

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voxzogo 0,4 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Voxzogo 0,56 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Voxzogo 1,2 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Voxzogo 0,4 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar pulveri satur 0,4 mg vozoritīda*(*vosoritide*).

Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 0,4 mg vozoritīda / 0,5 ml šķīduma, kas atbilst 0,8 mg/ml koncentrācijai.

Voxzogo 0,56 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar pulveri satur 0,56 mg vozoritīda*(*vosoritide*).

Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 0,56 mg vozoritīda / 0,7 ml šķīduma, kas atbilst 0,8 mg/ml koncentrācijai.

Voxzogo 1,2 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar pulveri satur 1,2 mg vozoritīda*(*vosoritide*).

Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 1,2 mg vozoritīda / 0,6 ml šķīduma, kas atbilst 2 mg/ml koncentrācijai.

* ražots *Escherichia coli* šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balts līdz iedzeltens, un šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Voxzogo ir paredzēts ahondroplāzijas ārstēšanai 4 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem, kuru epifīzes nav slēgtas. Ahondroplāzijas diagnoze jāapstiprina ar atbilstošu ģenētisko testēšanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar vozoritīdu jāuzsāk un jāvada ārstam, kurš ir atbilstoši kvalificēts augšanas traucējumu vai skeleta displāziju ārstēšanā.

Devas

Voxzogo ir jāievada katru dienu subkutānas injekcijas veidā. Ieteicamā deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas, un tā ir aptuveni no 15 līdz 30 µg/kg, kur lielāka deva ir jāievada mazākiem bērniem (skatīt 1. tabulu).

Devu var ievadīt, izmantojot vai nu pēc ml graduētās šļirces, vai pēc vienībām (V) graduētās šļirces (skatīt 1. tabulu). Graduēto šļirču vienības ir līdzvērtīgas ml, kā norādīts tālāk: 0,1 ml = 10 vienības. Praktiskos nolūkos un lai ņemtu vērā ar ķermeņa masu saistītās FK izmaiņas (skatīt 5.2. apakšpunktu), ieteicamas tālāk norādītās devas.

1. tabula. Vienas devas tilpums atkarībā no ķermeņa masas ml un tilpuma vienībās (V)

Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg)	Vozoritīds 0,4 mg		Vozoritīds 0,56 mg		Vozoritīds 1,2 mg	
		šķīdinātājs (ūdens injekcijām): 0,5 ml koncentrācija: 0,8 mg/ml		šķīdinātājs (ūdens injekcijām): 0,7 ml koncentrācija: 0,8 mg/ml		šķīdinātājs (ūdens injekcijām): 0,6 ml koncentrācija: 2 mg/ml	
Dienas devas injekcijas tilpums							
		ml	Vienības	ml	Vienības	ml	Vienības
4	0,12 mg	0,15 ml	15 V				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 V				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 V				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 V				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 V		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 V		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 V		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 V
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 V
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 V
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 V

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc, kad tiek apstiprināts, ka vairs nepastāv augšanas potenciāls, par ko liecina augšanas ātrums < 1,5 cm/gadā un epifīzu slēgšanās.

Izlaista deva

Ja ir izlaista vozoritīda deva, to var ievadīt 12 stundu laikā. Ja kopš paredzētā devas ievadīšanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, izlaistā deva NAV jāievada. Pacientiem/aprūpētājiem jāiesaka turpināt ārstēšanu, nākamo paredzēto devu ievadot nākamajā dienā.

Augšanas uzraudzība

Pacienti regulāri jāuzrauga un jānovērtē ik pēc 3–6 mēnešiem, pārbaudot ķermeņa masu, augšanu un fizisko attīstību. Deva jāpielāgo atbilstoši pacienta ķermeņa masai (skatīt 1. tabulu).

Īpašās pacientu populācijas

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Vozoritīda drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

Pediātriskā populācija

Voxzogo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 4 mēnešiem, ir ierobežota. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Voxzogo ir paredzēts tikai subkutānai vienreizējai lietošanai. Šīs zāles ir jāievada 3 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.

Pirms zāļu injicēšanas veselības aprūpes speciālistam:

- jāapmāca aprūpētāji par šo zāļu sagatavošanu un subkutānas injekcijas veikšanu;
- jāapmāca aprūpētāji un pacienti, kā atpazīt pazemināta asinsspiediena pazīmes un simptomus;
- jāinformē aprūpētāji un pacienti, kā rīkoties asinsspiediena simptomātiskas pazemināšanās gadījumā.

Pacientiem un aprūpētājiem jāiemāca mainīt subkutānu injekciju vietas. Ieteicamās injekciju veikšanas vietas uz ķermeņa ir augšstilbu priekšējās daļas vidū, vēdera lejasdaļā, izņemot 5 cm rajonā ap nabu, sēžamvietas augšdaļā vai augšdelmu aizmugurējā daļā. Vienu un to pašu rajonu nedrīkst izmantot injekcijām divas dienas pēc kārtas. Voxzogo nedrīkst injicēt vietās, kur āda ir sarkana, pietūkusi vai jutīga.

Injekcijas laikā pacientiem ir jābūt labi hidratētiem. Aptuveni 30 minūtes pirms injekcijas pacientiem ieteicams apēst vieglu uzkodu un izdzert atbilstošu daudzumu šķidrums (piemēram, ūdeni, pienu, sulu utt.). Tas varētu mazināt iespējamā asinsspiediena pazemināšanās pazīmes un simptomus (reiboni, nogurumu un/vai sliktu dūšu) (skatīt 4.4. apakšpunktu "Ietekme uz asinsspiedienu").

Ja iespējams, zāles jāinjicē aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo (-ājām) vielu (-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ietekme uz asinsspiedienu

Pacienti ar nozīmīgu sirds vai asinsvadu slimību un pacienti, kuri lieto antihipertensīvos līdzekļus, tika izslēgti no dalības pirmsreģistrācijas klīniskajos pētījumos.

Lai samazinātu iespējamās asinsspiediena pazemināšanās un ar to saistīto simptomu (reibonis, nogurums un/vai sliktā dūša) risku, injekcijas laikā pacientiem jābūt labi hidratētiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tilpuma vienībā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir veikti *in vitro* citohroma P450 (CYP) inhibīcijas un indukcijas pētījumi un *in vitro* transportera inhibīcijas pētījumi. Ņemot vērā rezultātus, maz ticams, ka vozoritīds varētu izraisīt CYP vai transportera mediētu zāļu savstarpējo mijiedarbību cilvēkiem, ja šīs zāles lieto vienlaikus ar citām zālēm.

Citi mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ņemot vērā, ka tas ir rekombinants cilvēka proteīns, maz ticams, ka vozoritīdam varētu būt savstarpēja mijiedarbība ar citām zālēm.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par vozoritīda lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no vozoritīda lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par vozoritīda izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Vozoritīdu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos netika novērota fertilitātes samazināšanās vīriešiem vai sievietēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Voxzogo mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un apkalpot mehānismus. Vozoritīds var radīt pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas parasti ir viegls, bet ir ziņots par tādām Voxzogo nevēlamām blakusparādībām kā sinkope, presinkope, reibonis, kā arī citiem pazemināta asinsspiediena simptomiem un pazīmēm. Jāizvērtē pacienta reakcija uz ārstēšanu un, ja nepieciešams, jāiesaka vismaz 60 minūtes pēc injekcijas nevadīt transportlīdzekli, nebraukt ar velosipēdu un neapkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās vozoritīda nevēlamās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (85%), vemšana (27%) un pazemināts asinsspiediens (13%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk tabulas veidā apkopotas nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas ārstēti ar vozoritīdu.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas zemāk atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm un biežumam. Norādītas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar Voxzogo

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi		Sinkope
		Presinkope
		Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija ^a	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Slikta dūša
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā ^b	Nogurums
Izmeklējumi	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	

a. Hipotensija ietver gan asimptomātiskas, gan simptomātiskas nevēlamās reakcijas.

b. Reakcijas injekcijas vietā ietver šādus vēlamos terminus: eritēma injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā, nātrene injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, zilumi injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā, asiņošana injekcijas vietā, krāsas maiņa injekcijas vietā un indurācija injekcijas vietā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipotensija

ACH 111-301 pētījumā pacientiem ≥ 5 gadiem 13% pacientu, kuri saņēma vozoritīdu, salīdzinājumā ar 5% pacientu, kuri saņēma placebo, ziņots par īslaicīgiem asinsspiediena pazemināšanās gadījumiem, kas normalizējās bez ārstēšanas. Laika mediāna no injekcijas līdz asinsspiediena pazemināšanās sākumam bija 31 (no 18 līdz 120) minūte ar asinsspiediena normalizēšanos 31 (no 5 līdz 90) minūtes laikā. Ziņotie notikumi galvenokārt fiksēti tad, kad bieži tika mērīti dzīvībai svarīgi rādītāji klīnisko vizīšu laikā pēc devas ievadīšanas 52 nedēļu ārstēšanas periodā. 2% pacientu bija simptomātiska epizode ar reiboni un vemšanu.

111-206 pētījumā īslaicīgi asinsspiediena pazemināšanās gadījumi bija 2 pacientiem (5%) vecumā < 5 gadiem, kuri saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 2 pacientiem (6%), kuri saņēma placebo. Pacientiem vecumā > 2 gadiem līdz < 5 gadiem par asinsspiediena pazemināšanās gadījumiem ziņots 1 pacientam (5%), kurš saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 1 pacientu (6%), kurš saņēma placebo. Pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem par asinsspiediena pazemināšanās gadījumiem ziņots 0 pacientiem, kuri saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 1 pacientu (13%), kurš saņēma placebo. Pacientiem vecumā < 6 mēnešiem par asinsspiediena pazemināšanās gadījumiem ziņots 1 pacientam, kurš saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 0 pacientiem, kuri saņēma placebo. Visi gadījumi bija īslaicīgi, normalizējās bez ārstēšanas un neierobežoja ārstēšanu.

