z značilnim videzom.

Zdravilo je indicirano samo za ahondroplazijo, ki jo povzročajo mutacije gena *FGFR3*, potrjene z genetskim testiranjem.

Kako deluje zdravilo Voxzogo

Učinkovina v zdravilu Voxzogo deluje neposredno na rastne predele kosti in spodbuja rast nove kosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Voxzogo

Ne uporabljajte zdravila Voxzogo

- če ste vi ali vaš otrok alergični na vosoritid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Voxzogo se posvetujte z zdravnikom:

- če imate vi ali vaš otrok hudo bolezen srca ali težave s krvnim tlakom;
- če vi ali vaš otrok jemljete ali ste pred kratkim jemali zdravila, ki znižujejo krvni tlak.

Če za vas ali vašega otroka velja kar koli od naštetega ali če ste glede tega v dvomih, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Voxzogo.

Vpliv na krvni tlak

Zdravilo Voxzogo lahko zniža krvni tlak. Zaradi tega ste lahko omotični, občutite slabost ali ste utrujeni. Krvni tlak se običajno vrne na normalno vrednost v 90 minutah po injiciranju zdravila Voxzogo. Če se ti učinki pojavijo v hujši obliki, obvestite zdravnika.

Pitje zadostnih količin tekočine v času injiciranja lahko zmanjša verjetnost pojava teh učinkov.

Priporoča se, da bolniki pojedjo lahek prigrizek in spijejo dovolj tekočine (npr. vodo, mleko ali sok) približno 30 minut pred injiciranjem.

Otroci in mladostniki

Ni dovolj informacij o uporabi tega zdravila pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, zato se uporaba ne priporoča.

Druga zdravila in zdravilo Voxzogo

Obvestite zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če vi ali vaš otrok prejimate to zdravilo in ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Uporaba tega zdravila se ne priporoča med nosečnostjo in dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil, koles in strojev

Zaradi tega zdravila ste lahko omotični, utrujeni ali občutite slabost kmalu po injiciranju. Če pride do tega, ne vozite, ne kolesarite, ne bodite fizično aktivni in ne upravljajte strojev približno eno uro po injiciranju oziroma dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Voxzogo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Voxzogo

Zdravilo Voxzogo mora injicirati skrbnik. Zdravila Voxzogo ne injicirajte otroku, dokler vas zdravstveno osebje ustrezno ne usposobi.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek

Zdravnik bo določil pravi odmerek glede na vašo telesno maso ali telesno maso vašega otroka. Zdravnik vam bo povedal, koliko raztopine za injiciranje morate injicirati. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Preglednica 1 prikazuje odmerke, ki ga morate vi ali vaš otrok dnevno injicirati glede na telesno maso. Količina, ki jo je treba injicirati, je lahko predstavljena v različnih volumnih glede na vrsto brizge, ki je priložena v pakiranju (mililitri (ml) ali enote (e.)). Preverite, ali imate pravi odmerek za brizgo, ki jo uporabljate.

Preglednica 1: Preglednica odmerjanja raztopine za injiciranje zdravila Voxzogo

Telesna masa (kg)	Odmerek (mg)	Vosoritid 0,4 mg vehikel (voda za injekcije): 0,5 ml koncentracija 0,8 mg/ml		Vosoritid 0,56 mg vehikel (voda za injekcije): 0,7 ml koncentracija 0,8 mg/ml		Vosoritid 1,2 mg vehikel (voda za injekcije): 0,6 ml koncentracija 2 mg/ml	
		Dnevni volumen za injiciranje					
		ml	enote	ml	enote	ml	enote
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.

Vi ali vaš otrok pojejte lahek prigrizek in spijte dovolj vode, mleka ali soka približno 30 minut pred injiciranjem. To lahko zmanjša neželene učinke, kot so omotica, utrujenost ali navzea (slabost).

Kako uporabljati zdravilo Voxzogo

Zdravilo Voxzogo počasi injicirajte pod kožo (subkutana injekcija).

Zdravilo injicirajte vsak dan ob približno istem času.

Priporoča se, da zdravilo vsak dan injicirate na drugem mestu in istega mesta ne uporabite 2 dni zaporedoma. Zdravila ne injicirajte v pigmentna znamenja, brazgotine, materina znamenja ali območja, kjer je koža občutljiva, poškodovana, pordela ali trda.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Voxzogo, kot bi smeli

Če ste injicirali večji odmerek zdravila Voxzogo, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Voxzogo

Če otrok ne dobi predvidenega odmerka, mu ga lahko še vedno injicirate v 12 urah od predvidenega časa. Če je od predvidenega časa odmerka minilo več kot 12 ur, ne injicirajte pozabljenega odmerka. Počakajte do naslednjega dne in nadaljujte z običajnim odmerkom ob običajni uri.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Voxzogo

Preden se odločite za prenehanje zdravljenja otroka, se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Če imate vi ali vaš otrok dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo **pri več kot 1 od 10 bolnikov**:

- nizek krvni tlak (začasni neželeni učinki so med drugim omotica, občutek utrujenosti ali občutek slabosti kmalu po injiciranju)
- bruhanje
- reakcije na mestu injiciranja: pordelost, srbenje, vnetje, otekline, podplutba, izpuščaj, koprivnica, bolečina. Reakcije na mestu injiciranja so običajno blage in v nekaj urah izzvenijo same od sebe
- povišana raven alkalne fosfataze v krvi (dokazano s krvnimi preiskavami)

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo **pri največ 1 od 10 bolnikov**:

- občutek omedlevice ali vrtoglavice
- omotica
- navzea
- utrujenost

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo **pri največ 1 od 100 bolnikov**:

- čezmerna poraščenost kjerkoli na telesu pri moških ali ženskah (hipertrihoza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če vi ali vaš otrok opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Voxzogo

Zdravilo shranjujte **nedosegljivo otrokom!**

Tega zdravila **ne** smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). **Ne zamrzujte**. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Voxzogo se lahko pri sobni temperaturi (do 30 °C) hrani največ 90 dni, vendar ne po datumu izteka roka uporabnosti. Po shranjevanju zdravila Voxzogo na sobni temperaturi ga **ne** smete več vrniti v hladilnik. Na škatli **zabeležite datum**, ko ste zdravilo Voxzogo vzeli iz hladilnika za shranjevanje pri sobni temperaturi.

