

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voxzogo 0,4 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Voxzogo 0,56 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Voxzogo 1,2 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Voxzogo 0,4 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа 0,4 mg возоритид (vosoritide)*.
След реконституиране всеки флакон съдържа 0,4 mg возоритид в 0,5 ml разтвор, което съответства на концентрация 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа 0,56 mg возоритид (vosoritide)*.
След реконституиране всеки флакон съдържа 0,56 mg возоритид в 0,7 ml разтвор, което съответства на концентрация 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа 1,2 mg возоритид (vosoritide)*.
След реконституиране всеки флакон съдържа 1,2 mg возоритид в 0,6 ml разтвор, което съответства на концентрация 2 mg/ml.

*произведен в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прахът е с бял до жълт цвят, а разтворителят е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Voxzogo е показан за лечение на ахондроплазия при пациенти на възраст 4 месеца и повече, чиито епифизи не са затворени. Диагнозата ахондроплазия трябва да е потвърдена с подходящо генетично изследване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с возоритид трябва да се започне и направлява от лекар с подходяща квалификация за лечение на нарушения на растежа или скелетни дисплазии.

Дозировка

Voxzogo се прилага веднъж дневно като подкожна инжекция. Препоръчителната доза се базира на теглото на пациента и е приблизително между 15 – 30 µg/kg, като по-високата доза се прилага на най-малките деца, вж. таблица 1.

Дозата може да бъде приложена или чрез използване на спринцовки, разграфени в ml, или на спринцовки, разграфени в единици (U) (вж. таблица 1). Деленията за спринцовките, разграфени в единици, са еквиваленти на ml, както следва: 0,1 ml = 10 единици. От практически съображения и за отчитане на промените във фармакокинетиката, свързани с теглото (вж. точка 5.2), се препоръчва следното дозиране.

Таблица 1: Обем на единична доза според телесното тегло в обеми в ml и единици (U)

Телесно тегло (kg)	Доза (mg)	Возоритид 0,4 mg разтвор (вода за инжекции): 0,5 ml концентрация: 0,8 mg/ml		Возоритид 0,56 mg разтвор (вода за инжекции): 0,7 ml концентрация: 0,8 mg/ml		Возоритид 1,2 mg разтвор (вода за инжекции): 0,6 ml концентрация: 2 mg/ml	
		ml	Единици	ml	Единици	ml	Единици
		Дневен инжекционен обем					
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

Продължителност на лечението

Лечението с този лекарствен продукт трябва да бъде спряно, когато се потвърди, че няма по-нататъшен потенциал за растеж, което се определя от скорост на растеж < 1,5 cm/година и затваряне на епифизите.

Пропуснатата доза

Ако бъде пропусната доза возоритид, тя може да бъде приложена в рамките на 12 часа. Ако са изминали повече от 12 часа от първоначално планирания час за прилагане на дозата, пропуснатата доза НЕ трябва да се прилага. Пациентите/болногледачите трябва да бъдат посъветвани да продължат със следващата планирана доза на другия ден.

Проследяване на растежа

Телесното тегло, растежът и физическото развитие на пациентите трябва да бъдат проследявани и оценявани редовно на всеки 3 – 6 месеца. Дозата трябва да се коригира в съответствие с телесното тегло на пациента (вж. таблица 1).

Специални популации

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на возоритид при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са оценявани.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Voxzogo при деца на възраст под 4 месеца са ограничени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2., но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Voxzogo е само за подкожно приложение веднъж дневно. Този лекарствен продукт трябва да се приложи в рамките на 3 часа от реконституирането.

Преди инжектиране, медицинският специалист трябва да:

- обучи болногледачите за приготвянето и подкожното инжектиране на този лекарствен продукт;
- обучи болногледачите и пациентите да разпознават признаци и симптоми на понижено кръвно налягане;
- информира болногледачите и пациентите какво да правят в случай на симптоматични понижения на кръвното налягане.

Пациентите и болногледачите трябва да бъдат инструктирани да редуват местата на подкожно инжектиране. Препоръчителните места на инжектиране по тялото включват предната средна част на бедрата, долната част на корема без областта в радиус от 5 cm около пъпа, горната страна на седалището или задната страна на горната част на ръцете. Една и съща зона на инжектиране не трябва да се използва два поредни дни. Voxzogo не трябва да се инжектира на места, които са зачервени, подути или чувствителни.

Пациентите трябва да са добре хидратирани към момента на инжектиране. Препоръчва се пациентите да поемат малко храна и да изпият достатъчно количество течност (например вода, мляко, сок и др.) около 30 минути преди инжектиране. Целта е да се намалят признаците и симптомите на потенциално понижаване на кръвното налягане (замаяност, умора и/или гадене) (вж. точка 4.4 „Ефекти върху кръвното налягане“).

Ако е възможно, този лекарствен продукт трябва да се инжектира приблизително по едно и също време всеки ден.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

Ефекти върху кръвното налягане

Пациенти със значимо сърдечно или съдово заболяване и пациенти, приемащи антихипертензивни лекарствени продукти, са изключени от участие в клиничните проучвания преди разрешаване за употреба.

За да се намали рискът от потенциално понижаване на кръвното налягане и свързаните симптоми (замаяност, умора и/или гадене), пациентите трябва да са добре хидратирани към момента на инжектиране (вж. точки 4.2 и 4.8).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на единица обем, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Извършени са *in vitro* проучвания с инхибиране и индукция на цитохром P450 (CYP) и *in vitro* проучвания с инхибиране на транспортери. Резултатите предполагат, че возоритид е малко вероятно да причини CYP- или транспортер-медиирани взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при хората, когато лекарственият продукт се прилага едновременно с други лекарствени продукти.

Не са провеждани други проучвания за взаимодействията. Тъй като е рекомбинантен човешки протеин, возоритид е малко вероятен кандидат за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на возоритид при бременни. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на возоритид по време на бременност.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на возоритид в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Возоритид не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не се наблюдава нарушение на фертилитета при мъжки или женски животни в неклинични проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Voxzogo повлиява в умерена степен способността за шофиране, колоездене и работа с машини. Возоритид може да причини преходно понижаване на кръвното налягане, което обикновено е леко, но се съобщава за синкоп, пресинкоп и замаяност, както и други признаци и симптоми на понижено кръвно налягане като нежелани реакции на Voxzogo. Трябва да се вземе предвид отговорът на пациента към лечението и ако е уместно, да се посъветва да не шофира, да не кара велосипед и да не работи с машини поне 60 минути след инжектиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции на возоритид са реакции на мястото на инжектиране (85%), повръщане (27%) и понижено кръвно налягане (13%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции при пациенти, лекувани с возоритид, са посочени в таблицата по-долу.

Нежеланите реакции са посочени по-долу по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотата е определена като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с Voxzogo

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на нервната система		Синкоп
		Пресинкоп
		Замаяност
Съдови нарушения	Хипотония ^a	
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Гадене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране ^b	Умора
Изследвания	Повишена алкална фосфатаза	

a. Хипотонията включва както асимптоматични, така и симптоматични нежелани реакции.

b. Реакциите на мястото на инжектиране включват предпочитаните термини: еритема на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, уртикария на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, посиняване на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, хеморагия на мястото на инжектиране, промяна в цвета на мястото на инжектиране и индурация на мястото на инжектиране.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипотония

В проучването АСН 111-301 при пациенти на възраст ≥ 5 години, при 13% от пациентите, лекувани с возоритид, в сравнение с 5% от пациентите, лекувани с плацебо, се съобщават събития на понижено налягане, които са преходни и отшумяват без намеса. Медианата на времето до появата от момента на инжектиране е 31 (от 18 до 120) минути с отшумяване за 31 (от 5 до 90) минути. Съобщените събития са идентифицирани предимно по време на периоди на често наблюдение на жизнените показатели при посещения в клиниката след прилагане в продължение на 52-седмичен период на лечение. 2% от пациентите имат симптоматичен епизод със замаяност и повръщане.

В проучване 111-206 събития на понижено налягане са настъпили при 2 пациенти (5%) на възраст < 5 години, лекувани с возоритид, в сравнение с 2 пациенти (6%) на плацебо. При пациенти на възраст > 2 години до < 5 години се съобщава за събития на понижено налягане при 1 пациент (5%), лекуван с возоритид, в сравнение с 1 пациент (6%) на плацебо. При пациенти на възраст от 6 месеца до < 2 години се съобщава за събития на

понижение на кръвното налягане при 0 пациенти, лекувани с возоритид, в сравнение с 1 пациент (13%) на плацебо. При пациенти на възраст < 6 месеца се съобщава за събития на понижение на кръвното налягане при 1 пациент (8%), лекуван с возоритид, в сравнение с 0 пациенти на плацебо. Всички събития са преходни, отшумяват без намеса и не ограничават лечението.

Реакции на мястото на инжектиране

В проучването АСН 111-301 при пациенти на възраст ≥ 5 години, реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 85% от пациентите, лекувани с возоритид, в сравнение с 82% от пациентите на плацебо. При пациентите, получаващи този лекарствен продукт, които имат реакции на мястото на инжектиране, се съобщават събития с медиана на броя 76 в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, при които се съобщават събития с медиана на броя 7,5 за 52-седмичен период. Най-честите реакции на мястото на инжектиране (възникващи при поне 10% от пациентите, лекувани с возоритид) са реакция на мястото на инжектиране (73%), еритема на мястото на инжектиране (68%), подуване на мястото на инжектиране (38%) и уртикария на мястото на инжектиране (13%). Тежестта на всички реакции на мястото на инжектиране е степен 1 (лека) с изключение на 5 събития при двама пациенти, при които е степен 2 (умерена). Съобщените събития степен 2 включват: двама пациенти, при които се съобщават две събития на уртикария на мястото на инжектиране и едно събитие на везикули на мястото на инжектиране.

В проучване 111-206 при пациенти на възраст < 5 години реакции на мястото на инжектиране се съобщават при 86% от пациентите, лекувани с возоритид, в сравнение с 53% от пациентите на плацебо. При пациентите, получаващи возоритид, които имат реакции на мястото на инжектиране, се съобщават събития с медиана на броя 224 в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, при които се съобщават събития с медиана на броя 114 за 52-седмичен период, всички с тежест степен 1 (лека). При пациенти на възраст > 2 години до < 5 години се съобщава за реакции на мястото на инжектиране при 84% пациенти, лекувани с возоритид, в сравнение с 44% пациенти на плацебо. При пациенти на възраст от 6 месеца до < 2 години се съобщава за реакции на мястото на инжектиране при 83% от пациентите, лекувани с возоритид, в сравнение с 50% от пациентите на плацебо. При пациенти на възраст < 6 месеца се съобщава за реакции на мястото на инжектиране при 92% от пациентите, лекувани с возоритид, в сравнение със 75% от пациентите на плацебо.