Reakcijas injekcijas vietā

ACH 111-301 pētījumā pacientiem vecumā ≥ 5 gadiem par reakcijām injekcijas vietā tika ziņots 85% pacientu, kuri saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 82% pacientu, kuri lietoja placebo. Ziņoto gadījumu skaita mediāna pacientiem, kuri saņēma vozoritīdu un kuriem bija reakcijas injekcijas vietā, bija 76, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo un kuriem 52 nedēļu laikā ziņoto gadījumu skaita mediāna bija 7,5. Visbiežākās reakcijas injekcijas vietā (novērotas vismaz 10% ar vozoritīdu ārstētu pacientu) bija reakcija injekcijas vietā (73%), eritēma injekcijas vietā (68%), pietūkums injekcijas vietā (38%) un nātrene injekcijas vietā (13%). Visas reakcijas injekcijas vietā bija 1. smaguma pakāpes (vieglas), izņemot 5 gadījumus diviem pacientiem, kuri bija 2. pakāpes (vidēji smagas). Ziņotie 2. pakāpes notikumi bija divi nātreses gadījumi injekcijas vietā un viens pūslīšu gadījums injekcijas vietā diviem pacientiem.

111-206 pētījumā pacientiem vecumā < 5 gadiem par reakcijām injekcijas vietā tika ziņots 86% pacientu, kuri saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 53% pacientu, kuri saņēma placebo. Ziņoto gadījumu skaita mediāna pacientiem, kuri saņēma vozoritīdu un kuriem bija reakcijas injekcijas vietā, bija 224, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo un kuriem 52 nedēļu laikā ziņoto gadījumu skaita mediāna bija 114, un visas reakcijas injekcijas vietā bija 1. smaguma pakāpes (vieglas). Pacientiem vecumā no > 2 gadiem līdz < 5 gadiem par reakcijām injekcijas vietā tika ziņots 84% pacientu, kuri saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 44% pacientu, kuri saņēma placebo. Pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem par reakcijām injekcijas vietā tika ziņots 83% pacientu, kuri saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 50% pacientu, kuri saņēma placebo. Pacientiem vecumā < 6 mēnešiem par reakcijām injekcijas vietā tika ziņots 92% pacientu, kuri saņēma vozoritīdu, salīdzinot ar 75% pacientu, kuri saņēma placebo.

Visās vecuma grupās reakcijas injekcijas vietā bija īslaicīgas un neierobežoja ārstēšanu.

Imūngenitāte

No 131 pacienta vecumā no 5 gadiem ar ahondroplāziju, kuri tika ārstēti ar vozoritīdu devā 15 µg/kg/dienā un kuriem varēja novērtēt antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) līdz 240 nedēļām, ADA konstatēja 35% pacientu. Ātrākais ADA parādīšanās laiks bija 85. diena. Visiem pacientiem ar pozitīvām ADA bija negatīvas anti-vozoritīda neitralizējošas antivielas. Netika atrasta korelācija starp hipersensivitātes nevēlamo blakusparādību vai reakciju injekcijas vietā skaitu, ilgumu vai smagumu un ADA pozitivitāti vai vidējo ADA titru. Nebija arī saistības starp ADA pozitivitāti vai vidējo ADA titru un ikgadējā augšanas ātruma (IAĀ) vai auguma garuma Z skalas izmaiņām 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Netika konstatēta seruma ADA ietekme uz vozoritīda plazmas FK mērījumiem.

Pacientiem, kuri jaunāki par 5 gadiem, 19% (8/43) ar vozoritīdu ārstētiem pacientiem konstatēja pozitīvas ADA, un visiem ar placebo ārstētajiem pacientiem konstatēja negatīvas ADA. Agrākais ADA rašanās laiks bija 26. nedēļa. Pacientiem ar pozitīvām ADA konstatēja negatīvas anti-vozoritīda neitralizējošas antivielas visos laika punktos. ADA parādīšanās neietekmēja vozoritīda drošumu, efektivitāti vai FK.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#), minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos tika pētītas vozoritīda devas līdz 30 µg/kg/dienā. Divi pacienti saņēma devas, kas līdz 3 reizēm pārsniedza ieteicamo dienas devu 15 µg/kg/dienā, līdz 5 nedēļām. Netika novērotas nekādas pazīmes, simptomi vai nevēlamas blakusparādības saistībā ar devu, kas bija lielāka par paredzēto.

Ja pacients lieto vairāk par nozīmēto zāļu devu, viņam/viņai jāsaazinās ar savu veselības aprūpes speciālistu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai – citas kaula struktūru un mineralizāciju ietekmējošas zāles, ATĶ kods: M05BX07

Darbības mehānisms

Vozoritīds ir modificēts C tipa nātrijurētiskais peptīds (CNP). Pacientiem ar ahondroplāziju endohondrālā kaula augšana tiek negatīvi regulēta funkcijas iegūšanas mutācijas dēļ fibroblastu augšanas faktora 3. receptorā (*FGFR3*). Vozoritīda saistīšanās ar nātrijurētiskā peptīda B receptoru (NPR-B) antagonizē *FGFR3* lejupejošo signālceļu, inhibējot ekstracelulārā signāla regulēto kināzi 1 un 2 (ERK1/2) mitogēna aktivētās proteīnkināzes (MAPK) ceļā strauji progresējošas fibrosarkomas serīna/treonīna proteīnkināzes (RAF-1) līmeni. Tā rezultātā vozoritīds, tāpat kā CNP, darbojas kā pozitīvs endohondrālā kaula augšanas regulators, jo veicina hondrocītu proliferāciju un diferenciāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Saņemot vozoritīdu, tika novērots no iedarbības atkarīgs (AUC un C_{max}) urīna cikliskā guanozīna monofosfāta (cGMP, NPR-B aktivitātes biomarķiera) koncentrācijas un seruma X tipa kolagēna marķiera (CXM, endohondrālās osifikācijas biomarķiera) koncentrācijas pieaugums no sākotnējā stāvokļa. Urīna cGMP koncentrācijas palielināšanās no sākotnējā stāvokļa (pirms devas ievadīšanas) notika pirmajās četrās stundās pēc devas ievadīšanas. Seruma CXM koncentrācijas mediāna palielinājās virs sākotnējā līmeņa 29. dienā pēc zāļu ievadīšanas katru dienu. Šis efekts saglabājās pēc 24 ārstēšanas mēnešiem.

Vozoritīda aktivitāte, kas mērīta pēc urīna cGMP, bija tuvu piesātinājumam, savukārt augšanas plātnītes aktivitātes maksimālais pieaugums, uz ko norāda CXM, tika sasniegts, lietojot devu 15 µg/kg, kas reizi dienā ievadīta subkutāni.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vozoritīda efektivitāte un drošums pacientiem ar ahondroplāziju ar apstiprinātu *FGFR3* mutāciju tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļu garā pētījumā (ACH 111-301 pētījums). ACH 111-301 pētījumā pacienti tika randomizēti saņemt vozoritīdu (n=60) vai placebo (n=61), un vozoritīda deva bija 15 µg/kg, kas ievadīta subkutāni vienu reizi dienā. Pirms randomizācijas visi pacienti vismaz uz 6 mēnešiem tika iekļauti novērošanas pētījumā (ACH 111-901 pētījums) pediatriem pacientiem ar ahondroplāziju, kurā tika mērīts augums stāvot un citi augšanas rādītāji pirms ārstēšanas. Tika izslēgti pacienti, kuriem iepriekšējo 18 mēnešu laikā bija veikta ekstremitāšu pagarināšanas operācija vai kuri pētījuma laikā plānoja veikt tādu operāciju. Pētījums ietvēra 52 nedēļu ilgu placebo kontrolētu terapijas fāzi, kam sekoja atklāts pagarinājuma pētījums, kurā visi pacienti saņēma vozoritīdu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija IAA izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo.

Pacienti ar ahondroplāziju saņēma ārstēšanu ar vozoritīdu 15 µg/kg/dienā arī atklātā, devas palielināšanas pētījumā un tā ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (ACH 111-205 pētījums). Dati tika ievākti no novērošanas pētījumiem ar pacientiem, lai raksturotu ahondroplāzijas dabisko slimības gaitu. Dati par augumu neārstētiem pacientiem ar ahondroplāziju tajā pašā vecuma diapazonā kā klīniskajos pētījumos tika izmantoti kā vēsturiska kontrole, lai novērtētu vozoritīda līdz 5 gadu terapijas ietekmi uz augumu.

Pacientu demogrāfiskie dati un sākotnējie raksturlielumi ir parādīti 3. tabulā.

3. tabula. Pacientu demogrāfiskie dati un raksturlielumi ACH 111-301 pētījumā un ACH 111-205 pētījumā

Rādītājs	ACH 111-301 pētījums		ACH 111-205 ^b pētījums
	Placebo (N=61)	15 µg/kg/dienā Voxzogo (N=60)	15 µg/kg/dienā Voxzogo (N=10)
Vecums 1. dienā (gadi)			
Vidējais (SD)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min., maks.	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Vecums 1. dienā, n (%) ^a			
No ≥ 5 līdz <8 gadiem	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
No ≥ 8 līdz < 11 gadiem	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
No ≥ 11 līdz < 15 gadiem	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tannera stadija b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Dzimums, n (%) ^a			
Vīrietis	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Sieviete	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Ķermeņa masa (kg)			
Vidējais (SD)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Min., maks.	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

maks., maksimālais; min., minimālais; SD, standartnovirze.