Zdravilo Voxzogo uporabite takoj, ko je pripravljeno kot raztopina. V vsakem primeru se mora dati v 3 urah od priprave. Zdravila ne uporabite, če je raztopina za injiciranje motna ali če so v njej delci.

Zdravila ne smete odvreči med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Voxzogo

- Učinkovina je vosoritid.
 - Ena viala vsebuje 0,4 mg praška, rekonstituiranega v raztopini z 0,5 ml vehikla, kar ustreza koncentraciji 0,8 mg/ml.
 - Ena viala vsebuje 0,56 mg praška, rekonstituiranega v raztopini z 0,7 ml vehikla, kar ustreza koncentraciji 0,8 mg/ml.
 - Ena viala vsebuje 1,2 mg praška, rekonstituiranega v raztopini z 0,6 ml vehikla, kar ustreza koncentraciji 2 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so citronska kislina (E 330), natrijev citrat (E 331), trehaloza dihidrat, manitol (E 421), metionin, polisorbat 80 (E 433).
- Vehikel je voda za injekcije.

Izgled zdravila Voxzogo in vsebina pakiranja

Voxzogo prašek in vehikel za raztopino za injiciranje je na voljo kot:

- bel do rumen prašek za raztopino za injiciranje v stekleni viali in
- bister in brezbarven vehikel (voda za injekcije) za raztapljanje praška.

Po raztapljanju praška v vehiklu je raztopina bistra, brezbarvna do rumena tekočina.

Ena škatla vsebuje:

- 10 vial zdravila Voxzogo
- 10 napolnjenih injekcijskih brizg z vodo za injekcije
- 10 posameznih igel za enkratno uporabo
- 10 posameznih injekcijskih brizg za enkratno uporabo

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodila za uporabo injekcijske brizge, označene z mililitri (ml)

Ta navodila za uporabo preberite pred uporabo zdravila Voxzogo in vsakič, ko ponovno prejmete zdravilo. Morda bodo na voljo nove informacije.

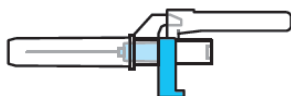
Priloženi predmeti za injiciranje zdravila Voxzogo (glejte sliko A)

Slika A

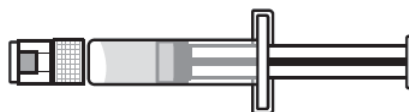
Viala z zdravilom Voxzogo



Igla za vehikel
(moder jeziček uvleče iglo)



Injekcijska brizga z vehiklom
(vsebuje vodo za injekcije za
rekonstitucijo zdravila Voxzogo)



Injekcijska brizga



Če niste prepričani glede svojega priporočenega odmerka ali načina uporabe igle za vehikel in injekcijske brizge, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.

Predmeti, ki so potrebni, vendar *niso* priloženi v pakiranju (glejte sliko B)

Če nimate teh predmetov, se posvetujte s farmacevtom.

Slika B

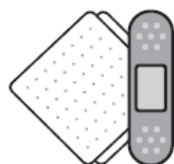
Alkoholne krpice



Vsebnik za ostre predmete

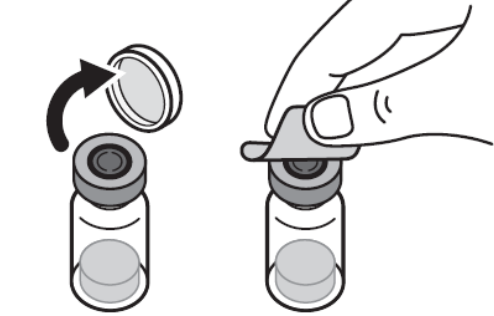
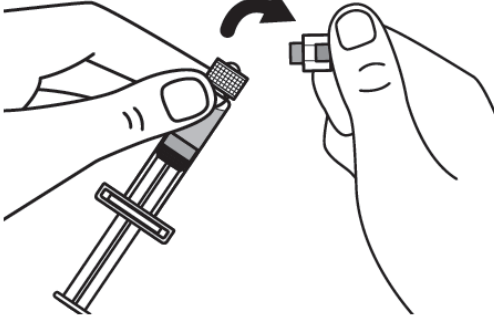
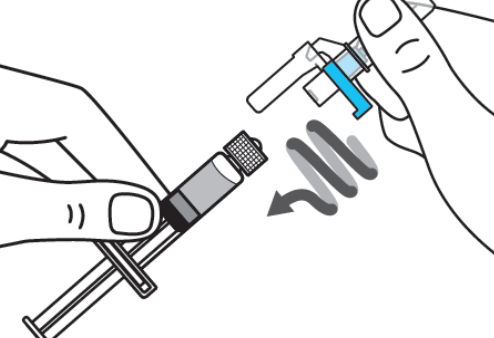
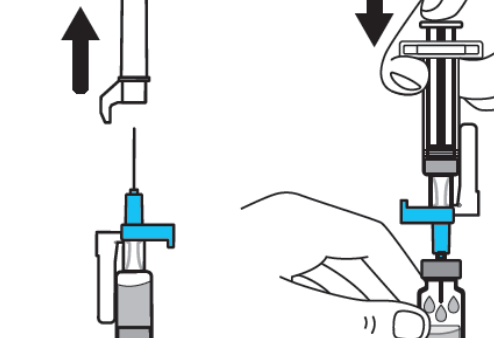


Gaza ali obliž



PRIPRAVA NA INJICIRANJE

Preden začnete, pripravite čisto delovno površino in si umijte roke.