Във всички възрастови групи реакциите на мястото на инжектиране са преходни и не ограничават лечението.

Имуногенност

От 131 пациенти на възраст 5 години или повече с ахондроплазия, които са лекувани с возоритид 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$ и могат да бъдат оценени за наличието на антилекарствени антитела (ADA) в продължение на до 240 седмици, ADA са открити при 35% от пациентите. Най-ранният момент на развитие на ADA е ден 85. Всички положителни за ADA пациенти са дали отрицателни резултати на тестовете за антивозоритид неутрализиращи антитела. Няма корелация между броя, продължителността или тежестта на нежеланите реакции на свръхчувствителност или реакциите на мястото на инжектиране и положителните резултати от тестовете за ADA или средния ADA титър. Няма връзка между положителните резултати от тестовете за ADA или средният ADA титър и промяната от изходното ниво в годишната скорост на растеж (AGV) или Z-скора за ръст на месец 12. Не е установено въздействие на серумните ADA върху плазмените фармакокинетични показатели на возоритид.

При пациенти под 5-годишна възраст 19% (8/43) от пациентите, лекувани с возоритид, са дали положителни резултати за ADA, а всички пациенти, лекувани с плацебо, са дали отрицателни резултати за ADA. Най-ранният момент на развитие на ADA е седмица 26. Всички положителни за ADA пациенти са дали отрицателни резултати за неутрализиращи антилекарствени антитела (NAb) във всички времеви точки. Развитието на ADA не повлиява безопасността, ефикасността или фармакокинетиката на возоритид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В клиничните проучвания са използвани дози возоритид до 30 µg/kg/ден. Двама пациенти получават до 3 пъти препоръчителната дневна доза от 15 µg/kg/ден за период до 5 седмици. Не са наблюдавани признаци, симптоми или нежелани реакции, свързани с по-високата от предвидената доза.

В случай че пациент получи по-голяма от необходимата доза, той трябва да се свърже със своя медицински специалист.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни заболявания, други лекарства, повлияващи костната структура и минерализация, АТС код: M05BX07

Механизъм на действие

Возоритид е модифициран натриуретичен пептид тип C (CNP). При пациенти с ахондроплазия нарастването на ендохондралните кости се регулира отрицателно поради появата на функционална мутация в рецептора на фибробластния растежен фактор 3 (*FGFR3*). Свързването на возоритид с рецептора за натриуретични пептиди-В (NPR-B) антагонизира низходящото сигнализиране на *FGFR3* чрез инхибиране на екстрацелуларните сигнал-регулирани кинази 1 и 2 (ERK1/2) в пътя на митоген-активираната протеин киназа (МАРК) на нивото на бързо ускоряваща фибросарком серин/треонин протеин киназа (RAF-1). В резултат на това возоритид, също като CNP, действа като положителен регулатор на нарастването на ендохондралните кости, тъй като подпомага хондроцитната пролиферация и диференциация.

Фармакодинамични ефекти

При лечението с возоритид се наблюдават зависими от експозицията (AUC и C_{max}) повишения от изходното ниво на концентрациите на цикличен гуанозинмонофосфат (сGMP, биомаркер за NPR-B активност) в урината и колаген тип X маркер (СХМ, биомаркер за ендохондрална осификация) в серума. Повишението на концентрациите на сGMP в урината от изходното ниво преди прилагането на доза настъпва в рамките на първите четири часа след прилагането на дозата. Медианата на концентрацията на СХМ в серума се повишава спрямо изходното ниво до ден 29 при прилагане на този лекарствен продукт веднъж дневно. Този ефект се запазва и след 24-месечно лечение. Свързването на возоритид, измерено чрез сGMP в урината, е близо до насищане, докато максималното повишаване на ендохондралната осификация на растежните плочки, определена чрез СХМ, се постига при доза 15 µg/kg, прилагана подкожно веднъж дневно.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на возоритид при пациенти с ахондроплазия с потвърдена мутация в *FGFR3* е оценена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 52-седмично проучване (проучване АСН 111-301). В проучване

АСН 111-301 пациентите са рандомизирани да получават возоритид (n=60) или плацебо (n=61) и дозата возоритид е 15 µg/kg, прилагана подкожно веднъж дневно. Преди рандомизацията всички пациенти са включени в наблюдателно проучване (проучване АСН 111-901) при педиатрични пациенти с ахондроплазия за поне 6-месечен период, по време на който са събрани данни за ръста в изправено положение на изходно ниво и други оценки на растежа преди лечението. Пациентите с операция за удължаване на крайници в предходните 18 месеца или при които е планирана такава по време на проучването са изключени. Проучването се състои от 52-седмична плацебо-контролирана фаза на лечение, последвана от открито продължение на проучването, при което всички пациенти са получили возоритид. Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в AGV от изходното ниво до седмица 52, в сравнение с плацебо.

Пациенти с ахондроплазия също така са лекувани с возоритид 15 µg/kg/ден в открито проучване с повишаване на дозата и в дългосрочното продължение на това проучване (проучване АСН 111-205). Събрани са данни от наблюдателни проучвания при пациенти, за да се характеризира естественото протичане на ахондроплазията. Данните за ръста на нелекувани пациенти с ахондроплазия, в същия възрастов диапазон като в клиничните проучвания, са използвани като историческа контрола за оценка на ефекта върху ръста след лечение с возоритид до 5 години.

Демографските данни и характеристиките на пациентите на изходното ниво са дадени в таблица 3.

Таблица 3: Демографски данни и характеристики на пациентите, участващи в проучванията АСН 111-301 и АСН 111-205

Параметър	Проучване АСН 111-301		Проучване АСН 111-205 ^б
	Плацебо (N=61)	15 µg/kg/ден Voxzogo (N=60)	15 µg/kg/ден Voxzogo (N=10)
Възраст към ден 1 (години)			
Средна (SD)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
мин., макс.	5,1; (14,9)	5,1; (13,1)	6,3; (11,1)
Възраст към ден 1, n (%) ^а			
≥5 до <8 години	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥8 до <11 години	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥11 до <15 години	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Стадий по Tanner б, n (%) ^а			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
>I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Пол, n (%) ^а			
Мъжки	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Женски	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Тегло (kg)			
Средно (SD)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
мин., макс.	11,6; (68,9)	13,6; 53,0	18,2; (36,4)

макс. – максимум; мин. – минимум; SD – стандартно отклонение.

^а Процентите са изчислени, като е използван общият брой пациенти в цялата анализирана група (N за всяка група на лечение) като знаменател

^б Анализ на 10 от 35 пациенти, които получават 15 µg/kg/ден само в откритото проучване с повишаване на дозата и продължават в дългосрочното му продължение – проучване АСН 111-205

В проучването ACH 111-301 при пациентите, лекувани с Voxzogo 15 µg/kg/ден, са наблюдавани подобрения на AGV и Z-скора за ръст от изходното ниво в сравнение с плацебо. Резултатите за ефикасност са дадени в таблица 4.

Таблица 4: Резултати от плацебо-контролираното клинично проучване

	Плацебо (N=61)			Voxzogo 15 µg/kg дневно (N=60 ^b)			Voxzogo в сравнение с плацебо
	Изходно ниво	Седмица 52	Промяна	Изходно ниво	Седмица 52	Промяна	Разлика в средните стойности на промените, определена по метода на най- малките квадрати (95% CI)
Скорост на растеж на годишна база (см/година)							
Средна ± SD	4,06 ±1,20	3,94 ±1,07	-0,12 ±1,74	4,26 ±1,53	5,61 ±1,05	1,35 ±1,71	1,57^a (1,22; 1,93) (p = <0,0001)^b
Z-скор за ръст							
Средно ± 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 – скорост на растеж на годишна база; 95% CI – 95% доверителен интервал; SD – стандартно отклонение.

^a Разликата е 15 µg/kg Voxzogo минус плацебо.

^b Двустранна p-стойност.

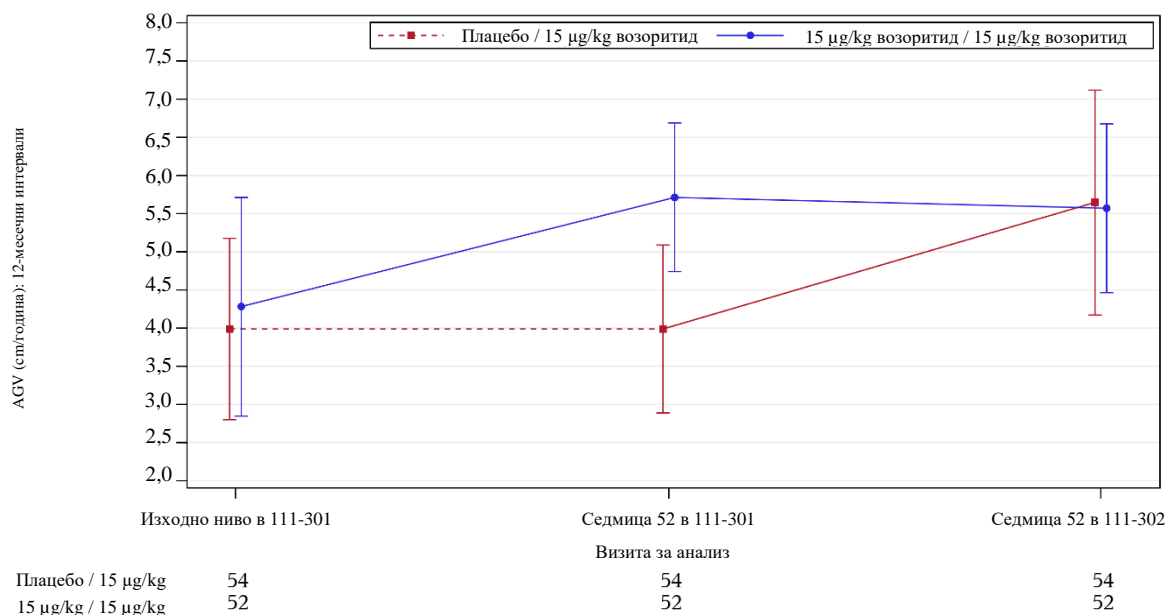
^b Двама пациенти в групата на Voxzogo са прекратили участието си в проучването преди седмица 52. Стойностите за тези 2 пациенти са приписани за целите на този анализ. Средна стойност по метода на най-малките квадрати, изчислена от модела ANCOVA (анализ на ковариация), коригирана за разликите на изходното ниво между двете рамена, анализ на ковариация.