^a Procenti tika aprēķināti, izmantojot kopējo pacientu skaitu pilnā analīzes kopā (N katrai ārstēšanas grupai) kā saucēju

^b Analīze par 10 no 35 pacientiem, kuri atklātā, devas palielināšanas pētījumā saņēma tikai 15 µg/kg/dienā un turpināja dalību ilgtermiņa pagarinājuma ACH 111-205 pētījumā.

ACH 111-301 pētījumā pacientiem, kuri saņēma Voxzogo 15 µg/kg/dienā, novēroja IAĀ un auguma Z skalas uzlabošanos, salīdzinot ar placebo. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Placebo kontrolēta klīniskā pētījuma rezultāti

	Placebo (N=61)			Voxzogo 15 µg/kg dienā (N=60 ^c)			Voxzogo vs. placebo
	Sākotnējais stāvoklis	52. nedēļa	Izmaiņas	Sākotnējais stāvoklis	52. nedēļa	Izmaiņas	MK vidēja izmaiņu starpība (95% TI)
Ikgadējais augšanas ātrums (cm/gadā)							
Vidējais ± 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
Auguma Z skala							
Vidējais ± 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

IAĀ, ikgadējais augšanas ātrums; 95% TI, 95% ticamības intervāls; MK, mazākie kvadrāti; SD, standartnovirze.

^a Starpība ir 15 µg/kg Voxzogo mīnus placebo.

^b Divpusēja p vērtība.

^c Divi pacienti Voxzogo grupā pārtrauca dalību pētījumā pirms 52. nedēļas. Šīs analīzes mērķiem šo 2 pacientu vērtības tika aprēķinātas.

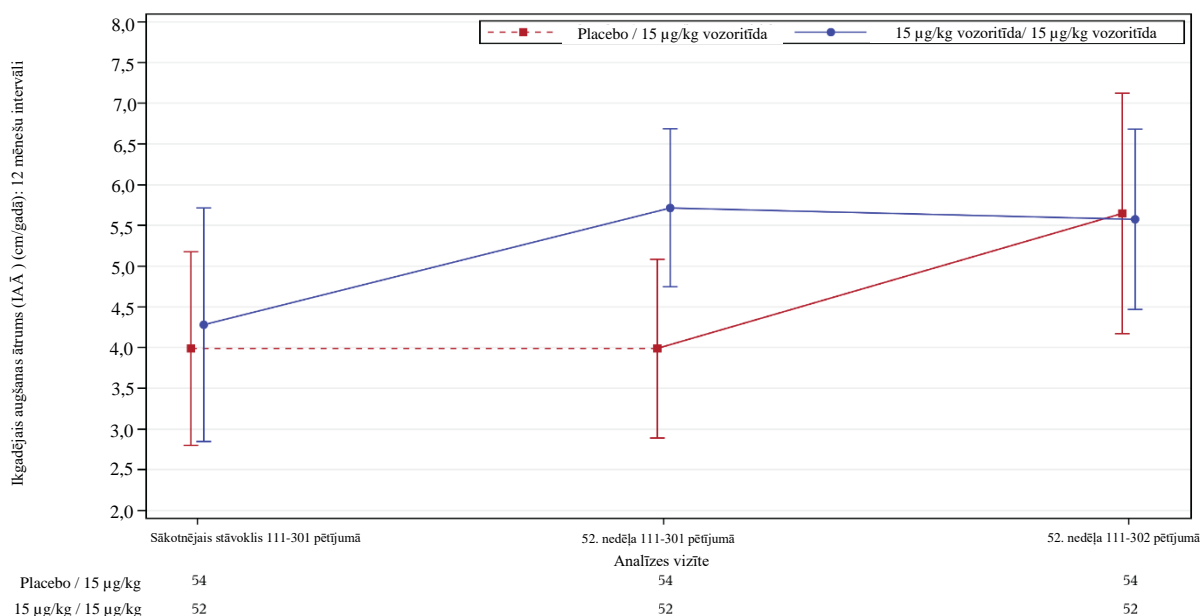
MK vidējais, aprēķināts pēc ANCOVA (kovariācijas analīzes) modeļa un koriģēts atbilstoši sākotnējām atšķirībām starp abām grupām, kovariācijas analīze.

IAĀ uzlabošanās ar Voxzogo ārstētiem pacientiem bija vienāda visās iepriekš definētajās un analizētajās apakšgrupās, ieskaitot dzimuma grupu, vecuma grupu, Tannera stadiju, sākotnējo auguma rādītāju pēc Z skalas un sākotnējo IAĀ. Vīriešu apakšgrupā ar Tannera stadiju > I ārstēšanas efekta novērtējums bija par labu vozoritīdam, tomēr šajā apakšgrupā bija tikai 8 pētāmās personas (attiecīgi 3 un 5 pētāmās personas vozoritīda un placebo grupā).

Novērotais auguma pieaugums bija proporcionāls gan mugurkaulā, gan apakšējās ekstremitātēs. Pēc ārstēšanas ar Voxzogo netika konstatētas kaulu minerālvielu blīvuma izmaiņas, salīdzinot ar placebo. Terapijas laikā ar šīm zālēm vidējais kaulu vecuma pieaugums bija salīdzināms ar vidējo hronoloģiskā vecuma pieaugumu, kas neliecina par kaulu nobriešanas paātrināšanos.

1. attēlā ir redzama Voxzogo ietekme divu gadu laikā Voxzogo ārstēšanas grupā, kā arī ietekme placebo kontroles grupā pēc ikdienas Voxzogo subkutāno injekciju saņemšanas 52 nedēļas atklātā pagarinājuma pētījumā. IAĀ uzlabojumi tika uzturēti nepārtrauktās Voxzogo terapijas laikā bez tahifīlakses pierādījumiem.

1. attēls: Vidējais (\pm SD) 12 mēnešu intervāla IAĀ laika gaitā



Attēlā ir redzamas visas galvenajā izmēģinājumā iekļautās pētāmās personas, kurām pagarinājuma pētījuma 52. nedēļā novērtēja auguma garumu. Nepārtrauktās līnijas norāda ārstēšanu ar vozoritīdu 15 µg/kg; pārtrauktās līnijas norāda placebo. Sākotnējais stāvoklis ir definēts kā pēdējais novērtējums pirms aktīvo pētāmo zāļu (t.i., vozoritīda) vai placebo pirmās devas saņemšanas 111-301 pētījumā. 12 mēnešu IAĀ rādītājs ir iegūts pētījuma laikā notikušajās vizītēs iepriekšējo 12 mēnešu laikā. Piemēram, 12 mēnešu intervāla IAĀ 52. nedēļā 111-302 = [(augums 52. nedēļas 111-302 vizītē – augums 52. nedēļas 111-301 vizītē)/(52. nedēļas 111-302 vizītes datums – 52. nedēļas 111-301 vizītes datums)] x 365,25.

Atklāts pagarinājuma pētījums

Ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (ACH 111-205 pētījums) 10 pacienti nepārtraukti līdz 5 gadiem saņēma Voxzogo 15 µg/kg/dienā. Vidējais IAĀ (SD) uzlabojums pēc 60 mēnešiem, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija 1,34 (1,31) cm/gadā.

Auguma pieaugumu pēc 5 gadu Voxzogo terapijas devā 15 µg/kg/dienā salīdzināja ar vecumam un dzimumam pielīdzinātu vēsturisku kontrolgrupu. Piecu gadu šķērsgriezuma salīdzinošā analīze, kas koriģēta pēc sākotnējām auguma atšķirībām, parādīja, ka vidējā (95% TI) auguma atšķirība bija statistiski nozīmīgi lielāka ar Voxzogo ārstētiem pacientiem (9,08 [5,77; 12,38] cm; p=0,0002), salīdzinot ar neārstētiem ahondroplāzijas pacientiem.

Pediatriskā populācija vecumā < 5 gadiem

Kopumā 75 pacienti vecumā no 4,4 mēnešiem līdz 59,8 gadiem 1. devas lietošanas dienā tika uzņemti randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 52 nedēļu garā pētījumā. Novērošanas pētījumā tika apkopoti vismaz 6 mēnešu sākotnējās attīstības dati pacientiem, kuri bija 6 mēnešus veci randomizācijas laikā, un vismaz 3 mēnešu sākotnējie dati tām pētāmajām personām, kuru vecums bija līdz 6 mēnešiem randomizācijas laikā. Kopumā vozoritīda vai placebo saņemšanai tika randomizēti 64 pacienti, un 11 pacienti saņēma atklāto ārstēšanu. 52. nedēļā pacientiem, kuri tika ārstēti ar vozoritīdu, uzlabojās auguma Z rādītājs + 0,30 SDS (95% TI 0,07, 0,54), salīdzinot ar placebo.

Deviņiem bērniem vecumā no > 24 līdz < 60 mēnešiem, kuri tika ārstēti ar vozoritīdu 3 gadus, uzlabojās auguma Z rādītājs + 1,22 SDS (95% TI 0,78, 1,66) un MK vidējā auguma atšķirība bija 5,73 cm (95% TI 3,54, 7,93), salīdzinot ar vecumam un dzimumam pielīdzinātu vēsturisku kontrolgrupu neārstētiem ahondroplāzijas pacientiem.

Vienpadsmit bērniem vecumā no > 6 līdz < 24 mēnešiem, kuri tika ārstēti ar vozoritīdu 2 gadus, uzlabojās auguma Z rādītājs + 0,79 SDS (95% TI 0,29, 1,28) un MK vidējā auguma atšķirība bija 2,69 cm (95% TI 1,00, 4,38), salīdzinot ar vecumam un dzimumam pielīdzinātu vēsturisku kontrolgrupu neārstētiem ahondroplāzijas pacientiem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Vozoritīds ir modificēts rekombinants cilvēka CNP. Šis 39 aminoskābju peptīdu analogs ietver cilvēka CNP53 sekvences 37 C gala aminoskābes, kā arī 2 papildu aminoskābes (Pro Gly), kas nodrošina tā izturību pret noārdīšanu ar neitrālu endopeptidāzi (NEP), rezultātā iegūstot pagarinātu pusizvades periodu, salīdzinot ar endogēnu CNP.