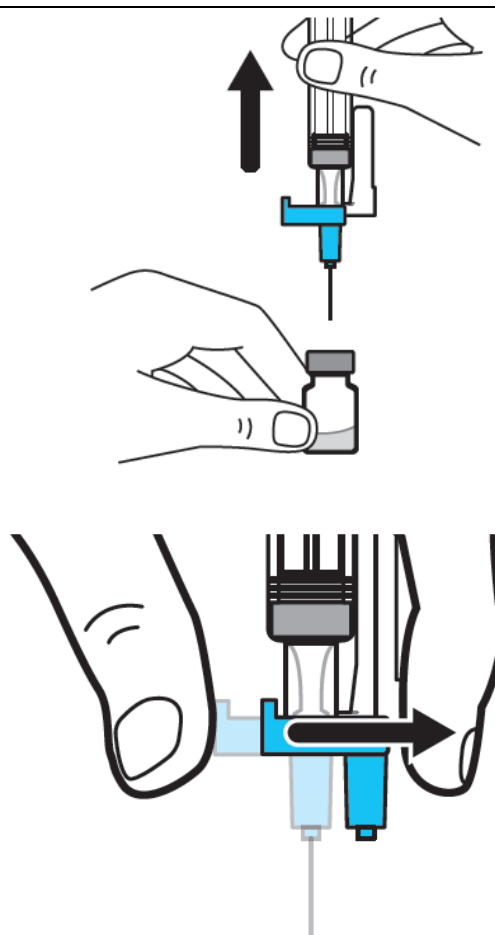
1. korak: Na čisti, ravni površini odstranite zaporko viala in obrišite zgornji del z alkoholno krpico. Zamaška viala se ne dotikajte s prsti po tem, ko ste ga obrisali z alkoholno krpico.	
2. korak: Pokrovček nežno upognite, da ga odlomite z injekcijske brizge z vehiklom.	
3. korak: Iglo za vehikel navijajte na injekcijsko brizgo z vehiklom, dokler je ne morete več obračati.	
4. korak: Odstranite pokrovček igle in vstavite iglo v vialo skozi sredino zamaška viala. Bat brizge počasi potiskajte navzdol, da injicirate vso tekočino. Pazite, da ne potisnete modrega jezika, dokler ne dosežete 5. koraka.	

5. korak: Odstranite iglo iz viala in nato pritisnite moder jeziček, da uvlečete iglo. Iglo in injekcijsko brizgo zavrzite v vsebnik za ostre predmete.

Glejte 19. korak in „Odstranjevanje (odlaganje) zdravila Voxzogo“.

Za injiciranje ne uporabite injekcijske brizge z vehiklom.

⚠ POZOR: Pazite, da se ne dotaknete konice igle.



6. korak: Nežno vrtite vialo, da se prašek popolnoma raztopi in je raztopina bistra.

Ne stresajte.

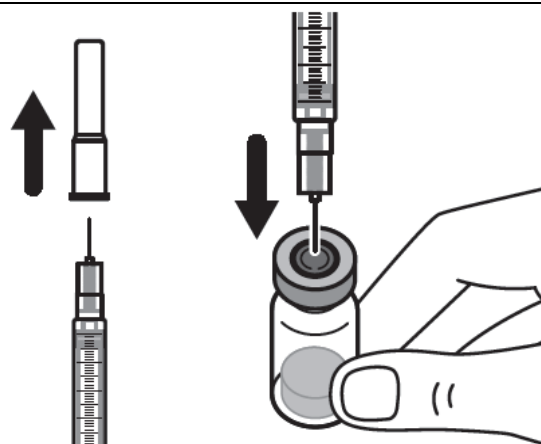
Prepričajte se, da je zdravilo bistro do rumeno, da ni motno in da v njem ni delcev.



7. korak: Odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge in vstavite iglo v vialo naravnost skozi sredino zamaška viala.

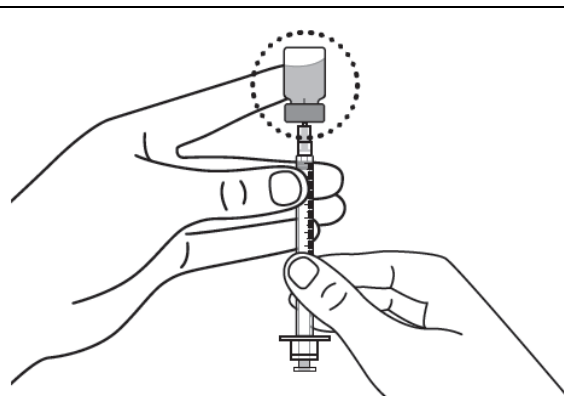
Pazite, da ne upognete igle.

⚠ POZOR: Zaporke ne namestite nazaj na iglo.



8. korak: Pazljivo držite vialo in injekcijsko brizgo ter obrnite vialo na glavo, ko je igla še vstavljena. Viala mora biti na vrhu.

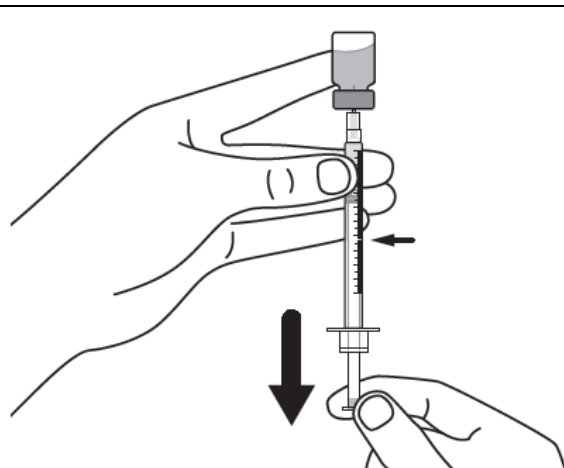
Pazite, da ne upognete igle.