Ползата от подобрението на AGV в подкрепа на Voxzogo е постоянна във всички анализирани предварително дефинирани подгрупи, включително пол, възрастова група, стадий по Танер, Z-скор за ръст на изходно ниво и AGV на изходно ниво. В подгрупата момчета, стадий по Танер > I, точковата оценка на ефекта от лечението е в подкрепа на возоритид, но в тази подгрупа има само 8 участници (3 и 5 участници съответно в рамената на возоритид и плацебо).

Наблюдаваното ускоряване на растежа настъпва пропорционално както в гръбначния стълб, така и в долните крайници. Няма разлика в минералната костна плътност след лечение с Voxzogo в сравнение с плацебо. По време на лечението с този лекарствен продукт средното напредване на костната възраст е сравнимо със средното напредване на хронологичната възраст, което не показва ускорение на съзряването на костите.

На фигура 1 е показан ефектът на Voxzogo в течение на двугодишния период в групата, лекувана с Voxzogo, както и ефектът в контролната група с плацебо след получаване на подкожни инжекции Voxzogo веднъж дневно в продължение на 52 седмици в отвореното продължение на проучването. Подобренията на AGV се запазват по време на продължаващото лечение с Voxzogo без признаци за тахифилаксия.

Фигура 1: Средна (\pm SD) AGV за 12-месечен интервал с течение на времето



Фигурата включва всички участници, включени в основното изпитване, които са имали измерване на ръста през седмица 52 в продължението на проучването. Непрекъснатите линии представляват лечението с возоритид 15 µg/kg; прекъснатите линии представляват плацебо. Изходно ниво се определя като последното оценяване преди първата доза от активното проучвано лекарство (напр. возоритид) или плацебо в 111-301.

12-месечната AGV при посещенията след изходното ниво е получена въз основа на предходните 12 месеца. Например AGV за 12-месечен интервал на седмица 52 111-302 = [(ръст при посещението през седмица 52 111-302 – посещение през седмица 52 111-301)/(дата на посещението през седмица 52 111-302 – дата на посещението през седмица 52 111-301)] x 365,25.

Отворено удължено проучване

В дългосрочното продължение на проучването (проучване АСН 111-205) 10 пациенти са лекувани с доза Voxzogo 15 µg/kg/ден за период до 5 години без прекъсване. Средното (SD) подобрение на AGV в сравнение с изходното ниво на 60 месеца е 1,34 (1,31) cm/година.

Увеличаването на ръста след 5-годишно лечение с 15 µg/kg/ден Voxzogo е сравнено с историческа контрола, съответстваща по възраст и пол. 5-годишният кръстосан сравнителен анализ, коригиран за разликите в ръста на изходно ниво, демонстрира, че има статистическа значима средна (95% CI) разлика в ръста в подкрепа на Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p=0,0002$) в сравнение с нелекувани пациенти с ахондроплазия.

Педиатрична популация <5 години

Общо 75 пациенти на възраст от 4,4 месеца до 59,8 месеца на ден 1 от приложението са включени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 52-седмично проучване. Най-малко 6-месечни данни за растеж на изходно ниво са събрани в наблюдателното проучване за пациенти на възраст 6 месеца и повече при рандомизацията и най-малко 3-месечни данни на изходно ниво за тези участници на възраст под 6 месеца при рандомизацията. Общо 64 пациенти са рандомизирани да получават лечение с возоритид или плацебо, а 11 пациенти са получили открито лечение. През седмица 52 пациентите, лекувани с возоритид, имат подобрение в Z-скора за ръст +0,30 SDS (95% CI 0,07, 0,54) в сравнение с плацебо.

Девет деца на възраст > 24 до < 60 месеца са лекувани с возоритид в продължение на 3 години и са показали подобрение в Z-скора за ръст + 1,22 SDS (95% CI 0,78, 1,66) и разлика в средните

стойности по метода на най-малките квадрати за ръст 5,73 cm (95% CI 3,54, 7,93) в сравнение със съответстваща по възраст и пол историческа контрола – пациенти, нелекувани с ахондроплазия.

Единадесет деца на възраст > 6 до < 24 месеца са лекувани с возоритид в продължение на 2 години и са показали подобрене в Z-скора за ръст + 0,79 SDS (95% CI 0,29, 1,28) и разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати, за ръста от 2,69 cm (95% CI 1,00, 4,38) в сравнение със съответстваща по възраст и пол историческа контрола – пациенти, нелекувани с ахондроплазия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Возоритид е модифициран рекомбинантен човешки CNP. 39-аминокиселинният пептиден аналог включва 37 C-крайни аминокиселини на човешката CNP53 последователност плюс добавянето на 2 аминокиселини (Pro Gly) за предаване на резистентност към разграждане от неутралната ендопептидаза (NEP), което води до удължен полуживот в сравнение с ендогенния CNP.

Фармакокинетиката на возоритид е оценена при общо 58 пациенти на възраст от 5 до 18 години с ахондроплазия, които получават подкожни инжекции возоритид 15 µg/kg веднъж дневно в продължение на 52 седмици. Експозицията на возоритид при 15 пациенти на възраст 2 до < 5 години е сравнима с тази при по-големите деца.

При 8 пациенти на възраст 6 месеца до < 2 години, получаващи 30 mg/kg веднъж дневно, експозицията на возоритид е била с 65% до 70% по-висока в сравнение с тази при по-големите деца (< 2 години), получаващи 15 mg/kg веднъж дневно. При 9 пациенти на възраст < 6 месеца, получаващи 30 mg/kg веднъж дневно, експозицията на возоритид е била с 57% до 105% по-висока в сравнение с тази при по-големите деца (< 2 години), получаващи 15 mg/kg веднъж дневно.

Абсорбция

Возоритид се абсорбира при медиана на T_{max} 15 минути. Средната (\pm SD) пикова концентрация (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време от нулевия момент до последната измерима концентрация (AUC_{0-t}), наблюдавана след 52 седмици лечение, са съответно 5 800 (\pm 3 680) и 290 000 (\pm 235 000) pg-min/ml. Бионаличността на возоритид не е оценена в клинични проучвания.

Разпределение

Средният (\pm SD) привиден обем на разпределение след 52-седмично лечение е 2 910 (\pm 1 660) ml/kg.

Биотрансформация

Метаболизмът на возоритид се очаква да протича по катаболитни пътища и да се разгражда до малки пептидни фрагменти и аминокиселини.

Елиминиране

Средният (\pm SD) привиден клирънс след 52-седмично лечение е 79,4 (53,0) ml/min/kg. Средният (\pm SD) полуживот е 27,9 (9,9) минути.

Интериндивидуалната вариабилност (коефициент на вариация) при привидния клирънс е 33,6%.

Линейност/нелинейност

Повишението на плазмената експозиция (AUC и C_{max}) след прилагане е по-голямо от пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 2,5 (0,17 пъти препоръчителната доза) до 30,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$ (два пъти одобрената доза).

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на возоритид въз основа на възрастта (от 0,9 до 16 години), пола, расата или етническият произход.

Телесно тегло

Телесното тегло е единствената значима ковариата за клирънса или обема на разпределение на возоритид. Привидният клирънс и обем на разпределение на возоритид се увеличават с повишаване на телесното тегло при пациенти с ахондроплазия (от 9 до 74,5 kg). При предложената дозировка (вж. точка 4.2) това отклонение е взето предвид и се препоръчва прилагането на дози над (при пациенти между 10 и 16 kg телесно тегло) или под (при тези с телесно тегло над 44 kg) „стандартната доза“ от 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, за да се осигури подобно ниво на експозиция при всички диапазони на тегло.

Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на возоритид при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са оценявани. Въз основа на механизма на елиминиране, не се очаква бъбречно или чернодробно увреждане да измени фармакокинетиката на возоритид.

Проучвания на лекарствени взаимодействия

In vitro проучвания на инхибиране и индукция на цитохром P450 (CYP) показват, че возоритид не инхибира CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4/5, нито индуцира CYP 1A2, 2B6 или 3A4/5 в клинично значими концентрации. *In vitro* проучванията за взаимодействия също показват, че възможността за взаимодействие с лекарствените транспортери OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp и BSEP е ниска при клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

Преходни понижения на кръвното налягане и повишения на сърдечната честота са наблюдавани при здрави маймуни в множество проучвания с дози от 28 до 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ по дозозависим начин. Пикови ефекти се наблюдават обикновено през първия час след прилагане на дозата и като цяло са асимптоматични. При някои маймуни, получаващи по-високи дози возоритид, се наблюдават кратки епизоди на лежане в стернално/странично положение или хипоактивност. Тези ефекти може да са свързани с понижено кръвно налягане.

В проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни са наблюдавани нежелани ефекти върху стойката на тялото, формата на костите, подвижността и костната здравина при нормални животни. При маймуни NOAEL за возоритид е 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (средна стойност на C_{max} 1 170 pg/ml ; приблизително еквивалентна на препоръчителната доза при хора за човек с тегло 20 kg), когато се прилага веднъж дневно чрез подкожна инжекция в продължение на 44 седмици.

Канцерогенност/мутагенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност и генотоксичност на возоритид. Въз основа на механизма му на действие, не се очаква возоритид да е туморогенен.

Нарушение на фертилитета

В проучване за фертилитета и репродукцията при мъжки и женски плъхове при дозови нива 540 µg/kg/ден возоритид не оказва влияние върху чифтосването, фертилитета или характеристиките на поколението.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Возоритид не се свързва с ефекти върху репродуктивните способности, вътреутробното развитие или показателите на развитието, измерени при плъхове и зайци за изследване на фертилитета или ембриофеталното развитие в проучвания за пренаталното и постнаталното развитие.

Возоритид е открит в млякото на плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Лимонена киселина (Е 330)

Натриев цитрат (Е 331)

Трехалоза дихидрат

Манитол (Е 421)

Метионин

Полисорбат 80 (Е 433)

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

3 години

Реконституиран разтвор

Химична и физична стабилност е доказана за 3 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране не изключва риска от микробно замърсяване, разтворът трябва да се използва веднага.

Ако не се използва веднага, Voxzogo трябва да се приложи в рамките на 3 часа от реконституирането (вж. точка 4.2).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Voxzogo може да се съхранява при стайна температура под 30°C за еднократен период до 90 дни, но не след датата на изтичане на срока на годност. Не връщайте Voxzogo в хладилника, след като е бил съхраняван на стайна температура.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Возоритид 0,4 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах

2 ml флакон (стъкло) с гумена запушалка (бромобутил) и бяло отчупващо се капаче.

Разтворител

Предварително напълнена спринцовка (стъкло) с бутало (бромобутил) и капачка на върха, с луер-лок конектор, запечатана за защита от отваряне, съдържаща 0,5 ml вода за инжекции.

Возоритид 0,56 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах

2 ml флакон (стъкло) с гумена запушалка (бромобутил) и цикламено отчупващо се капаче.