Vozoritīda farmakokinētika tika novērtēta kopumā 58 pacientiem ar ahondroplāziju vecumā no 5 līdz 18 gadiem, kuri 52 nedēļu laikā saņēma subkutānas vozoritīda 15 µg/kg injekcijas vienu reizi dienā. Vozoritīda farmakokinētiskā iedarbība 15 pacientiem vecumā no 2 līdz < 5 gadiem bija salīdzināma ar vecākiem bērniem.

8 pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem, kuri vienu reizi dienā saņēma 30 µg/kg, vozoritīda farmakokinētiskā iedarbība bija no 65% līdz 70% spēcīgāka nekā vecākiem bērniem (< 2 gadiem), kuri saņēma 15 µg/kg vienu reizi dienā. 9 pacientiem vecumā < 6 mēnešiem, kuri vienu reizi dienā saņēma 30 µg/kg vozoritīda, farmakokinētiskā iedarbība bija no 57% līdz 105% spēcīgāka nekā vecākiem bērniem (< 2 gadiem), kuri saņēma 15 µg/kg vienu reizi dienā.

Uzsūkšanās

Vozoritīds tika absorbēts ar mediāno T_{max} 15 minūtes. Pēc 52 ārstēšanas nedēļām novērotā vidējā (\pm SD) maksimālā koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes no nulles laika līdz pēdējai izmēramajai koncentrācijai (AUC_{0-t}) bija attiecīgi 5 800 (\pm 3 680) un 290 000 (\pm 235 000) pg-min/ml. Klīniskajos pētījumos netika novērtēta vozoritīda biopieejamība.

Izkliede

Vidējais (\pm SD) šķietamās izklijes tilpums pēc 52 ārstēšanas nedēļām bija 2 910 (\pm 1 660) ml/kg.

Biotransformācija

Paredzams, ka vozoritīda metabolisms notiks caur kataboliskiem ceļiem, un tas sadalīsies mazos peptīdu fragmentos un aminoskābēs.

Eliminācija

Vidējais (\pm SD) šķietamais klīrenss pēc 52 ārstēšanas nedēļām bija 79,4 (53,0) ml/min/kg. Vidējais eliminācijas pusperiods (\pm SD) bija 27,9 (9,9) minūtes.

Šķietamā klīrensa variabilitāte starp pacientiem (variācijas koeficients) bija 33,6%.

Linearitāte/nelinearitāte

Iedarbības plazmā (AUC un C_{max}) palielināšanās, lietojot zāļu devu, bija lielāka nekā proporcionāli devai visā devu diapazonā no 2,5 (0,17 reizes lielāka par ieteicamo devu) līdz 30,0 μ g/kg/dienā (divas reizes lielāka par apstiprināto devu).

Īpašas populācijas

Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības vozoritīda farmakokinētikā atkarībā no vecuma (no 0,9 līdz 16 gadiem), dzimuma, rases vai etniskās piederības.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa ir vienīgais nozīmīgais vozoritīda klīrensa vai izkļiedes tilpuma kovariāts. Vozoritīda šķietamais klīrenss un izkļiedes tilpums palielinājās, palielinoties ķermeņa masai pacientiem ar ahondroplāziju (no 9 līdz 74,5 kg). Ieteiktajām devām (skatīt 4.2. apakšpunktu) tiek ņemta vērā šī novirze un ieteiktas lietot devas, kas lielākas (pacientiem ar ķermeņa masu no 10 līdz 16 kg) vai mazākas (pacientiem ar ķermeņa masu virs 44 kg) par 15 μ g/kg standarta devu, lai varētu garantēt līdzīgu iedarbības līmeni starp visiem ķermeņa masas diapazoniem.

Pacienti ar nieru un aknu darbības traucējumiem

Vozoritīda drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav novērtēta. Balstoties uz eliminācijas mehānismu, nav sagaidāms, ka nieru vai aknu darbības traucējumi mainīs vozoritīda farmakokinētiku.

Zāļu mijiedarbības pētījumi

In vitro citohroma P450 (CYP) inhibīcijas un indukcijas pētījumi liecināja, ka vozoritīds neinhibēja CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4/5, kā arī neinducēja CYP 1A2, 2B6 vai 3A4/5 klīniski nozīmīgās koncentrācijās. *In vitro* mijiedarbības pētījumi arī norādīja, ka mijiedarbības ar zāļu transporteriem OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp un BSEP iespējamība ir maza klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem iedarbības līmenī, kas līdzīgs klīniskās iedarbības līmenim, un ar iespējamu nozīmīgumu klīniskajā lietošanā.

Veseliem pērtiķiem vairākos pētījumos tika novērota devas atkarīga pārejoša asinsspiediena pazemināšanās un sirdsdarbības ātruma palielināšanās, lietojot devas no 28 līdz 300 μ g/kg. Maksimālā iedarbība parasti tika novērota pirmās stundas laikā pēc devas ievadīšanas, un parasti tā bija asimptomātiska. Dažiem pērtiķiem, kuri saņēma lielākas vozoritīda devas, tika novērotas īsas sternālas/sānu gulēšanas vai hipoaktivitātes epizodes. Šīs pazīmes varētu būt saistītas ar pazeminātu asinsspiedienu.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem normāliem dzīvniekiem novēroja nelabvēlīgu ietekmi uz ķermeņa stāju, kaulu formu, kustīgumu un kaulu stiprumu. Pērtiķiem vozoritīda deva, pie kuras netiek novērotas nevēlamās blakusparādības (NOAEL), ir 25 µg/kg (vidējā C_{max} vērtība 1 170 pg/ml; aptuveni līdzvērtīga ieteicamajai devai cilvēkam ar 20 kg ķermeņa masu), lietojot katru dienu subkutānas injekcijas veidā 44 nedēļas.

Kancerogenitāte / mutagenitāte

Ar vozoritīdu nav veikti kancerogenitātes un genotoksicitātes pētījumi. Pamatojoties uz vozoritīda darbības mehānismu, nav paredzams, ka tas būs tumorogēns.

Fertilitātes traucējumi

Fertilitātes un reproduktivitātes pētījumā ar žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot devas līdz 540 µg/kg/dienā, vozoritīds neietekmēja pārošanās spēju, auglību vai metienu raksturlielumus.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstības pētījumos vozoritīds nebija saistīts ar ietekmi uz reproduktīvo spēju, intrauterīniem vai attīstības parametriem žurkām un trušiem, kas izmērīti fertilitātes novērtēšanai, vai embrija un augļa attīstību.

Vozoritīds konstatēts žurku mātīšu pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris

Citronskābe (E 330)
Nātrija citrāts (E 331)
Trehalozes dihidrāts
Mannīts (E 421)
Metionīns
Polisorbāts 80 (E 433)

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi

Pagatavots šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 3 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien pagatavošanas metode neizslēdz mikrobu piesārņojuma risku, šķīdums jāizlieto nekavējoties.

Ja šķīdums netiek izlietots nekavējoties, tas jāievada 3 stundu laikā pēc pagatavošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Voxzogo var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C vienu periodu līdz 90 dienām, bet ne ilgāk par derīguma termiņu. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā neuzglabājiet Voxzogo ledusskapī.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Vozoritīda 0,4 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Pulveris

2 ml flakons (stikla) ar gumijas aizbāzni (brombutila) un baltu noņemamu vāciņu.

Šķīdinātājs

Pilnšļirce (stikla) ar virzuli (brombutila) un uzgaļa vāciņu ar Luera tipa savienojumu un aizzīmogojumu. Pilnšļirce satur 0,5 ml ūdens injekcijām.

Vozoritīda 0,56 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Pulveris

2 ml flakons (stikla) ar gumijas aizbāzni (brombutila) un purpursarkanu noņemamu vāciņu.

Šķīdinātājs

Pilnšļirce (stikla) ar virzuli (brombutila) un uzgaļa vāciņu ar Luera tipa savienojumu un aizzīmogojumu. Pilnšļirce satur 0,7 ml ūdens injekcijām.

Vozoritīda 1,2 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Pulveris

2 ml flakons (stikla) ar gumijas aizbāzni (brombutila) un pelēku noņemamu vāciņu.

Šķīdinātājs

Pilnšļirce (stikla) ar virzuli (brombutila) un uzgaļa vāciņu ar Luera tipa savienojumu un aizzīmogojumu. Pilnšļircesatur 0,6 ml ūdens injekcijām.