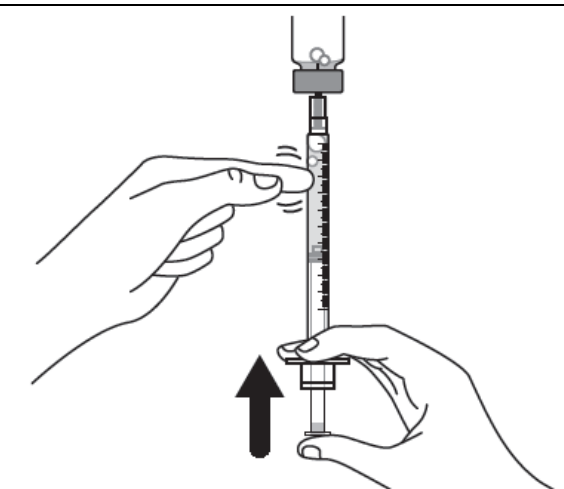
9. korak: Konico igle pustite v zdravilu in počasi povlecite bat brizge nazaj, da potegnete predpisan odmerek v brizgo.

Količino preverite na nalepki s predpisanim odmerkom.

⚠ POZOR: Potegnite predpisan odmerek.



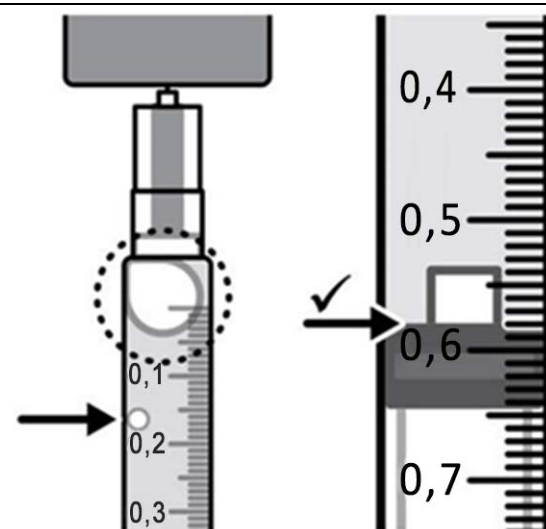
10. korak: Nežno potrkajte po brizgi, da odstranite velike zračne mehurčke. Nato **počasi** potisnite mehurčke nazaj v vialo.



11. korak: Ponavljajte 9. in 10. korak, dokler ni v brizgi pravilen predpisan odmerek brez večjih mehurčkov.

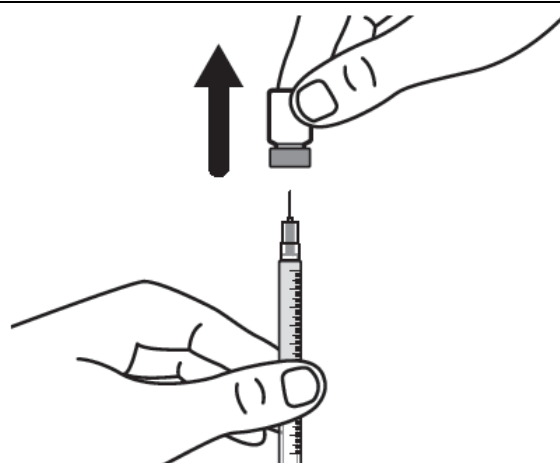
Prepričajte se, da se odmerek v brizgi ujema s predpisanim odmerkom. Merite od izhodišča bata, kot je prikazano na sliki.

⚠ POZOR: Odstranite velike mehurčke. 1 ali 2 majhna mehurčka sta sprejemljiva.



12. korak: Prepričajte se, da imate v brizgi predpisan odmerek, nato pa odstranite vialo in se pripravite na injiciranje.

⚠ POZOR: Preden odstranite vialo, se prepričajte, da se količina ujema s predpisanim odmerkom.



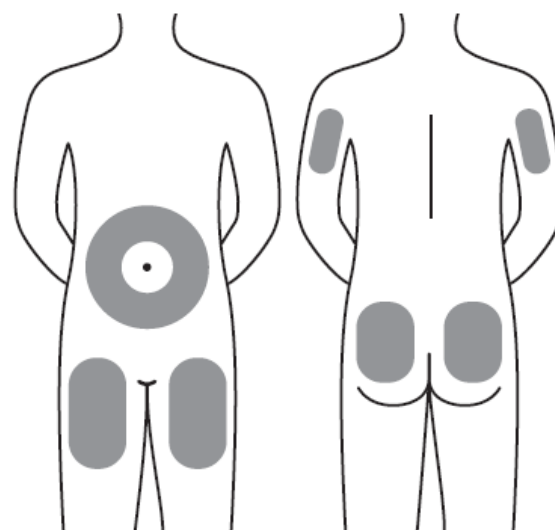
IZBIRA IN PRIPRAVA MESTA ZA INJICIRANJE

13. korak: Zdravilo Voxzogo lahko injicirate samo v maščobno plast pod kožo (subkutana injekcija).

- Zdravila ne injicirajte skozi oblačila.
- Zdravila ne injicirajte na isto mesto dvakrat zaporedoma.
- Zdravila ne injicirajte v kožo, ki je vneta, poškodovana, pordela, trda ali brazgotinasta.

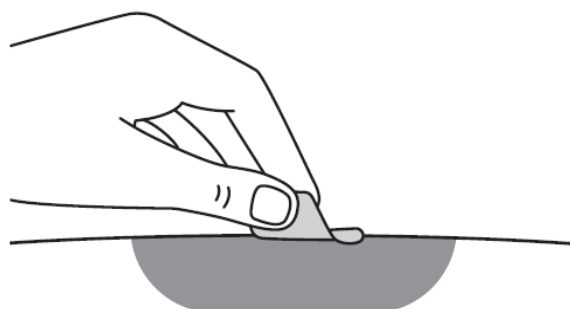
Za injiciranje so priporočena ta mesta:

- **hrbтни del nadlakti** ali
- **stegna** ali
- **trebuh** (5 centimetrov od popka) ali
- **zadnjica**