Разтворител

Предварително напълнена спринцовка (стъкло) с бутало (бромобутил) и капачка на върха, с луер-лок конектор, запечатана за защита от отваряне, съдържаща 0,7 ml вода за инжекции.

Возоритид 1,2 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах

2 ml флакон (стъкло) с гумена запушалка (бромобутил) и сиво отчупващо се капаче.

Разтворител

Предварително напълнена спринцовка (стъкло) с бутало (бромобутил) и капачка на върха, с луер-лок конектор, запечатана за защита от отваряне, съдържаща 0,6 ml вода за инжекции.

Всяка картонена кутия съдържа:

- 10 флакона Voxzogo
- 10 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции
- 10 отделни игли за еднократна употреба (23G, за реконституиране)
- 10 отделни спринцовки за еднократна употреба (30G, за приложение)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка на Voxzogo за подкожно инжектиране

- Правилното количество на активното вещество Voxzogo и правилната предварително напълнена спринцовка с разтворител (обем за реконституиране) трябва да се потвърдят въз основа на телесното тегло на пациента (вж. таблица 1).

- Всички необходими помощни консумативи трябва да са на разположение, преди да започнете.
 - Тампони, напоени със спирт
 - Марля или лепенки
 - Контейнер за остри предмети
- Флаконът Voxzogo и разтворителят в предварително напълнена спринцовка (вода за инжекции) трябва да се извадят от хладилника и да се оставят да достигнат стайна температура, преди да се пристъпи към реконституиране на Voxzogo.
- Иглата за разтворител трябва да се прикрепи към предварително напълнената спринцовка с разтворител (вода за инжекции).
- Целият обем на разтворителя трябва да се инжектира във флакона.
- Флаконът трябва да се завърти внимателно, докато белият прах се разтвори напълно. Флаконът не трябва да се разклаща.
- Обемът реконституиран разтвор за прилагане трябва да се изтегли бавно от флакона за еднократна употреба в спринцовка.
- След като бъде реконституиран, този лекарствен продукт представлява бистра, безцветна до жълта течност. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят или е мътен, или ако съдържа частици.
- След реконституиране Voxzogo може да се държи във флакона при стайна температура до 25°C за максимум 3 часа. Лекарственият продукт не съдържа консерванти.
- За приложение е необходимо от флакона да се изтегли необходимият за дозата обем с помощта на предоставената спринцовка за приложение (вж. таблица 1).
- Всеки флакон и предварително напълнена спринцовка са само за еднократна употреба.
- Трябва да се използва само предоставената спринцовка за приложение.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всички игли и спринцовки трябва да се изхвърлят в контейнер за остри предмети.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Прах и разтворител за инжекционен разтвор
 EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Прах и разтворител за инжекционен разтвор
 EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Прах и разтворител за инжекционен разтвор

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 август 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/УУУУ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 0,4 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voxzogo 0,4 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
возоритид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон прах съдържа 0,4 mg возоритид. След разтваряне, всеки флакон съдържа 0,4 mg возоритид в 0,5 ml разтвор, който съответства на концентрация 0,8 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: лимонена киселина (E 330), натриев цитрат (E 331), трехалоза дихидрат, манитол (E 421), метионин, полисорбат 80 (E 433)
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Тази картонена кутия съдържа:
10 флакона прах (0,4 mg)
10 спринцовки с разтворител (0,5 ml)
10 игли за еднократна употреба
10 спринцовки за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Може да се съхранява при стайна температура под 30°C за еднократен период до 90 дни.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Дата на изваждане от хладилника: ____/____/____

Ако не се използва веднага, возоритид трябва да се приложи в рамките на 3 часа от разтварянето.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1577/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Voxzogo 0,4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН 0,4 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Voxzogo 0,4 mg прах за инжекция
возоритид
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,4 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА С РАЗТВОРИТЕЛ 0,5 ML

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Voxzogo
s.c. приложение след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

За разтваряне на праха във флакона

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ 0,5 ML

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разтворител за Voxzogo
Вода за инжекции
s.c. приложение след разтваряне
0,5 ml

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО



ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 0,56 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voxzogo 0,56 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
возоритид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон прах съдържа 0,56 mg возоритид. След разтваряне всеки флакон съдържа 0,56 mg возоритид в 0,7 ml разтвор, който съответства на концентрация 0,8 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: лимонена киселина (E 330), натриев цитрат (E 331), трехалоза дихидрат, манитол (E 421), метионин, полисорбат 80 (E 433)
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Тази картонена кутия съдържа:
10 флакона прах (0,56 mg)
10 спринцовки с разтворител (0,7 ml)
10 игли за еднократна употреба
10 спринцовки за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Може да се съхранява при стайна температура под 30°C за еднократен период до 90 дни.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Дата на изваждане от хладилника: ____ / ____ / ____

Ако не се използва веднага, возоритид трябва да се приложи в рамките на 3 часа от разтварянето.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1577/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Voxzogo 0,56 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН 0,56 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Voxzogo 0,56 mg прах за инжекция
возоритид
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,56 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА 0,7 ML

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Voxzogo
s.c. приложение след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,7 ml

6. ДРУГО

За разтваряне на праха във флакона

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ 0,7 ML

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разтворител за Voxzogo
Вода за инжекции
s.c. приложение след разтваряне
0,7 ml

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО



ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 1,2 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voxzogo 1,2 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
возоритид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон прах съдържа 1,2 mg возоритид. След разтваряне всеки флакон съдържа 1,2 mg возоритид в 0,6 ml разтвор, който съответства на концентрация 2 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: лимонена киселина (E 330), натриев цитрат (E 331), трехалоза дихидрат, манитол (E 421), метионин, полисорбат 80 (E 433)
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Тази картонена кутия съдържа:
10 флакона прах (1,2 mg)
10 спринцовки с разтворител (0,6 ml)
10 игли за еднократна употреба
10 спринцовки за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Може да се съхранява при стайна температура под 30°C за еднократен период до 90 дни.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Дата на изваждане от хладилника: ____/____/____

Ако не се използва веднага, възоритид трябва да се приложи в рамките на 3 часа от разтварянето.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1577/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Voxzogo 1,2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН 1,2 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Voxzogo 1,2 mg прах за инжекция
возоритид
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,2 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА 0,6 ML

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Voxzogo
s.c. приложение след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,6 ml

6. ДРУГО

За разтваряне на праха във флакона

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ 0,6 ML

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разтворител за Voxzogo
Вода за инжекции
s.c. приложение след разтваряне
0,6 ml

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО



Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Voxzogo 0,4 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Voxzogo 0,56 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Voxzogo 1,2 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
возоритид (vosoritide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която Вие или Вашето дете сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако Вие или Вашето дете имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Voxzogo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Voxzogo
3. Как да използвате Voxzogo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Voxzogo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Voxzogo и за какво се използва

Какво представлява Voxzogo

Voxzogo съдържа активното вещество возоритид. То е подобно на белтък в организма, наречен натриуретичен пептид тип С (CNP). Возоритид е произведен чрез рекомбинантна технология, в която участват бактерии, които са модифицирани, за да включват гена за производство на белтъка.

За какво се използва Voxzogo

Това лекарство се използва за лечение на ахондроплазия при пациенти на възраст 4 месеца и по-големи, чиито кости все още растат. Ахондроплазията е генетично заболяване, засягащо нарастването на почти всички кости в тялото, включително черепа, гръбначния стълб, ръцете и краката, което води до много нисък ръст и характерен външен вид.

Продуктът е показан само при ахондроплазия, която се дължи на мутация в гена *FGFR3*, потвърдена чрез генетично изследване.

Как действа Voxzogo

Активното вещество във Voxzogo действа директно върху точките на растеж на Вашите кости, за да подпомогне растежа на нова кост.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Voxzogo

Не използвайте Voxzogo

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към возоритид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Voxzogo:

- ако Вие или Вашето дете имате значимо сърдечно заболяване или проблеми с кръвното налягане;
- ако Вие или Вашето дете приемате или наскоро сте приемали лекарства, които понижават кръвното налягане.

Ако някой от случаите по-горе се отнася до Вас или Вашето дете или ако не сте сигурни, говорете с лекаря, преди да използвате Voxzogo.

Ефекти върху кръвното налягане

Voxzogo може да понижи кръвното налягане. В резултат на това може да чувствате замаяност, гадене или умора. Кръвното налягане обикновено се възстановява в нормалните граници в рамките на 90 минути от инжектирането на Voxzogo. Ако такива реакции настъпят и са сериозни, кажете на Вашия лекар.

Пиенето на много течности преди инжектирането може да намали вероятността от тези реакции. Препоръчва се пациентите да поемат малко храна и да изпият достатъчно течност (например вода, мляко или сок) около 30 минути преди инжектиране.

Деца и юноши

Няма достатъчно информация относно употребата на това лекарство при деца на възраст под 4 месеца и поради това не се препоръчва.

Други лекарства и Voxzogo

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако Вие или Вашата дъщеря се лекувате с това лекарство и сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Употребата на това лекарство не се препоръчва по време на бременност и кърмене.

Шофиране, колоездене и работа с машини

Това лекарство може да причини замаяност, прималяване, умора или гадене малко след като Ви бъде инжектирано. Ако това се случи, не трябва да шофирате, да карате велосипед, да извършвате физически дейности или да работите с машини в продължение на един час след инжектиране или докато се почувствате по-добре.

Voxzogo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Voxzogo

Инжекцията с Voxzogo трябва да се поставя от болногледач. Не инжектирайте Voxzogo на Вашето дете, докато не получите подходящо обучение от медицински специалист.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Доза

Вашият лекар ще избере правилната доза в зависимост от Вашето телесно тегло или това на Вашето дете. Лекарят ще Ви каже какво количество инжекционен разтвор да инжектирате. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Таблица 1 показва дозата, която Вие или Вашето дете ще има нужда да инжектирате ежедневно въз основа на телесното тегло. Количеството за инжектиране може да бъде изразено в различни мерни единици въз основа на типа на спринцовката, включена в опаковката Ви (в милилитри (ml) или в единици (U)). Проверете дали имате правилната доза за спринцовката, която използвате.

Таблица 1: Таблица за дозиране на инжекционен разтвор Voxzogo в ml и единици (U):

Телесно тегло (kg)	Доза (mg)	Возоритид 0,4 mg разтвор (вода за инжекции): 0,5 ml концентрация 0,8 mg/ml					
		Дневен инжекционен обем					
		ml	Единици	ml	Единици	ml	Единици
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 mg	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

Вие или Вашето дете трябва да приемете малко храна и да изпиете достатъчно вода, мляко или сок около 30 минути преди инжектиране. Това може да намали нежеланите реакции като замайване, умора или гадене.