Katra kastīte satur:

- 10 Voxzogo flakonus
- 10 pilnšļirces ar ūdeni injekcijām
- 10 atsevišķas vienreizējas lietošanas adatas (23. izmērs, pagatavošanai)
- 10 atsevišķas vienreizējas lietošanas adatas (30. izmērs, ievadīšanai)

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Voxzogo sagatavošana subkutānai injekcijai

- Pareizais Voxzogo stiprums un pareiza šķīdinātāja pilnšļirce (atšķaidīšanas tilpums) jāizvēlas atbilstoši pacienta ķermeņa masai (skatīt 1. tabulu).
- Visiem nepieciešamajiem palīgmateriāliem jābūt sagatavotiem pirms injekcijas.
 - Spirta salvetes
 - Marle vai plāksteri
 - Kontainers asiem priekšmetiem
- Pirms Voxzogo pagatavošanas Voxzogo flakons un šķīdinātājs pilnšļircē (ūdens injekcijām) jāizņem no ledusskapja un tam jāļauj sasniegt istabas temperatūru.
- Pie pilnšļircē esošā šķīdinātāja (ūdens injekcijām) jāpiestiprina pagatavošanas adata.
- Flakonā jāinjicē viss šķīdinātāja tilpums.
- Šķīdinātājs flakonā virpuļojot viegli jāsamaisa, līdz baltais pulveris ir pilnībā izšķīdis. Flakonu nedrīkst kratīt.
- No vienreizējas lietošanas flakona šļircē lēnām jāievelk devai atbilstošs tilpums no pagatavotā šķīduma.
- Pēc pagatavošanas šīs zāles ir dzidrs, bezkrāsains vai dzeltens šķidrums. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tam ir izmainīta krāsa, tas ir duļķains vai tajā ir daļiņas.
- Pēc pagatavošanas Voxzogo var uzglabāt flakonā istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk par 3 stundām. Šīs zāles nesatur konservantus.
- Lai ievadītu zāles, ar pievienoto zāļu ievadīšanas šļirci no flakona jāatvelk devai atbilstošais tilpums (skatīt 1. tabulu).
- Katrs flakons un pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai.
- Jāizmanto tikai pievienotā ievadīšanas šļirce.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Visas adatas un šļirces jāizmet asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 26. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/YYYY

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

0,4 MG KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voxzogo 0,4 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
vosoritide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar pulveri satur 0,4 mg vozoritīda. Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 0,4 mg vozoritīda / 0,5 ml šķīduma, kas atbilst 0,8 mg/ml koncentrācijai.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: citronskābe (E 330), nātrija citrāts (E 331), trehalozes dihidrāts, mannīts (E 421), metionīns, polisorbāts 80 (E 433).
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Šī kastīte satur:

- 10 flakonus ar pulveri (0,4 mg)
- 10 šļirces ar šķīdinātāju (0,5 ml)
- 10 vienreizējas lietošanas adatas
- 10 vienreizējas lietošanas šļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C vienu periodu līdz 90 dienām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ____ / ____ / ____

Ja vozoritīdu neizlieto nekavējoties, tas jāievada 3 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija
P43 R298

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1577/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Voxzogo 0,4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
0,4 MG FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Voxzogo 0,4 mg pulveris injekcijām
vosoritide
s.c. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 mg

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
0,5 ML ŠĶĪDINĀTĀJA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Voxzogo šķīdinātājs
s.c. lietošanai pēc pagatavošanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Paredzēts, lai šķīdinātu pulveri flakonā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

0,5 ML PILNŠĻIRCES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voxzogo šķīdinātājs
Ūdens injekcijām
Subkutānai lietošanai pēc pagatavošanas
0,5 ml

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BioMarin International Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA



INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

0,56 MG KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vozzogo 0,56 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
vosoritide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar pulveri satur 0,56 mg vozoritīda. Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 0,56 mg vozoritīda / 0,7 ml šķīduma, kas atbilst 0,8 mg/ml koncentrācijai.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: citronskābe (E 330), nātrija citrāts (E 331), trehalozes dihidrāts, mannīts (E 421), metionīns, polisorbāts 80 (E 433).
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Šī kastīte satur:

10 flakonus ar pulveri (0,56 mg)
10 šļirces ar šķīdinātāju (0,7 ml)
10 vienreizējas lietošanas adatas
10 vienreizējas lietošanas šļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C vienu periodu līdz 90 dienām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ____/____/____

Ja vozoritīdu neizlieto nekavējoties, tas jāievada 3 stundu laikā pēc pagatavošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija
P43 R298

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1577/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Voxzogo 0,56 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
0,56 MG FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Voxzogo 0,56 mg pulveris injekcijām
vosoritide
s.c. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,56 mg

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
0,7 ML PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Voxzogo šķīdinātājs
s.c. lietošanai pēc pagatavošanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,7 ml

6. CITA

Paredzēts, lai šķīdinātu pulveri flakonā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

0,7 ML PILNŠĻIRCES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voxzogo šķīdinātājs
Ūdens injekcijām
Subkutānai lietošanai pēc pagatavošanas
0,7 ml

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BioMarin International Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA



INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

1,2 MG KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voxzogo 1,2 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
vosoritide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar pulveri satur 1,2 mg vozoritīda. Pēc pagatavošanas katrs flakons satur 1,2 mg vozoritīda / 0,6 ml šķīduma, kas atbilst 2 mg/ml koncentrācijai.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: citronskābe (E 330), nātrija citrāts (E 331), trehalozes dihidrāts, mannīts (E 421), metionīns, polisorbāts 80 (E 433).
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Šī kastīte satur:

- 10 flakonus ar pulveri (1,2 mg)
- 10 šļirces ar šķīdinātāju (0,6 ml)
- 10 vienreizējas lietošanas adatas
- 10 vienreizējas lietošanas šļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C vienu periodu līdz 90 dienām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ____/____/____

Ja vozoritīdu neizlieto nekavējoties, tas jāievada 3 stundu laikā pēc pagatavošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija
P43 R298

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1577/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Voxzogo 1,2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
1,2 MG FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Voxzogo 1,2 mg pulveris injekcijām
vosoritide
s.c. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,2 mg

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
0,6 ML PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Voxzogo šķīdinātājs
s.c. lietošanai pēc pagatavošanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,6 ml

6. CITA

Paredzēts, lai šķīdinātu pulveri flakonā.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

0,6 ML PILNŠĻIRCES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voxzogo šķīdinātājs
Ūdens injekcijām
Subkutānai lietošanai pēc pagatavošanas
0,6 ml

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BioMarin International Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA



B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Voxzogo 0,4 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Voxzogo 0,56 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Voxzogo 1,2 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

vosoritide

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam sev vai savam bērnam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Voxzogo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Voxzogo lietošanas
3. Kā lietot Voxzogo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Voxzogo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Voxzogo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Voxzogo

Voxzogo satur aktīvo vielu vozoritīdu. Tas ir līdzīgs organisma olbaltumvielai, ko sauc par C tipa nātrijurētisko peptīdu (CNP). Vozoritīdu ražo, izmantojot rekombinanto tehnoloģiju, iekļaujot baktērijas, kas ir mainītas, lai ietvertu gēnu, kas ražo proteīnu.

Kādam nolūkam lieto Voxzogo

Šīs zāles lieto ahondroplāzijas ārstēšanai 4 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem, kuru kauli joprojām aug. Ahondroplāzija ir ģenētiska slimība, kas ietekmē gandrīz visu ķermeņa kaulu, ieskaitot galvaskausa, mugurkaula, roku un kāju kaulu, augšanu, radot ļoti mazu augumu ar raksturīgu izskatu.

Šīs zāles ir indicētas tikai ahondroplāzijai, ko rada *FGFR3* gēna mutācijas, kā apstiprināts ģenētiskajā testā.

Kā Voxzogo darbojas

Voxzogo aktīvā viela darbojas tieši uz Jūsu kaulu augšanas vietām, lai veicinātu kaulu augšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Voxzogo lietošanas

Nelietojiet Voxzogo šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret vozoritīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Voxzogo lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir nozīmīga sirds slimība vai problēmas ar asinsspiedienu;
- ja Jūs vai Jūsu bērns lietojat vai nesen esat lietojis zāles, kas pazemina asinsspiedienu.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu, vai šaubāties, pirms Voxzogo lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ietekme uz asinsspiedienu

Voxzogo var pazemināt asinsspiedienu. Tā dēļ Jums var būt reibonis, slikta dūša vai nogurums. Asinsspiediens parasti normalizējas 90 minūšu laikā pēc Voxzogo injekcijas. Ja attīstās minētie simptomi un tie ir smagi, pastāstiet par to ārstam.

Liela šķidruma daudzuma dzeršana injekcijas laikā var samazināt šo simptomu attīstības risku.

Pacientiem ieteicams aptuveni 30 minūtes pirms injekcijas apēst vieglu uzkodu un izdzert pietiekami daudz šķidruma (piemēram, ūdeni, pienu vai sulu).

Bērni un pusaudži

Dati par šo zāļu lietošanu bērniem līdz 4 mēnešu vecumam ir nepietiekami, tāpēc nav ieteicama to lietošana šajā pacientu grupā.

Citas zāles un Voxzogo

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot Jūs vai Jūsu bērns.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs vai Jūsu bērns saņem ārstēšanu ar šīm zālēm un Jūs esat/Jūsu meita ir grūtniece vai barojat/baro bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums/Jūsu meitai varētu būt grūtniecība, vai Jūs/Jūsu meita plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles grūtniecības un barošanas ar krūti laikā lietot nav ieteicams.

Transportlīdzekļu vadīšana, braukšana ar velosipēdu un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni, nespēku, nogurumu vai sliktu dūšu neilgi pēc injekcijas. Ja tas notiek, nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, nenodarbojieties ar fiziskām aktivitātēm un neapkalpojiet mehānismus aptuveni stundu pēc injekcijas vai līdz brīdim, kad jūtaties labāk.

Voxzogo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Voxzogo

Voxzogo injekciju Jums veiks aprūpētājs. Neinjicējiet bērnam Voxzogo, kamēr veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījis, kā to darīt.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Deva

Ārsts nozīmēs pareizo devu atkarībā no Jūsu vai Jūsu bērna ķermeņa masas. Ārsts Jums pateiks, cik daudz injekciju šķidruma jāievada. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

1. tabulā ir norādīta deva, kāda katru dienu būs jāinjicē Jums vai Jūsu bērnam atbilstoši ķermeņa masai. Injekcijas tilpums var tikt norādīts dažādās tilpuma mērvienībās, kas atkarīgs no iepakojumā iekļautās šļirces veida (mililitri (ml) vai vienības (V)). Pārbaudiet, vai izmantotajā šļircē ir pareizā deva.