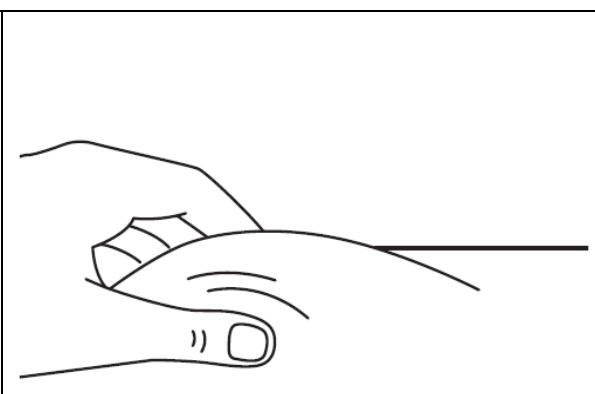
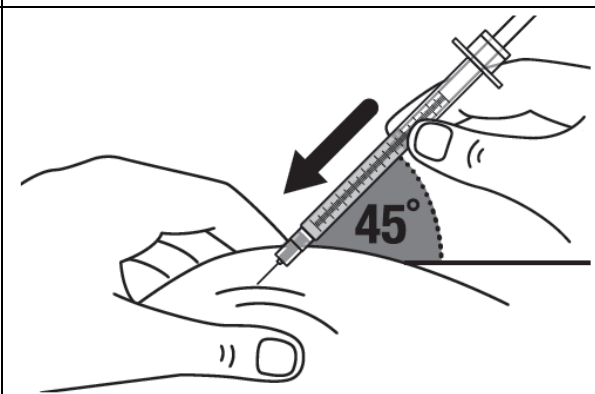
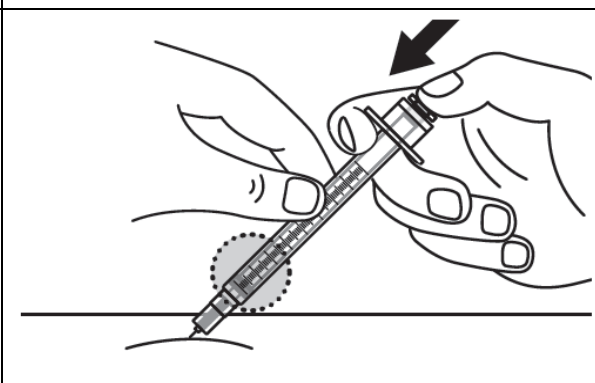
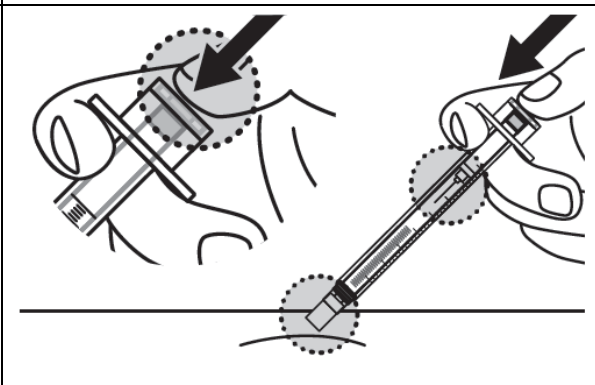


14. korak: Mesto injiciranja obrišite z alkoholno krpico in počakajte, da se koža posuši na zraku.

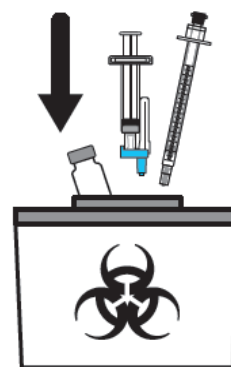
Pred injiciranjem se mesta ne dotikajte znova.



INJICIRANJE ZDRAVILA VOXZOGO

15. korak: Ko obrišete mesto injiciranja z alkoholno krpico, kožo okoli izbranega mesta injiciranja stisnite v gubo.	
16. korak: Iglo hitro v celoti vstavite v kožo pod kotom 45 stopinj.	
17. korak: Spustite gubo in bat brizge počasi potisnite do konca. Injicirajte celoten odmerek.	
18. korak: Še naprej pritiskajte bat brizge, dokler se igla ne uvleče v brizgo.	

19. korak: Uporabljeno vialo, injekcijske brizge in igle zavrzite v vsebnik za ostre predmete. Za več informacij glejte poglavje „Odstranjevanje (odlaganje) zdravila Voxzogo“.



Po injiciranju zdravila Voxzogo

- Preverite mesto injiciranja. Če je na mestu injiciranja majhna količina krvi, nanj za nekaj sekund nežno pritisnite blazinico iz gaze ali nalepite obliž.
- **Ne** drgnite mesta injiciranja.
- Bodite pozorni na znake nizkega krvnega tlaka, kot so omotica, utrujenost ali slabost. Če imate te simptome, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem, nato pa se uležite na hrbet in si podložite noge z blazinami, da jih dvignete.

Odstranjevanje (odlaganje) zdravila Voxzogo

Uporabljene ali pretečene vialo, igle in injekcijske brizge takoj po uporabi zavrzite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.

Če nimate vsebnika za odlaganje ostrih predmetov, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki:

- je izdelan iz trpežne plastike,
- ga je mogoče zapreti s pokrovom, ki je odporen na vbode in se tesno prilega ter zadržuje ostre predmete,
- med uporabo stoji pokonci in je stabilen,
- ne prepušča in
- je ustrezno označen z opozorilom o vsebnosti nevarnih odpadkov.

Ko je vsebnik za odlaganje ostrih predmetov skoraj poln, morate upoštevati lokalne smernice, da ga ustrezno zavržete.

Zdravil, vial, igel in injekcijskih brizg ne smete odvreči med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Navodila za uporabo injekcijske brizge, označene z enotami (e.)

Ta navodila za uporabo preberite pred uporabo zdravila Voxzogo in vsakič, ko ponovno prejmete zdravilo. Morda bodo na voljo nove informacije.

Igle za vehikel in brizge za aplikacijo v tem pakiranju so nove komponente in so označene z enotami (e.) (Units) za merjenje priporočenega odmerka. Zdravnik vam bo povedal, kakšen je priporočeni odmerek za aplikacijo glede na razpon telesne mase.