Как да използвате Voxzogo

Инжектирайте Voxzogo бавно под кожата (подкожна инжекция).

Инжекцията трябва да се поставя приблизително по едно и също време всеки ден.

Препоръчва се да поставяте инжекцията на различно място всеки ден и да не използвате едно и също място 2 поредни дни. Не инжектирайте това лекарство в бенки, белези, рождени петна или на места, където кожата е чувствителна, насинена, зачервена или втвърдена.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Voxzogo

Ако сте инжектирали повече от необходимата доза Voxzogo, се свържете с Вашия лекар незабавно.

Ако сте пропуснали да използвате Voxzogo

Ако детето Ви пропусне доза, инжекцията трябва все пак да бъде поставена, ако е в рамките на 12 часа от планирания час. Ако са изминали повече от 12 часа от планирания час за прилагане на дозата, не инжектирайте пропуснатата доза. Изчакайте до следващия ден и продължете с обичайната доза в обичайното време.

Ако сте спрели употребата на Voxzogo

Винаги говорете с лекаря на Вашето дете, преди да решите да спрете неговото лечение. Ако Вие или Вашето дете имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Те може да засегнат **повече от 1 на 10 души**:

- повръщане;
- ниско кръвно налягане (временните ефекти включват замаяност, умора или гадене малко след инжектиране);
- реакции на мястото на инжектиране: зачервяване, сърбеж, възпаление, подуване, посиняване, обрив, копривна треска, болка. Реакциите на мястото на инжектиране обикновено са незначителни и отшумяват от само себе си в рамките на няколко часа;
- високи нива на алкална фосфатаза в кръвта (установено при кръвни изследвания).

Чести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 10 души**:

- гадене;
- прималяване и припадане;
- замаяност;
- умора.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Voxzogo

Да се съхранява на място, **недостъпно за деца**.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). **Да не се замразява**. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Voxzogo може да се съхранява при стайна температура (под 30°C) за период до 90 дни, но не след датата на изтичане на срока на годност. **Не** връщайте Voxzogo в хладилника, след като е бил съхраняван на стайна температура. **Запишете** върху картонената опаковка **датата**, на която сте извадили Voxzogo от хладилника, за да го съхранявате на стайна температура.

Използвайте Voxzogo веднага след като бъде приготвен като разтвор. При всички случаи той трябва да се приложи в рамките на 3 часа от приготвянето му. Не използвайте това лекарство, ако инжекционният разтвор е мътен или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Voxzogo

- Активно вещество: возоритид.
 - От всеки флакон с 0,4 mg прах, разтворен с 0,5 ml разтворител, се получава разтвор с концентрация 0,8 mg/ml.
 - От всеки флакон с 0,56 mg прах, разтворен с 0,7 ml разтворител, се получава разтвор с концентрация 0,8 mg/ml.
 - От всеки флакон с 1,2 mg прах, разтворен с 0,6 ml разтворител, се получава разтвор с концентрация 2 mg/ml.
- Други съставки: лимонена киселина (E 330), натриев цитрат (E 331), трехалоза дихидрат, манитол (E 421), метионин, полисорбат 80 (E 433).
- Разтворителят представлява вода за инжекции.

Как изглежда Voxzogo и какво съдържа опаковката

Voxzogo прах и разтворител за инжекционен разтвор се предоставя като:

- прах за инжекционен разтвор с бял до жълт цвят в стъклен флакон и
- бистър и безцветен разтворител (вода за инжекции) за разтваряне на праха.

След разтваряне на праха в разтворителя разтворът представлява бистра, безцветна до жълта течност.

Всяка картонена кутия съдържа:

- 10 флакона Voxzogo
- 10 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции
- 10 отделни игли за еднократна употреба
- 10 отделни спринцовки за еднократна употреба

Притежател на разрешението за употреба и производител

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Указания за употреба на спринцовката, разграфена в милилитри (ml)

Моля, прочетете тези указания за употреба, преди да използвате Voxzogo и всеки път, когато получите пълнител. Може да има нова информация.

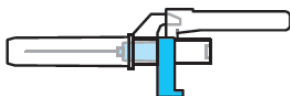
Компоненти, предоставени за инжектиране на Voxzogo (вж. фигура А)

Фигура А

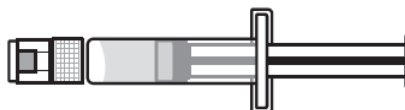
Флакон Voxzogo



Игла за разтворител
(синьото езиче прибира иглата)



Спринцовка с разтворител (съдържа вода за инжекции за разтваряне на Voxzogo)



Спринцовка за инжектиране



Моля, говорете с Вашия лекар или медицински специалист, ако не сте сигурни за препоръчителната доза за Вас или как да използвате иглата за разтворител и спринцовката за инжектиране.

Необходими, но *непредоставени* в опаковката консумативи (вж. фигура Б)

Ако нямате тези консумативи, попитайте Вашия фармацевт.

Фигура Б

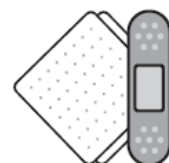
Тампони, напоени със спирт



Контейнер за остри предмети

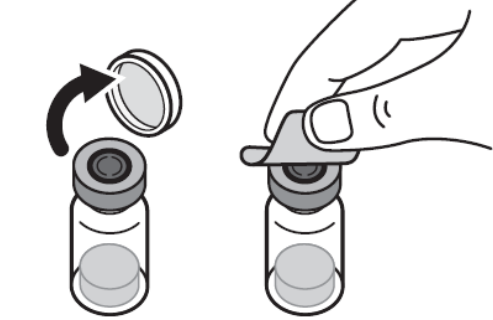
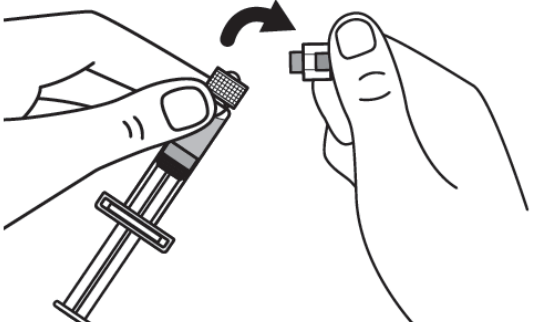
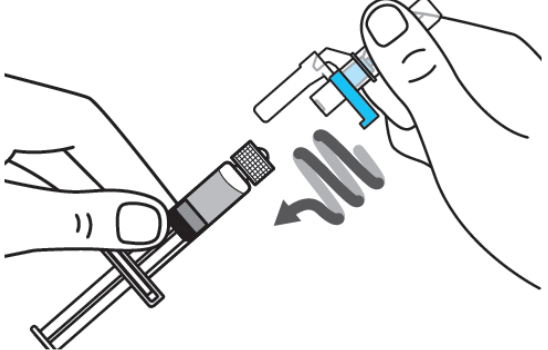
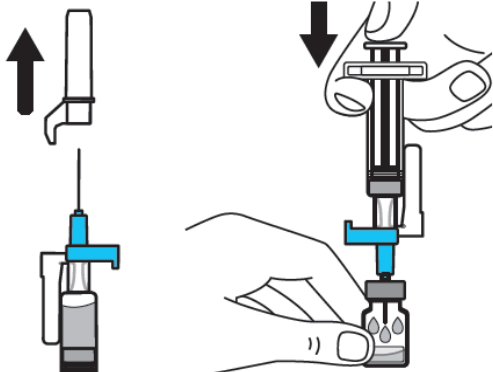


Марля или лепенка



ПОДГОТОВКА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ

Преди да започнете, се уверете, че разполагате с чиста работна повърхност и че сте измили ръцете си.

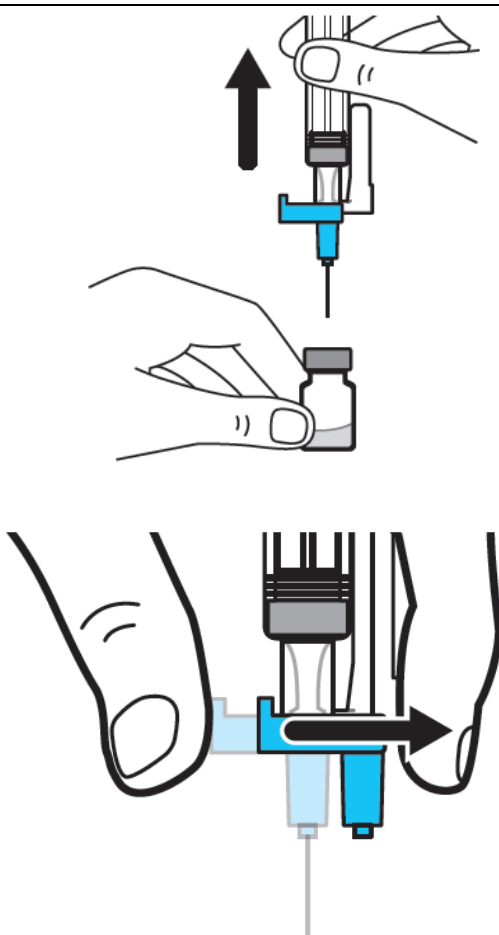
<p>Стъпка 1: Върху чиста равна повърхност отстранете капачето на флакона и го избършете отгоре с тампон, напоен със спирт.</p> <p>Не докосвайте запушалката на флакона с пръсти, след като сте я избърсали с тампон, напоен със спирт.</p>	 <p>The diagram illustrates two steps: first, a hand uses a cotton swab to wipe the top of the vial cap. Second, the cap is removed from the vial, and the cotton swab is used to wipe the top of the vial's stopper.</p>
<p>Стъпка 2: Внимателно огънете, за да отчупите капачката от спринцовката с разтворител.</p>	 <p>The diagram shows a hand holding a syringe and another hand pulling the cap off the syringe's nozzle.</p>
<p>Стъпка 3: Завийте докрай иглата за разтворител на спринцовката с разтворител.</p>	 <p>The diagram shows a hand holding the syringe and rotating the needle around its axis to ensure it is fully inserted into the stopper.</p>
<p>Стъпка 4: Изтеглете капачката на иглата и въведете иглата в средата на запушалката на флакона. Бавно натиснете буталото, за да инжектирате цялата течност.</p> <p>Внимавайте да не натиснете синьото езиче преди стъпка 5.</p>	 <p>The diagram shows two steps: first, the cap is removed from the syringe needle. Second, the needle is inserted into the vial stopper, and the plunger is pushed down to inject the liquid.</p>

Стъпка 5: Извадете иглата от флакона, след това натиснете синьото езиче, за да се прибере иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката в контейнер за остри предмети.

Вижте стъпка 19 и „Как да изхвърлите Voxzogo“.

Не използвайте спринцовката с разтворител, за да поставите инжекцията.