1. tabula. Vienas devas tilpums atkarībā no ķermeņa masas ml un tilpuma vienībās (V)

Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg)	Vozoritīds 0,4 mg		Vozoritīds 0,56 mg		Vozoritīds 1,2 mg	
		šķīdinātājs (ūdens injekcijām): 0,5 ml koncentrācija: 0,8 mg/ml		šķīdinātājs (ūdens injekcijām): 0,7 ml koncentrācija: 0,8 mg/ml		šķīdinātājs (ūdens injekcijām): 0,6 ml koncentrācija: 2 mg/ml	
		Dienas devas injekcijas tilpums					
		ml	Vienības	ml	Vienības	ml	Vienības
4	0,12 mg	0,15 ml	15 V				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 V				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 V				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 V				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 V		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 V		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 V		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 V
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 V
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 V
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 V

Jums vai Jūsu bērnam jāapēd viegla uzkoda un jāizdzer pietiekami daudz ūdens, piena vai sulas aptuveni 30 minūtes pirms injekcijas. Tas var mazināt tādas blakusparādības kā reiboni, nogurumu vai sliktu dūšu.

Kā lietot Voxzogo

Lēni injicējiet Voxzogo zem ādas (subkutāna injekcija).

Injekcija jāveic katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Ieteicams katru dienu veikt injekciju citā ķermeņa vietā un neizmantojot to pašu vietu 2 dienas pēc kārtas. Neievadiet zāles dzimumzīmēs, rētās vai vietās, kur āda ir jutīga, ar zilumiem, apsārtusi vai cieta.

Ja esat lietojis Voxzogo vairāk nekā noteikts

Ja esat injicējis Voxzogo vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Voxzogo

Ja Jūsu bērns aizmirst devu, injekcija joprojām jāveic, ja nav pagājušas vairāk par 12 stundām kopš plānotā injekcijas laika. Ja kopš paredzētā devas ievadīšanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, neievadiet aizmirsto devu. Turpiniet zāļu lietošanu nākamajā dienā, ievadot parasto devu parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Voxzogo

Vienmēr konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu, pirms pieņemat lēmumu pārtraukt bērna ārstēšanu. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var skart **vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

- vemšana,
- zems asinsspiediens (pārejoši simptomi ir reibonis, noguruma sajūta vai slikta dūša neilgi pēc injekcijas),
- reakcijas injekcijas vietā, apsārtums, nieze, iekaisums, pietūkums, zilumi, izsitumi, nātrene, sāpes. Reakcijas injekcijas vietā parasti ir vieglas un izzūd pašas no sevis dažu stundu laikā;
- augsts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (redzams asins analīzē).

Biežas blakusparādības

Tās var skart **līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

- slikta dūša,
- vājuma vai nespēka sajūta un samaņas zudums,
- reibonis,
- nogurums,

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Voxzogo

Uzglabāt šīs zāles **bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). **Nesasaldēt.** Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Voxzogo var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 90 dienām, nepārsniedzot derīguma termiņu. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā **neuzglabā**jiet Voxzogo ledusskapī. Uz kastītes **uzrakstiet datumu**, kad izņēmat Voxzogo no ledusskapja, lai uzglabātu istabas temperatūrā.

Lietojiet Voxzogo tūlītēji pēc šķīduma sagatavošanas. Jebkurā gadījumā zāles ir jāievada 3 stundu laikā pēc šķīduma sagatavošanas. Nelietojiet šīs zāles, ja injekcijas šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas.

Neizmetiet zāles sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Voxzogo satur

- Aktīvā viela ir vozoritīds.
 - Katrs flakons ar 0,4 mg pulvera, kad izšķīdināts 0,5 ml šķīdinātāja, atbilst koncentrācijai 0,8 mg/ml.
 - Katrs flakons ar 0,56 mg pulvera, kad izšķīdināts 0,7 ml šķīdinātāja, atbilst koncentrācijai 0,8 mg/ml.
 - Katrs flakons ar 1,2 mg pulvera, kad izšķīdināts 0,6 ml šķīdinātāja, atbilst koncentrācijai 2 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir citronskābe (E 330), nātrija citrāts (E 331), trehalozes dihidrāts, mannīts (E 421), metionīns, polisorbāts 80 (E 433).
- Šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.

Voxzogo ārējais izskats un iepakojums

Voxzogo pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai ir:

- balts līdz dzeltens pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai stikla flakonā, un
- dzidrs un bezkrāsains šķīdinātājs (ūdens injekcijām) pulvera izšķīdināšanai.

Pēc pulvera izšķīdināšanas šķīdinātājā iegūtais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai dzeltens šķidrums.

Katra kastīte satur:

- 10 Voxzogo flakonus
- 10 pilnšļirces ar ūdeni injekcijām
- 10 vienreizējas lietošanas adatas
- 10 vienreizējas lietošanas šļirces

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija
P43 R298

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas norādījumi šļircei, kas graduēta mililitros (ml)

Izlasiet lietošanas norādījumus pirms Voxzogo lietošanas un katru reizi, kad notiek uzpilde. Var būt pieejama jauna informācija.

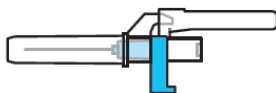
Priekšmeti, kas iekļauti komplektā, Voxzogo injicēšanai (skatīt A attēlu)

A attēls

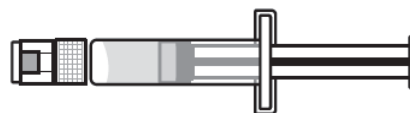
Voxzogo flakons



Šķīdinātāja adata
(zilais izcilnis ievēl adatu)



Šķīdinātāja šļirce
(satur sterilu ūdeni Voxzogo šķīdināšanai)



Injekcijas šļirce



Ja neesat pārliecināts par ieteicamo devu vai to, kā lietot šķīdinātāja adatu un injekcijas šļirci, konsultējieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Nepieciešamie priekšmeti, kas nav iekļauti komplektā (skatīt B attēlu)

Ja Jums nav šo priekšmetu, vaicājiēt farmaceitam.

B attēls

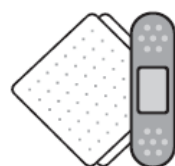
Spirta salvetes



Konteiners asiem priekšmetiem

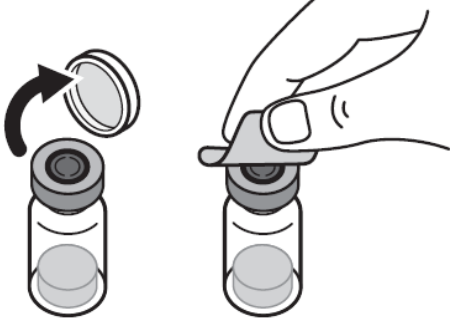
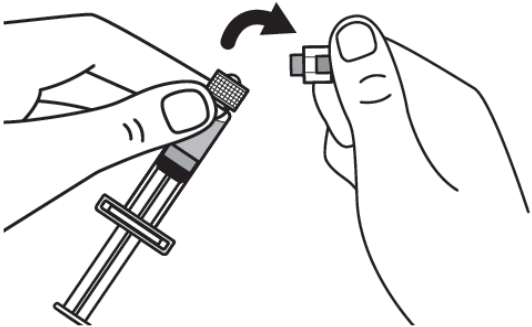
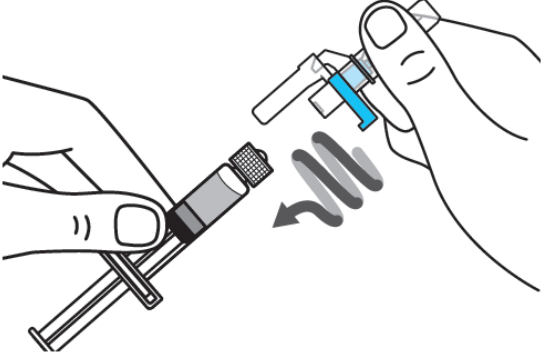
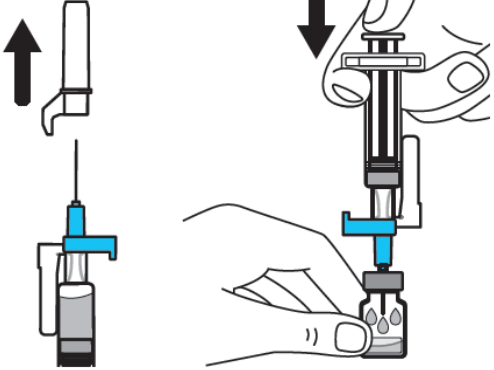


Marle vai plāksteris



SAGATAVOŠANĀS INJEKCIJAI

Pirms sākat, pārliecinieties, ka Jums ir tīra darba virsma un esat nomazgājis rokas.