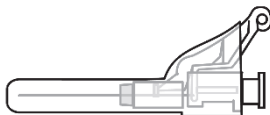
Priloženi predmeti za injiciranje zdravila Voxzogo (glejte sliko A)

Slika A

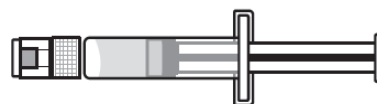
Viala z zdravilom Voxzogo



Igla za vehikel



Injekcijska brizga z vehiklom
(vsebuje vodo za injekcije za
rekonstitucijo zdravila Voxzogo)



Injekcijska brizga



Odmerek lahko dovedete z injekcijsko brizgo na sliki A. Meritve te brizge so enakovredne vrednostim v ml, kot sledi: 0,1 ml = 10 enot.

Če niste prepričani glede svojega priporočenega odmerka ali načina uporabe igle za vehikel in injekcijske brizge, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.

Predmeti, ki so potrebni, vendar *niso* priloženi v pakiranju (glejte sliko B)

Če nimate teh predmetov, se posvetujte s farmacevtom.

Slika B

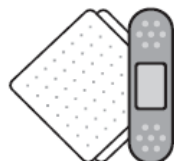
Alkoholne krpice



Vsebnik za ostre predmete

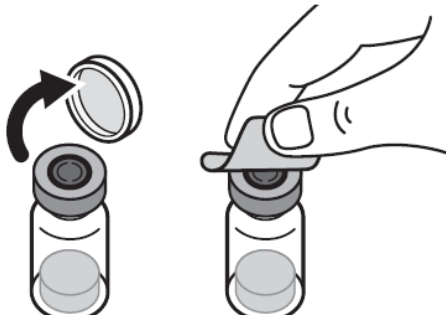
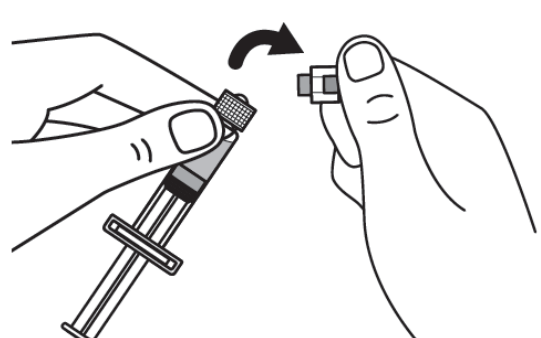
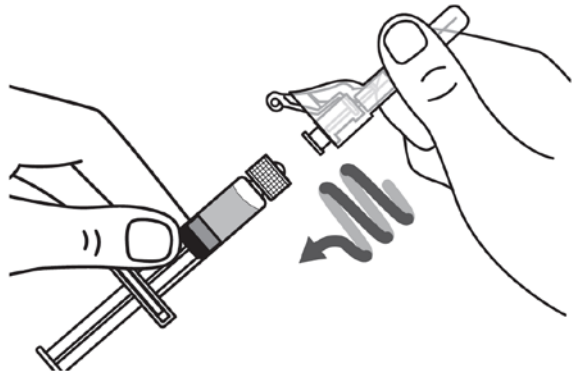
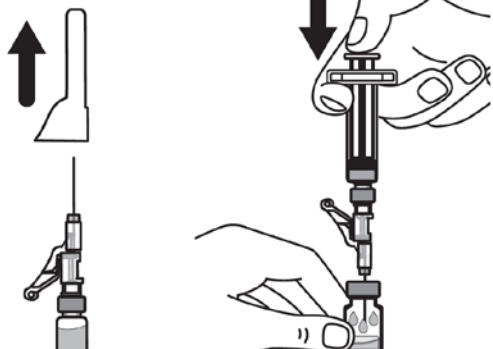


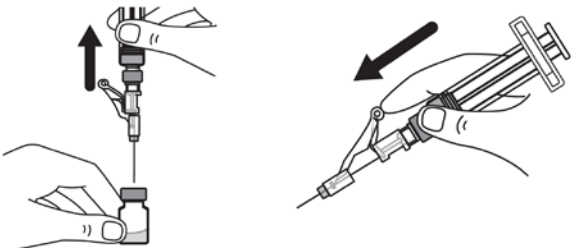
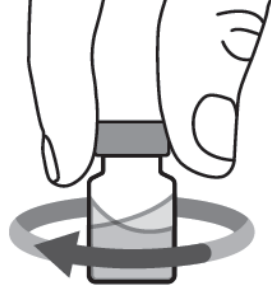
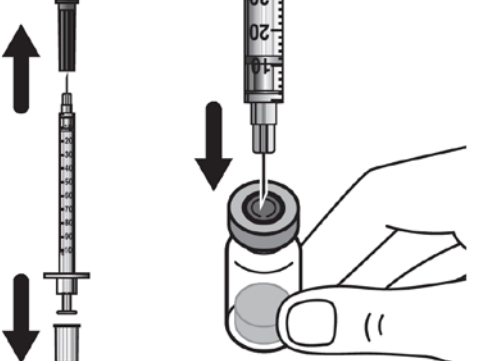
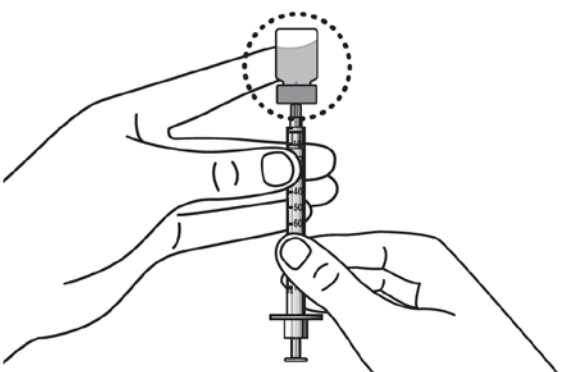
Gaza ali obliž