⚠ ВНИМАНИЕ: Внимавайте да не докоснете върха на иглата.



Стъпка 6: Внимателно завъртете флакона, докато прахът се разтвори напълно и разтворът стане бистър.

Не разклащайте.

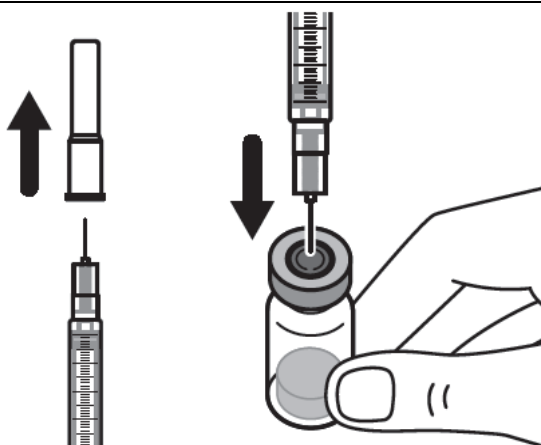
Уверете се, че лекарството е безцветно до жълто на цвят, не е мътно и не съдържа частици.



Стъпка 7: Изтеглете капачката на иглата от спринцовката за инжектиране и въведете иглата направо през средата на запушалката на флакона.

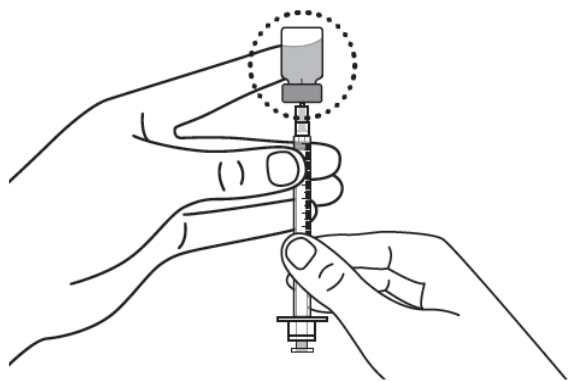
Внимавайте да не огънете иглата.

⚠ ВНИМАНИЕ: Не поставяйте капачката отново върху иглата.



Стъпка 8: Внимателно хванете флакона и спринцовката и обърнете флакона обратно, заедно с въведената в него игла. Флаконът трябва да е отгоре.

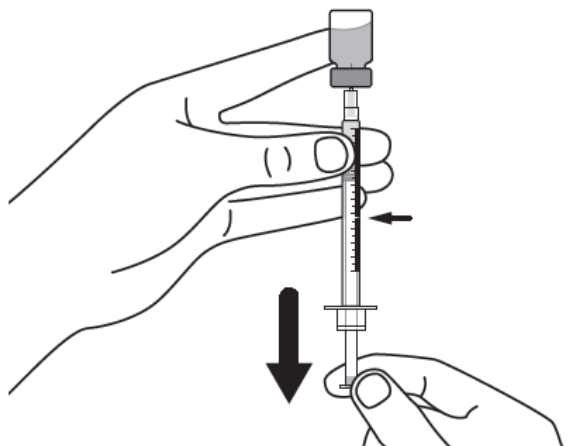
Внимавайте да не огънете иглата.



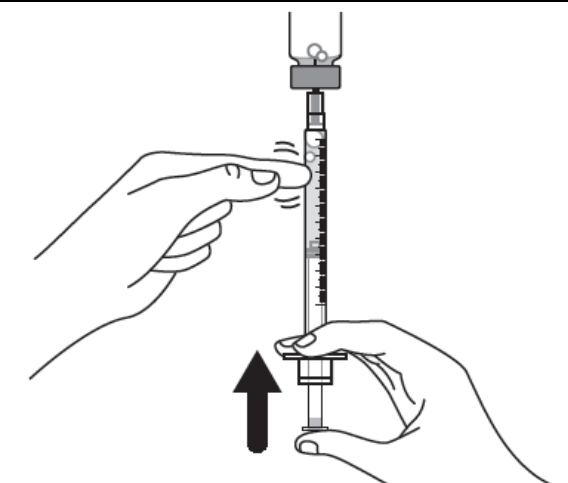
Стъпка 9: Гледайте върхът на иглата да е потопен в лекарството и бавно издърпайте буталото, за да изтеглите предписаната доза в спринцовката.

Проверете в предписанието количеството, което трябва да изтеглите.

⚠ ВНИМАНИЕ: Изтеглете предписаната доза.



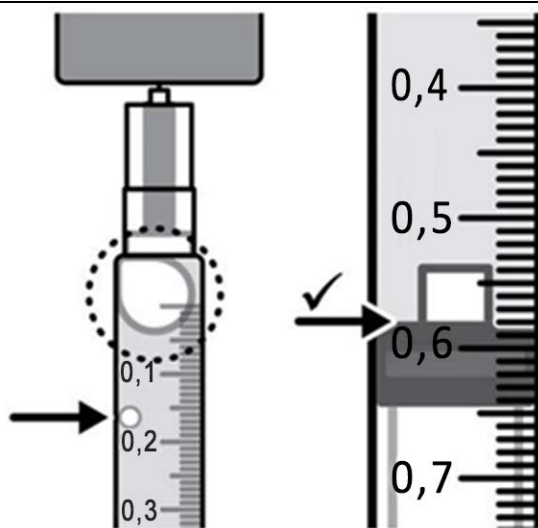
Стъпка 10: Отстранете големите въздушни мехурчета в спринцовката, като леко я почукате. След това **бавно** изгонете мехурчетата обратно във флакона.



Стъпка 11: Повтаряйте стъпки 9 и 10, докато спринцовката се напълни с правилната предписана доза и не съдържа големи мехурчета.

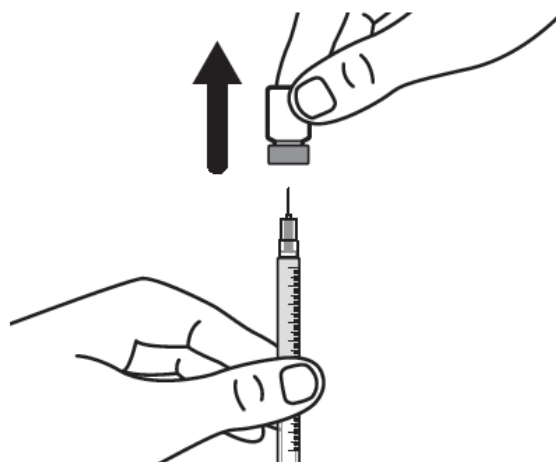
Уверете се, че дозата в спринцовката съответства на предписаната доза.
Измервайте от основата на буталото, както е показано.

⚠ ВНИМАНИЕ: Отстранете всички големи мехурчета. 1 или 2 малки мехурчета са допустими.

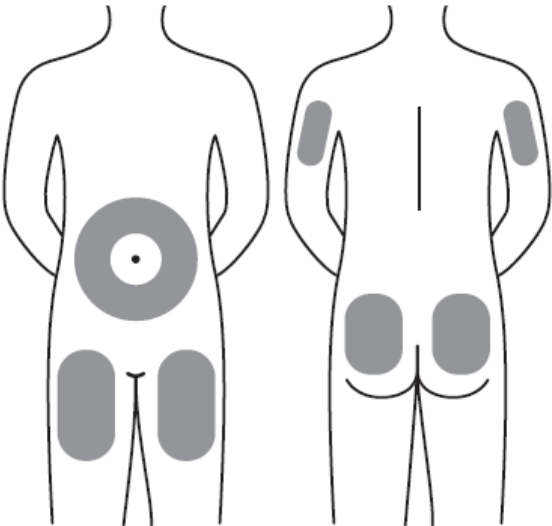
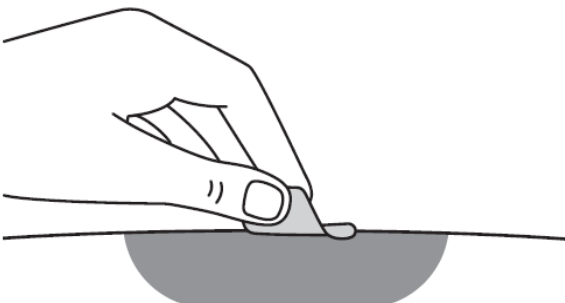


Стъпка 12: Уверете се, че спринцовката съдържа предписаната доза, след което отстранете флакона и се подгответе да приложите дозата.

⚠ ВНИМАНИЕ: Уверете се, че количеството съответства на предписаната доза, преди да отстраните флакона.

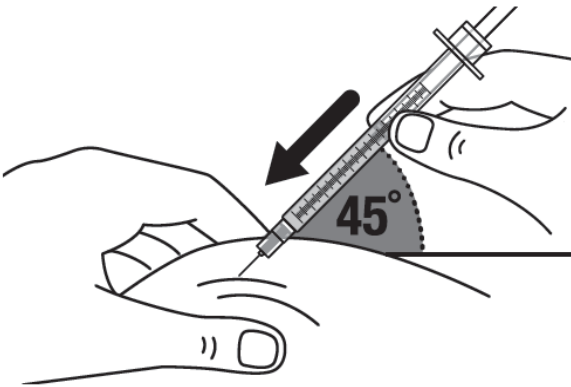
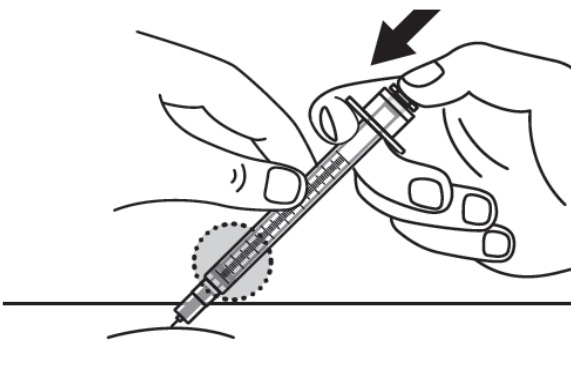
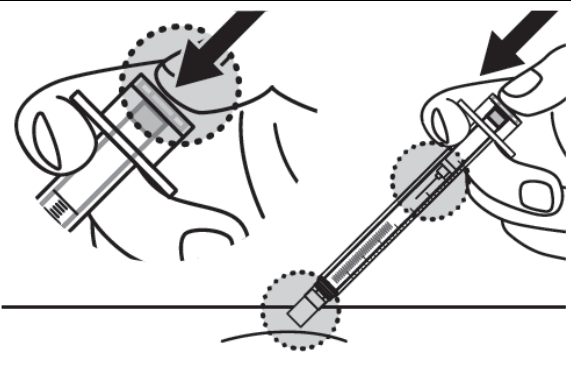
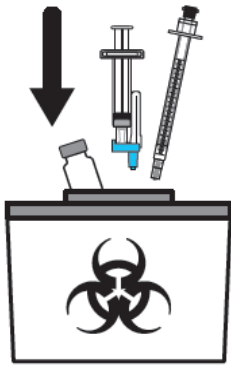