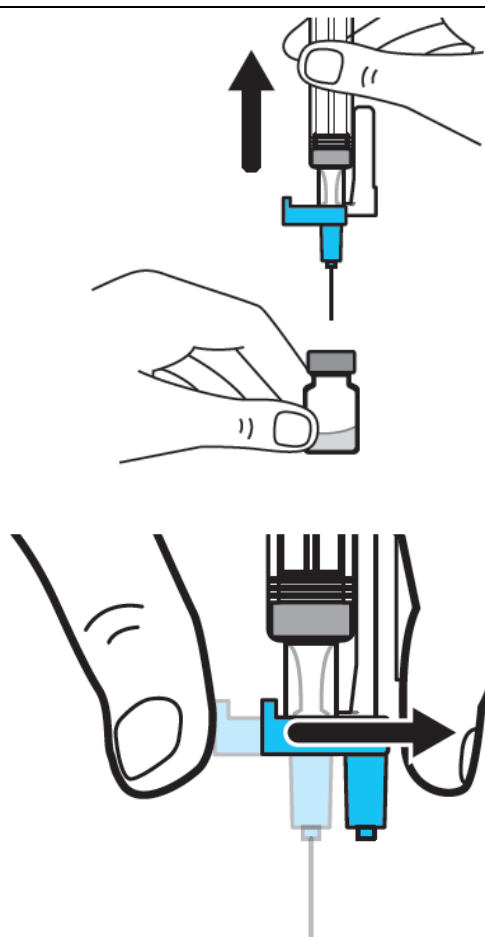
<p>1. solis. Uz tīras līdzenas virsmas noņemiet flakona vāciņu un noslaukiet flakona augšu ar spirta salveti.</p> <p>Pēc noslaucišanas ar spirta salveti nepieskarieties flakona aizbāžnim ar pirkstiem.</p>	 <p>The diagram illustrates the first step: on the left, a hand removes the cap from the vial; on the right, a hand uses a swab to disinfect the top of the vial.</p>
<p>2. solis. Viegli saliecot, noņemiet vāciņu no šķīdinātāja šļirces.</p>	 <p>The diagram shows a hand pulling the cap off the syringe.</p>
<p>3. solis. Uzskrūvējiet šķīdinātāja adatu uz šķīdinātāja šļirces, līdz to vairs nevar pagriezt.</p>	 <p>The diagram shows a hand screwing the needle onto the syringe.</p>
<p>4. solis. Noņemiet adatas vāciņu un ieduriet adatu flakonā caur flakona aizbāžņa vidu. Lēnām nospiediet virzuli uz leju, lai ievadītu visu šķidrumu.</p> <p>Pievērsiet uzmanību, lai nenospiestu zilo izcilni ātrāk par 5. soli.</p>	 <p>The diagram shows the needle being inserted into the vial and the plunger being pushed down to draw the liquid.</p>

5. solis. Izvelciet adatu no flakona, pēc tam nospiediet zilo izcilni, lai ievilkto adatu. Izmetiet adatu un šļirci asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.

Skatīt 19. soli un “Kā izmest (utilizēt) Voxzogo”.

Neizmantojiet šķīdinātāja šļirci injekcijas veikšanai.

⚠ UZMANĪBU! Nepieskarieties adatas galam.



6. solis. Viegli virpiniēt flakonu, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis un šķīdums ir dzidrs.

Nekratiet.

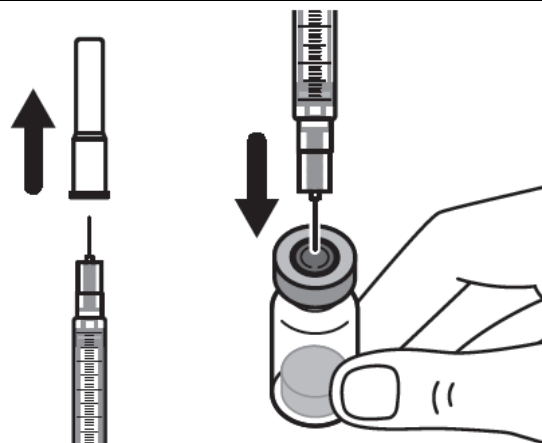
Pārlicinieties, ka zāles ir dzidras līdz dzeltenas, nav duļķainas un nesatur daļiņas.



7. solis. Noņemiet adatas vāciņu no injekcijas šļirces un ieduriet adatu flakonā caur flakona aizbāžņa vidu.

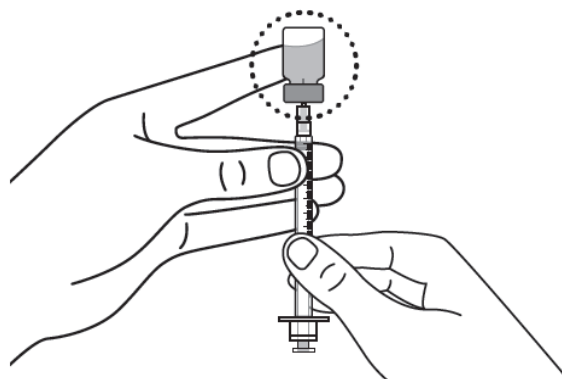
Pievērsiet uzmanību, lai nesaliektu adatu.

⚠ UZMANĪBU! Nelieciet vāciņu atpakaļ uz adatas.



8. solis. Uzmanīgi turot flakonu un šļirci, apgrieziet flakonu. Adatai jāpaliek iedurtai flakonā. Flakonam jābūt augšpusē.

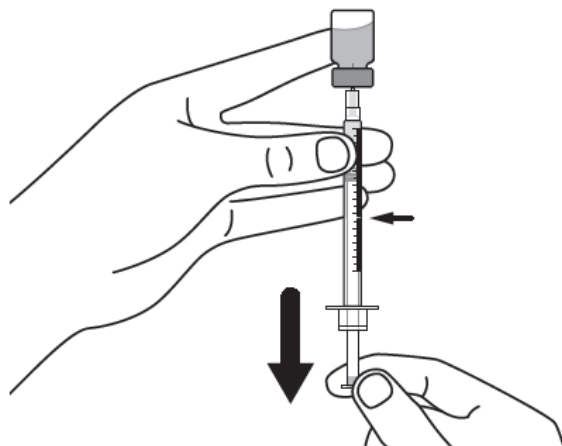
Pievērsiet uzmanību, lai nesaliektu adatu.



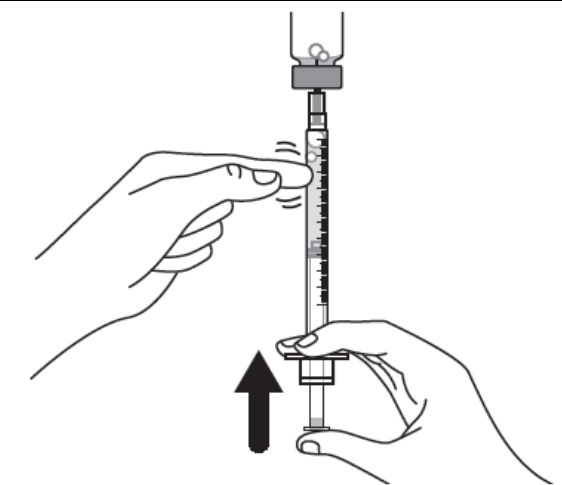
9. solis. Turiet adatas galu zāļu šķidrumā un lēnām velciet virzuli atpakaļ, lai ievilktu šļircē nozīmēto devu.

Tilpums, kas jāieviek šļircē, norādīts uz zāļu etiķetes.

⚠ UZMANĪBU! Ievelciet nozīmēto devu.



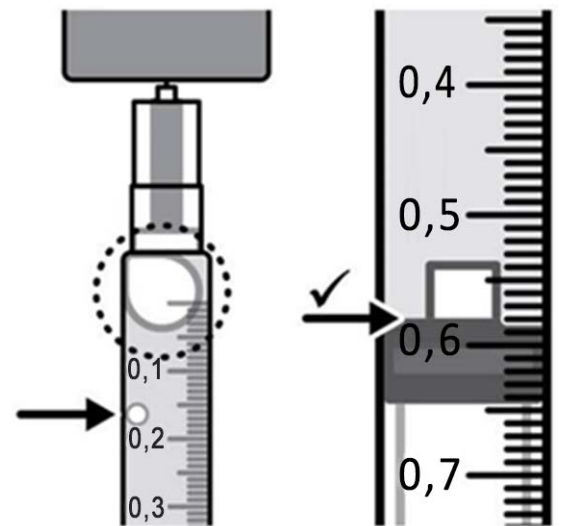
10. solis. Atbrīvojieties no lieliem gaisa burbuļiem šļircē, viegli uzsitot pa šļirci. Tad lēnām izspiediet burbuļus atpakaļ flakonā.



11. solis. Atkārtojiet 9. un 10. soli, līdz šļircē ir ievilkta pareizā deva un nav lielu gaisa burbuļu.

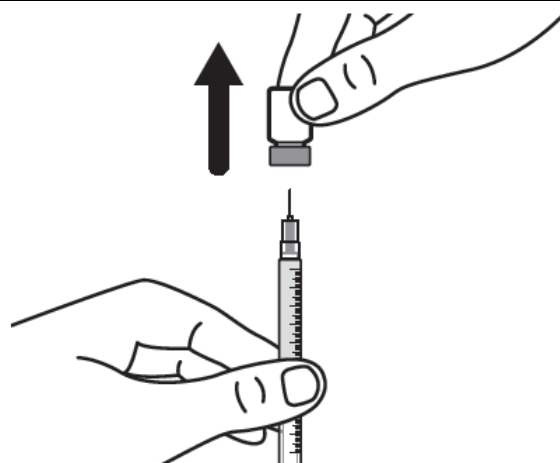
Pārlicinieties, ka deva šļircē atbilst nozīmētajai devai. Nosakiet zāļu tilpumu no aizbāžņa pamatnes, kā redzams attēlā.

⚠ UZMANĪBU! Izspiediet lielos gaisa burbuļus. Var palikt 1 vai 2 mazi burbuļi.



12. solis. Pārlicinieties, ka šļircē ir pareizā deva, tad noņemiet flakonu un sagatavojieties devas ievadīšanai.

⚠ UZMANĪBU! Pirms flakona noņemšanas pārlicinieties, ka zāļu daudzums šļircē atbilst nozīmētajai devai.