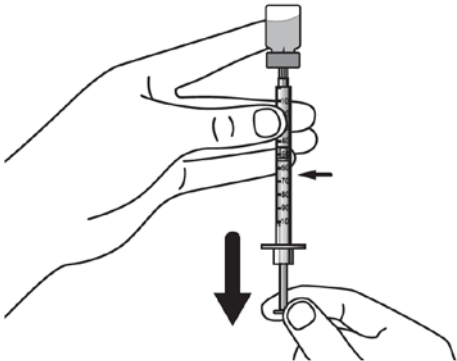
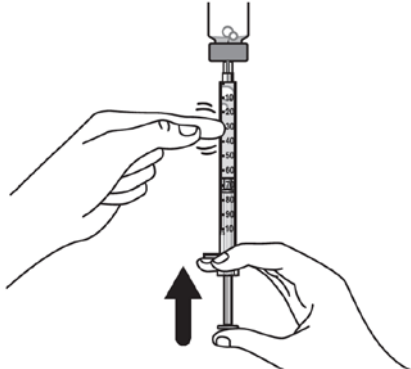
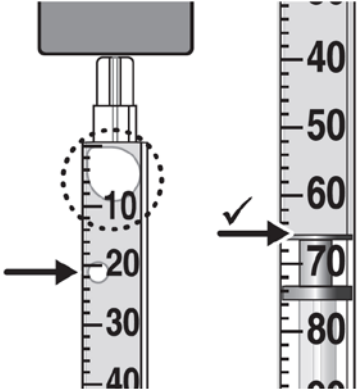
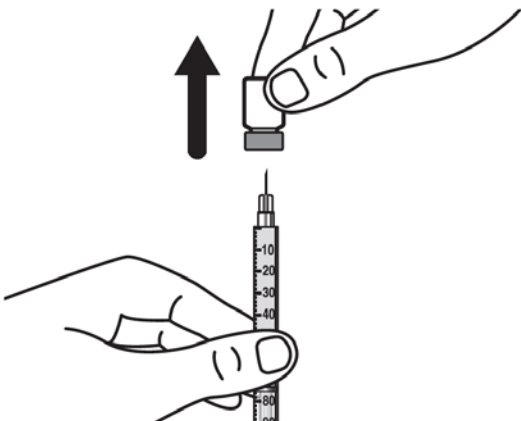


PRIPRAVA NA INJICIRANJE

Preden začnete, pripravite čisto delovno površino in si umijte roke.

1. korak: Na čisti, ravni površini odstranite zaporko vial in obrišite zgornji del z alkoholno krpico. Zamaška vial se ne dotikajte s prsti po tem, ko ste ga obrisali z alkoholno krpico.	 The diagram shows two steps. On the left, a hand is shown removing the cap from a vial. On the right, a hand is shown wiping the top of the vial with an alcohol swab.
2. korak: Pokrovček nežno upognite, da ga odlomite z injekcijske brizge z vehiklom.	 The diagram shows a hand holding a syringe and using the plunger to lift the cap from the vial.
3. korak: Iglo za vehikel navijajte na injekcijsko brizgo z vehiklom, dokler je ne morete več obračati.	 The diagram shows a hand holding a syringe and another hand attaching a needle to the syringe.
4. korak: Odstranite pokrovček igle in vstavite iglo v vialo skozi sredino zamaška vial. Bat brizge počasi potiskajte navzdol, da injicirate vso tekočino.	 The diagram shows two steps. On the left, a hand is shown removing the cap from the needle. On the right, a hand is shown inserting the needle into the vial.

5. korak: Odstranite iglo iz viala. Iglo in injekcijsko brizgo zavržite v vsebnik za ostre predmete. Glejte 18. korak in „Odstranjevanje (odlaganje) zdravila Voxzogo“. Za injiciranje ne uporabite injekcijske brizge z vehiklom. ⚠ POZOR: Pazite, da se ne dotaknete konice igle.	
6. korak: Nežno vrtite vialo, da se prašek popolnoma raztopi in je raztopina bistra. Ne stresajte. Prepričajte se, da je zdravilo bistro do rumeno, da ni motno in da v njem ni delcev.	
7. korak: Odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge in vstavite iglo v vialo naravnost skozi sredino zamaška viala. Pazite, da ne upognete igle. ⚠ POZOR: Zaporke ne namestite nazaj na iglo.	
8. korak: Pazljivo držite vialo in injekcijsko brizgo ter obrnite vialo na glavo, ko je igla še vstavljena. Viala mora biti na vrhu. Pazite, da ne upognete igle.	

9. korak: Konico igle pustite v zdravilu in počasi povlecite bat brizge nazaj, da potegnete predpisan odmerek v brizgo. Količino preverite na nalepki s predpisanim odmerkom. ⚠ POZOR: Preverite injekcijsko brizgo v pakiranju in vanjo potegnite predpisan odmerek.	
10. korak: Nežno potrkajte po brizgi, da odstranite velike zračne mehurčke. Nato počasi potisnite mehurčke nazaj v vialo.	
11. korak: Ponavljajte 9. in 10. korak, dokler ni v brizgi pravi predpisan odmerek brez večjih mehurčkov. Prepričajte se, da se odmerek v brizgi ujema s predpisanim odmerkom. Merite od izhodišča bata, kot je prikazano na sliki. ⚠ POZOR: Odstranite velike mehurčke. 1 ali 2 majhna mehurčka sta sprejemljiva.	
12. korak: Prepričajte se, da imate v brizgi predpisan odmerek, nato pa odstranite vialo in se pripravite na injiciranje. ⚠ POZOR: Preden odstranite vialo, se prepričajte, da se količina ujema s predpisanim odmerkom.	