ИЗБОР И ПОДГОТОВКА НА МЯСТОТО НА ИНЖЕКТИРАНЕ

<p>Стъпка 13: Voxzogo трябва да се инжектира само в слоя мастна тъкан под кожата (подкожно).</p> <ul style="list-style-type: none">• Не инжектирайте през дрехите.• Не инжектирайте на едно и също място два пъти подред.• Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, втвърдена или има белези.	<p>Препоръчителните места за инжектиране са следните:</p> <ul style="list-style-type: none">• задната страна на горната част на ръцете или• бедрата или• корема (на 5 сантиметра от пъпа) или• седалището 
<p>Стъпка 14: Избършете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, и оставете кожата да изсъхне сама.</p> <p>Не докосвайте повече мястото преди инжектиране.</p>	

ПОСТАВЯНЕ НА ИНЖЕКЦИЯТА VOXZOGO

<p>Стъпка 15: След като избършете мястото с тампон, напоен със спирт, захванете кожата около мястото на инжектиране.</p>	
---	--

<p>Стъпка 16: Бързо въведете иглата докрай в кожата под ъгъл от 45 градуса.</p>	
<p>Стъпка 17: Освободете захванатата кожа и бавно натиснете буталото докрай. Инжектирайте цялата доза.</p>	
<p>Стъпка 18: Продължете да натискате буталото, докато иглата се прибере в спринцовката.</p>	
<p>Стъпка 19: Изхвърлете използвания флакон, спринцовките и иглите в контейнер за остри предмети. За повече информация вижте „Как да изхвърлите Voxzogo“.</p>	

След инжектиране на Voxzogo

- Проверете мястото на инжектиране. Ако на мястото на инжектиране има малко количество кръв, внимателно го притиснете с марля за няколко секунди или поставете лепенка.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.
- Внимавайте за признаци на ниско кръвно налягане като замаяване, умора или гадене. Ако имате тези симптоми, обадете се на Вашия лекар или доставчик на здравни грижи, след това легнете по гръб и поставете възглавници под краката си, за да ги повдигнете.

Как да изхвърлите Voxzogo

Поставете използваните или с изтекъл срок на годност флакони, игли и спринцовки в контейнер за изхвърляне на остри предмети веднага след употреба.

Ако не разполагате с контейнер за изхвърляне на остри предмети, може да използвате домакински контейнер, който:

- е изработен от издръжлива пластмаса;
- може да бъде затворен с плътно прилягащ устойчив на пробиване капак, като острите предмети не могат да изпаднат отвътре;
- е изправен и стабилен по време на употреба;
- е устойчив на протичане; и
- е подходящо обозначен, за да предупреждава за опасните отпадъци в него.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен е необходимо да спазите местните разпоредби за правилното му изхвърляне.

Не изхвърляйте лекарства, флакони, изпаднали игли и спринцовки в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Указания за употреба на спринцовката, разграфена в единици (U)

Иглите за разтворител и спринцовките за приложение, предоставени в тази опаковка, са нови компоненти и са маркирани в „Units“ (U) за измерване на препоръчителната доза за Вас. Вашият лекар ще Ви каже препоръчителната доза за Вас, която да приложите въз основа на диапазона на теглото.

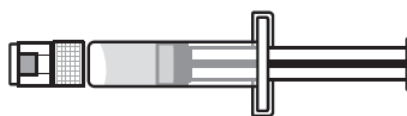
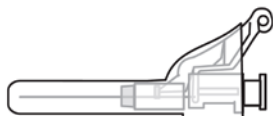
Компоненти, предоставени за инжектиране на Voxzogo (вж. фигура А)

Фигура А

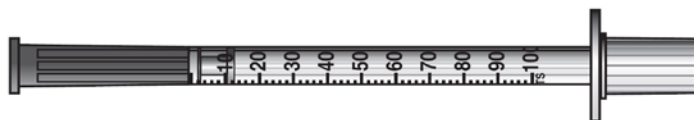
Флакони Voxzogo

Игла за разтворител

Спринцовка с разтворител (съдържа вода за инжекции за разтваряне на Voxzogo)



Спринцовка за инжектиране



Дозата Ви може да бъде поставена чрез използване на спринцовката за инжектиране на фигура А. Деленията за тази спринцовка са еквивалентни на ml както следва: 0,1 ml = 10 единици.

Моля, говорете с Вашия лекар или медицински специалист, ако не сте сигурни за препоръчителната доза за Вас или как да използвате иглата за разтворител и спринцовката за инжектиране.

Необходими, но *непредоставени* в опаковката консумативи (вж. фигура Б)

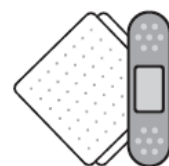
Ако нямате тези консумативи, попитайте Вашия фармацевт.

Фигура Б

Тампони, напоени със спирт

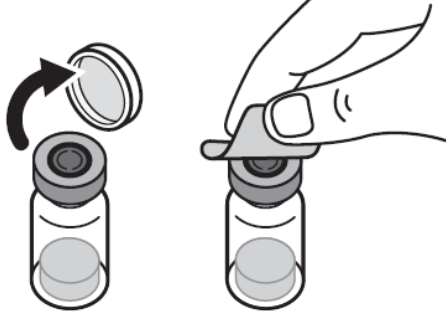
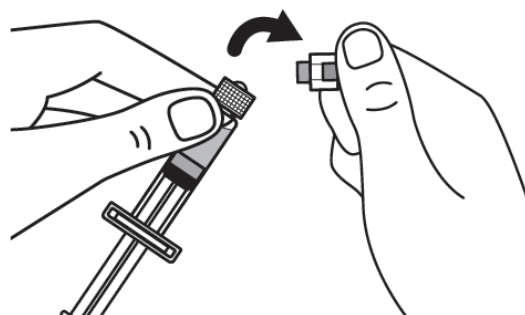
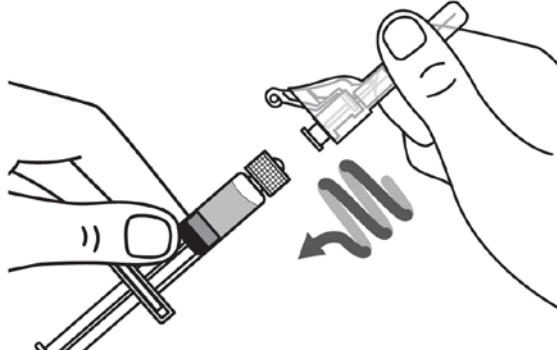
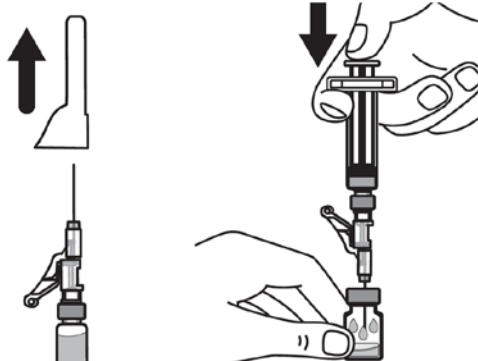
Контейнер за остри предмети

Марля или лепенка предмети



ПОДГОТОВКА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ

Преди да започнете, се уверете, че разполагате с чиста работна повърхност и че сте измили ръцете си.

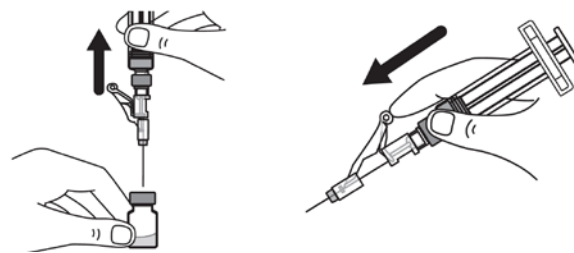
<p>Стъпка 1: Върху чиста равна повърхност отстранете капачето на флакона и го избършете отгоре с тампон, напоен със спирт.</p> <p>Не докосвайте запушалката на флакона с пръсти, след като сте я избърсали с тампон, напоен със спирт.</p>	 The diagram illustrates the first step of the preparation process. On the left, a hand is shown lifting the cap off the vial. On the right, a hand is shown using a cotton swab to wipe the top of the cap.
<p>Стъпка 2: Внимателно огънете, за да отчупите капачката от спринцовката с разтворител.</p>	 The diagram illustrates the second step. A hand is shown holding the syringe and using a thumb to peel the cap off the needle.
<p>Стъпка 3: Завийте докрай иглата за разтворител на спринцовката с разтворител.</p>	 The diagram illustrates the third step. A hand is shown holding the syringe and rotating the needle to ensure it is fully covered by the alcohol swab.
<p>Стъпка 4: Изтеглете капачката на иглата и въведете иглата в средата на запушалката на флакона. Бавно натиснете буталото, за да инжектирате цялата течност.</p>	 The diagram illustrates the fourth step. On the left, the needle is shown being inserted into the center of the vial's stopper. On the right, a hand is shown pushing the plunger of the syringe into the vial to inject the liquid.

Стъпка 5: Извадете иглата от флакона. Изхвърлете иглата и спринцовката в контейнер за остри предмети.

Вижте стъпка 18 и „Как да изхвърлите Vozzogo“.

Не използвайте спринцовката с разтворител, за да поставите инжекцията.

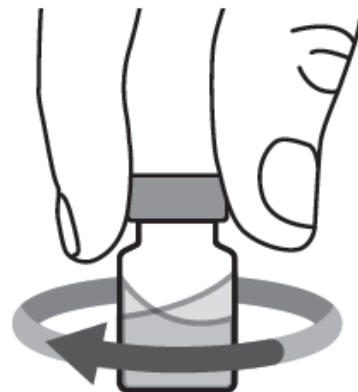
⚠ ВНИМАНИЕ: Внимавайте да не докоснете върха на иглата.



Стъпка 6: Внимателно завъртете флакона, докато прахът се разтвори напълно и разтворът стане бистър.

Не разклащайте.

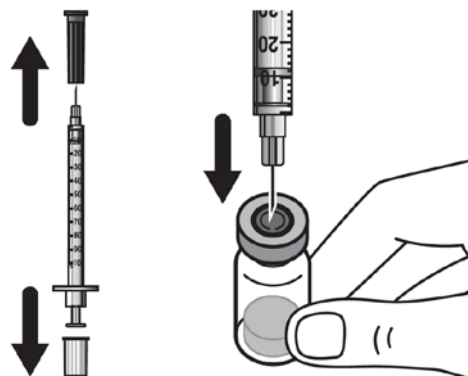
Уверете се, че лекарството е безцветно до жълто на цвят, не е мътно и не съдържа частици.