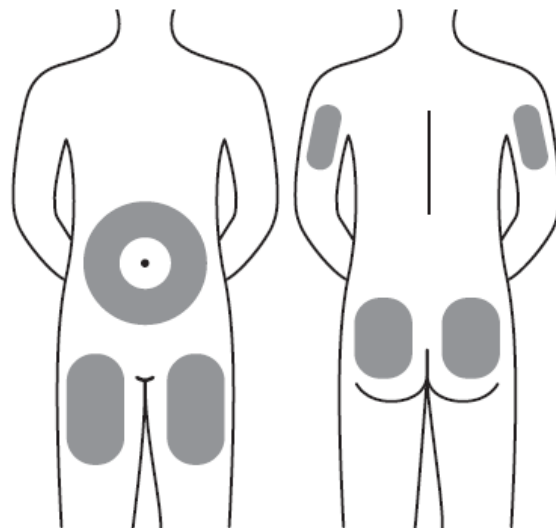
IZBIRA IN PRIPRAVA MESTA ZA INJICIRANJE

13. korak: Zdravilo Voxzogo lahko injicirate samo v maščobno plast pod kožo (subkutana injekcija).

- Zdravila ne injicirajte skozi oblačila.
- Zdravila ne injicirajte na isto mesto dvakrat zaporedoma.
- Zdravila ne injicirajte v kožo, ki je vneta, poškodovana, pordela, trda ali brazgotinasta.

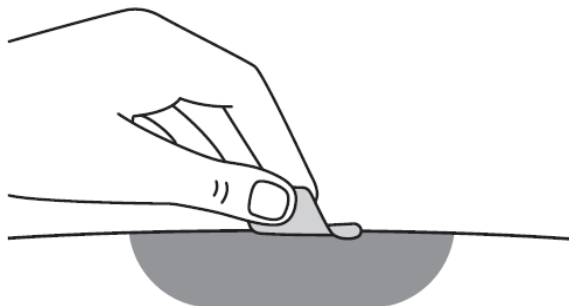
Za injiciranje so priporočena ta mesta:

- **hrbтни del nadlakti** ali
- **stegna** ali
- **trebuh** (5 centimetrov od popka) ali
- **zadnjica**

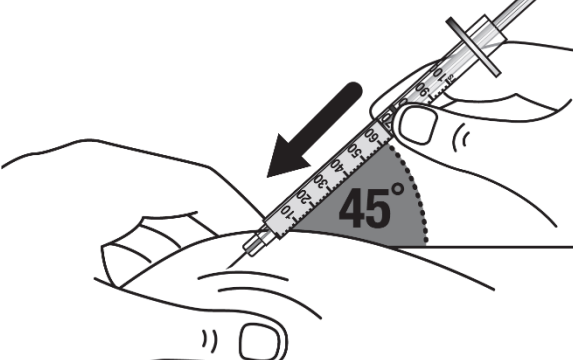
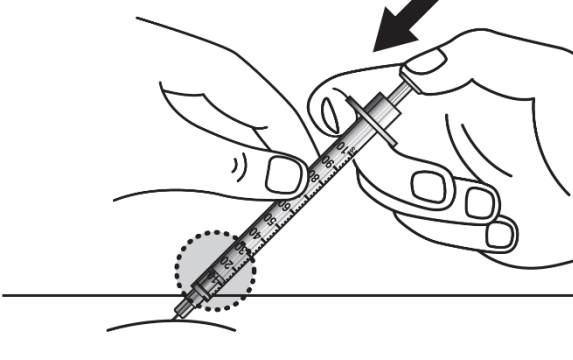
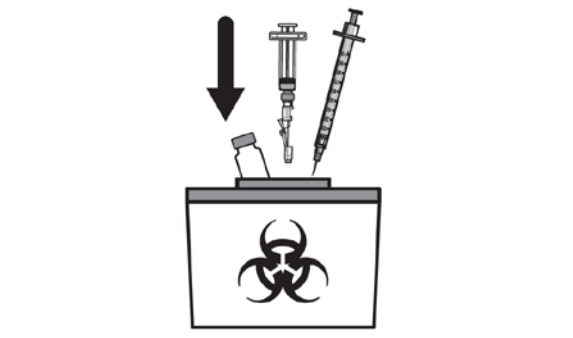


14. korak: Mesto injiciranja obrišite z alkoholno krpico in počakajte, da se koža posuši na zraku.

Pred injiciranjem se mesta ne dotikajte znova.



INJICIRANJE ZDRAVILA VOXZOGO

15. korak: Ko obrišete mesto injiciranja z alkoholno krpico, kožo okoli izbranega mesta injiciranja stisnite v gubo.	
16. korak: Iglo hitro v celoti vstavite v kožo pod kotom 45 stopinj.	
17. korak: Spustite gubo in bat brizge počasi potisnite do konca. Injicirajte celoten odmerek.	
18. korak: Uporabljeno vialo, injekcijske brizge in igle zavržete v vsebnik za ostre predmete. Za več informacij glejte poglavje „Odstranjevanje (odlaganje) zdravila Voxzogo“.	

Po injiciranju zdravila Voxzogo

- Preverite mesto injiciranja. Če je na mestu injiciranja majhna količina krvi, nanj za nekaj sekund nežno pritisnite blazinico iz gaze ali nalepite obliž.
- **Ne** drgnite mesta injiciranja.
- Bodite pozorni na znake nizkega krvnega tlaka, kot so omotica, utrujenost ali slabost. Če imate te simptome, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem, nato pa se ulezite na hrbet in si podložite noge z blazinami, da jih dvignete.

Odstranjevanje (odlaganje) zdravila Voxzogo

Uporabljene ali pretečene vial, igle in injekcijske brizge takoj po uporabi zavržite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.

Če nimate vsebnika za odlaganje ostrih predmetov, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki:

- je izdelan iz trpežne plastike,
- ga je mogoče zapreti s pokrovom, ki je odporen na vbode in se tesno prilega ter zadržuje ostre predmete,
- med uporabo stoji pokonci in je stabilen,
- ne prepušča in
- je ustrezno označen z opozorilom o vsebnosti nevarnih odpadkov.

Ko je vsebnik za odlaganje ostrih predmetov skoraj poln, morate upoštevati lokalne smernice, da ga ustrezno zavržete.

Zdravil, vial, igel in injekcijskih brizg ne smete odvreči med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.