Стъпка 7: Изтеглете капачката на иглата от спринцовката за инжектиране и въведете иглата направо през средата на запушалката на флакона.

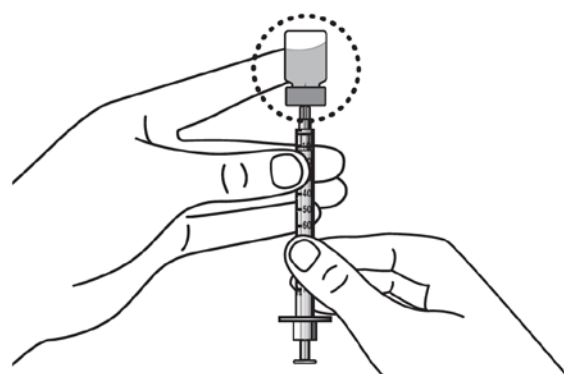
Внимавайте да не огънете иглата.

⚠ ВНИМАНИЕ: Не поставяйте капачката отново върху иглата.



Стъпка 8: Внимателно хванете флакона и спринцовката и обърнете флакона обратно, заедно с въведената в него игла. Флаконът трябва да е отгоре.

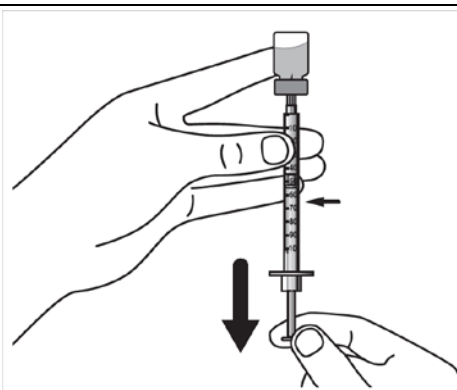
Внимавайте да не огънете иглата.



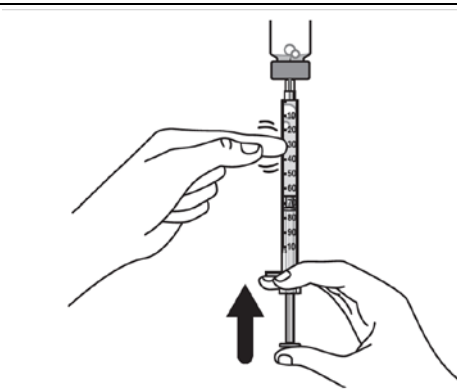
Стъпка 9: Гледайте върхът на иглата да е потопен в лекарството и бавно издърпайте буталото, за да изтеглите предписаната доза в спринцовката.

Проверете в предписанието количеството, което трябва да изтеглите.

⚠ ВНИМАНИЕ: проверете спринцовката, предоставена в опаковката, и изтеглетe предписаната доза.



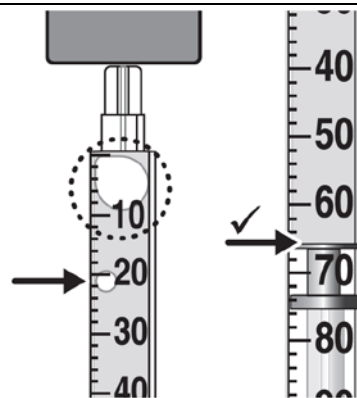
Стъпка 10: Отстранете големите въздушни мехурчета в спринцовката, като леко я почукате. След това **бавно** изгонете мехурчетата обратно във флакона.



Стъпка 11: Повтаряйте стъпки 9 и 10, докато спринцовката се напълни с правилната предписана доза и не съдържа големи мехурчета.

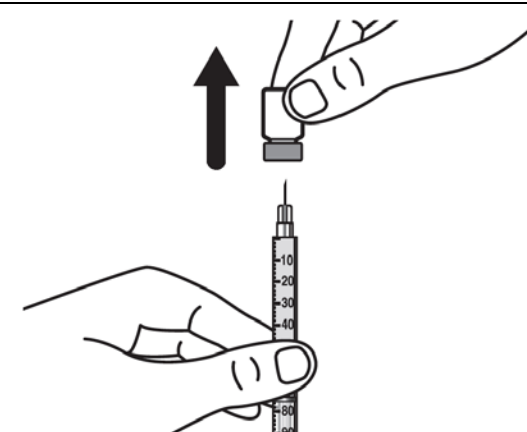
Уверете се, че дозата в спринцовката съответства на предписаната доза. Измервайте от основата на буталото, както е показано.

⚠ ВНИМАНИЕ: Отстранете всички големи мехурчета. 1 или 2 малки мехурчета са допустими.



Стъпка 12: Уверете се, че спринцовката съдържа предписаната доза, след което отстранете флакона и се подгответе да приложите дозата.

⚠ ВНИМАНИЕ: Уверете се, че количеството съответства на предписаната доза, преди да отстраните флакона.



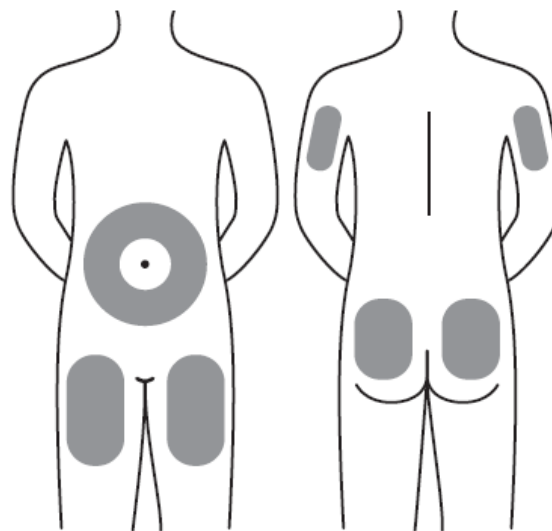
ИЗБОР И ПОДГОТОВКА НА МЯСТОТО НА ИНЖЕКТИРАНЕ

Стъпка 13: Voxzogo трябва да се инжектира само в слоя мастна тъкан под кожата (подкожно).

- Не инжектирайте през дрехите.
- Не инжектирайте на едно и също място два пъти подред.
- Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, втвърдена или има белези.

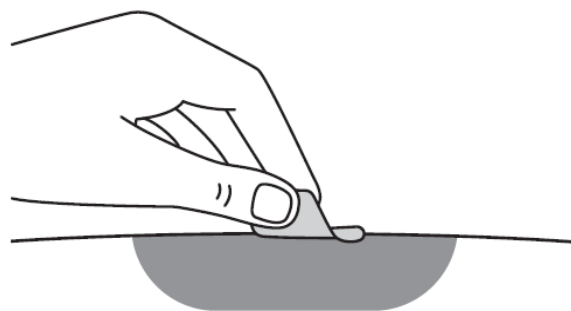
Препоръчителните места за инжектиране са следните:

- **задната страна на горната част на ръцете** или
- **бедрата** или
- **корема** (на 5 сантиметра от пъпа) или
- **седалището**



Стъпка 14: Избършете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, и оставете кожата да изсъхне сама.

Не докосвайте повече мястото преди инжектиране.

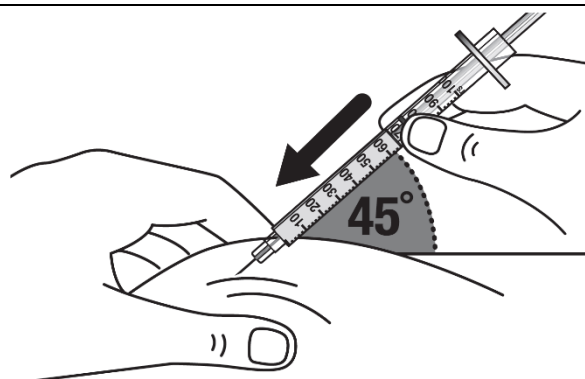


ПОСТАВЯНЕ НА ИНЖЕКЦИЈАТА VOXZOGO

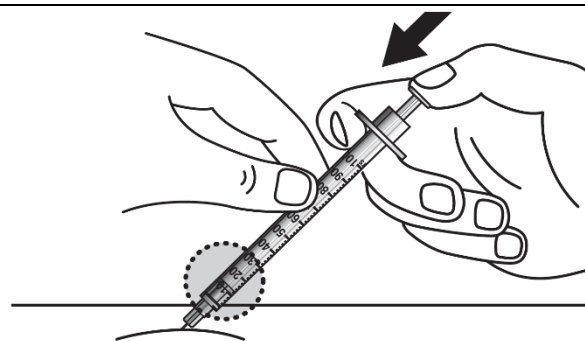
Стъпка 15: След като избършете мястото с тампон, напоен със спирт, захванете кожата около мястото на инжектиране.



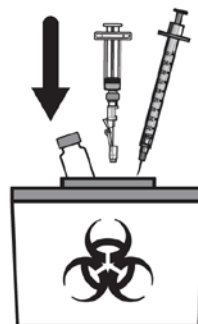
Стъпка 16: Бързо въведете иглата докрай в кожата под ъгъл от 45 градуса.



Стъпка 17: Освободете захванатата кожа и бавно натиснете буталото докрай. Инжектирайте цялата доза.



Стъпка 18: Изхвърлете използвания флакон, спринцовките и иглите в контейнер за остри предмети. За повече информация вижте „Как да изхвърлите Voxzogo“.



След инжектиране на Voxzogo

- Проверете мястото на инжектиране. Ако на мястото на инжектиране има малко количество кръв, внимателно го притиснете с марля за няколко секунди или поставете лепенка.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.
- Внимавайте за признаци на ниско кръвно налягане като замайване, умора или гадене. Ако имате тези симптоми, обадете се на Вашия лекар или доставчик на здравни грижи, след това легнете по гръб и поставете възглавници под краката си, за да ги повдигнете.

Как да изхвърлите Voxzogo

Поставете използваните или с изтекъл срок на годност флакони, игли и спринцовки в контейнер за изхвърляне на остри предмети веднага след употреба.

Ако не разполагате с контейнер за изхвърляне на остри предмети, може да използвате домакински контейнер, който:

- е изработен от издръжлива пластмаса;
- може да бъде затворен с плътно прилягащ устойчив на пробиване капак, като острите предмети не могат да изпаднат отвътре;
- е изправен и стабилен по време на употреба;
- е устойчив на протичане и
- е подходящо обозначен, за да предупреждава за опасните отпадъци в него.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, е необходимо да спазите местните разпоредби за правилното му изхвърляне.

Не изхвърляйте лекарства, флакони, изпаднали игли и спринцовки в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.