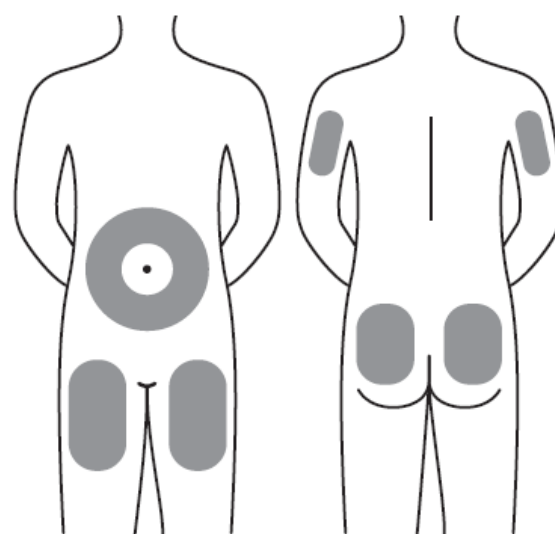
INJEKCIJAS VIETAS IZVĒLE UN SAGATAVOŠANA

13. solis. Vozzogo jāinjicē tikai tauku slānī zem ādas (subkutāni).

- Neinjicējiet caur drēbēm.
- Neinjicējiet vienā un tajā pašā vietā divas reizes pēc kārtas.
- Neinjicējiet vietās, kur āda ir sāpīga, ar zilumiem, apsārtusi, cieta vai rētaina.

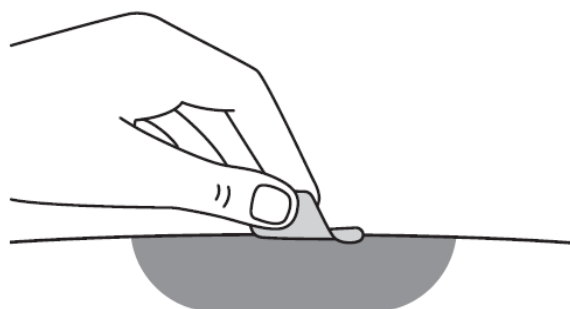
Ieteicams veikt injekcijas šajās vietās:

- **augšdelmu mugurējā daļa** vai
- **augšstilbi** vai
- **vēders** (izņemot 5 centimetru rajonu ap nabu) vai
- **sēžamvieta.**

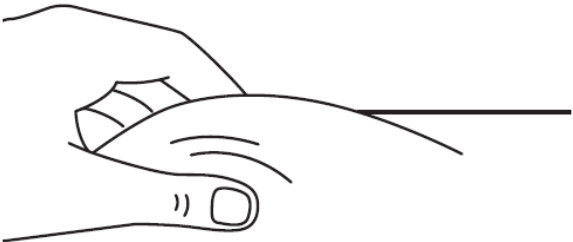
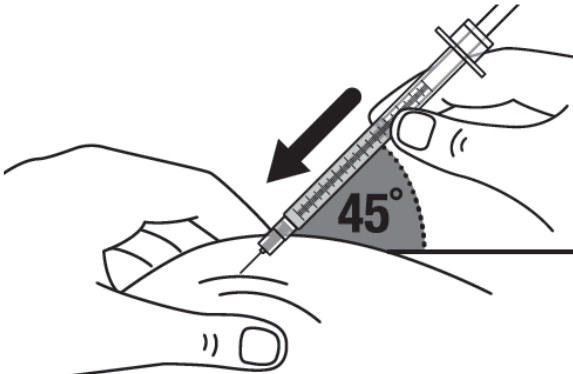
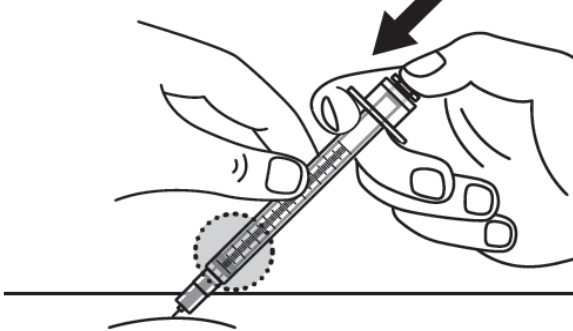
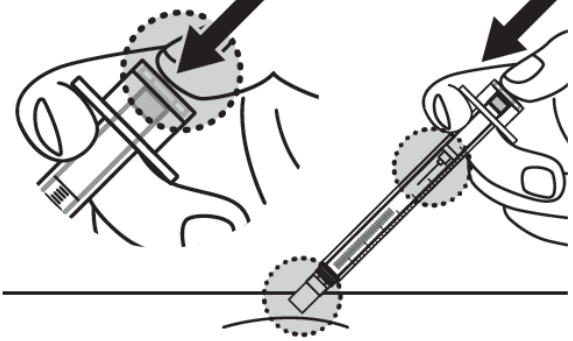


14. solis. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet ādai nožūt.

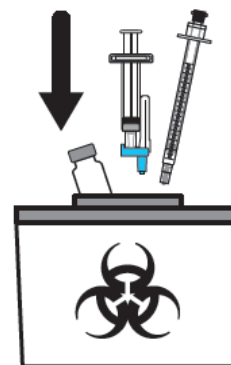
Nepieskarieties notīrītajai ādai pirms injekcijas.



VOXZOGO IEVADĪŠANA

<p>15. solis. Pēc ādas notīrīšanas ar spirta salveti saspiediet ādu, izveidojot kroku izvēlētajā injekcijas vietā.</p>	
<p>16. solis. Ātri ieduriet adatu ādā visā garumā 45 grādu leņķī.</p>	
<p>17. solis. Atlaidiet kroku un lēnām nospiediet virzuli līdz galam. Injicējiet visu devu.</p>	
<p>18. solis. Turpiniet spiest virzuli uz leju, līdz adata ievelkas šļircē.</p>	

19. solis. Izmetiet izlietoto flakonu, šļirces un adatas aso priekšmetu konteinerā. Sīkāku informāciju skatiet sadaļā “Kā izmest (utilizēt) Voxzogo”.



Pēc Voxzogo ievadišanas

- Apskatiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vietā ir neliels asiņu daudzums, uz dažām sekundēm viegli piespiediet tai marles spilventiņu vai uzlieciet plāksteri.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- Sekojiet, vai neparādās tādas pazemināta asinsspiediena pazīmes kā reibonis, nogurums vai slikta dūša. Ja Jums parādās šie simptomi, sazinieties ar savu ārstu vai citu medicīnas darbinieku, apgulieties uz muguras un novietojiet spilvenus zem kājām, lai tās piepaceltu.

Kā izmest (utilizēt) Voxzogo

Izmetiet izlietotus vai nederīgus flakonus, adatas un šļirces asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā tūlīt pēc lietošanas. Ja Jums nav aso priekšmetu konteinerā, Jūs varat izmantot sadzīves konteineru, kas:

- ir izgatavots no izturīgas plastmasas,
- aizverams ar cieši pieguļošu, pret caurduršanu izturīgu vāku, bez riska, ka to caurdurs asi priekšmeti,
- lietošanas laikā atrodas vertikālā stāvoklī un ir stabils,
- ir hermētisks, un
- ir atbilstoši marķēts, norādot, ka konteinerā atrodas bīstami atkritumi.

Kad Jūsu aso priekšmetu konteiners būs gandrīz pilns, izpildiet vietējos noteikumus par tā pareizu utilizāciju.

Neizmetiet zāles, flakonus, adatas un šļirces sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Lietošanas norādījumi šļircei, kas graduēta vienībās (V)

Izlasiet lietošanas norādījumus pirms Voxzogo lietošanas un katru reizi, kad notiek uzpilde. Var būt pieejama jauna informācija.

Šajā komplektā iekļautās šķīdinātāja adatas un ievadišanas šļirces ir jauni komponenti un marķēti ar vienībām (units - U) ieteiktās devas mērīšanai. Jūsu ārsts ieteiks ieteicamo ievadāmo devu pēc ķermeņa masas.

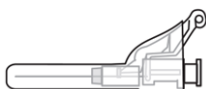
Priekšmeti, kas iekļauti komplektā, Voxzogo injicēšanai (skatīt A attēlu)

A attēls

Voxzogo flakons

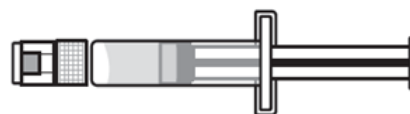


Šķīdinātāja adata



Šķīdinātāja šļirce

(satur ūdeni injicijām Voxzogo šķīdināšanai)



Injekcijas šļirce



Deva var tikt nodrošināta ar A attēlā redzamo injekcijas šļirci. Šīs šļirces mērījums ir līdzvērtīgs ml šādi: 0,1 ml = 10 vienības.

Ja neesat pārliecināts par ieteicamo devu vai to, kā lietot šķīdinātāja adatu un injekcijas šļirci, konsultējieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Nepieciešamie priekšmeti, kas *nav* iekļauti komplektā (skatīt B attēlu)

Ja Jums nav šo priekšmetu, vaicājiel farmaceutam.

B attēls

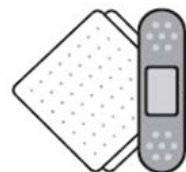
Spirta salvetes



Konteiners asiem priekšmetiem

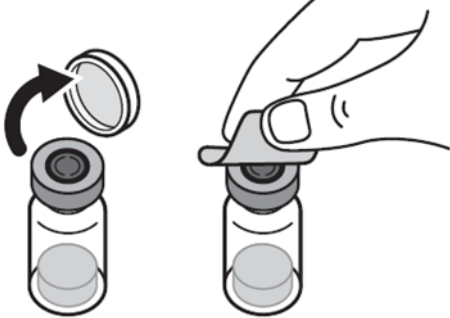
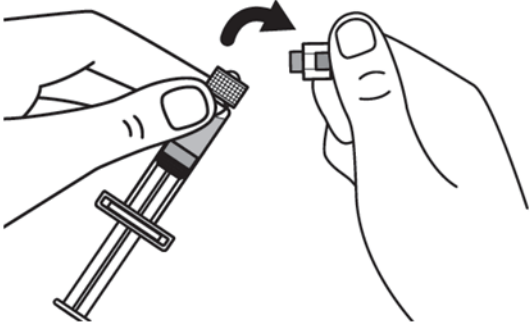
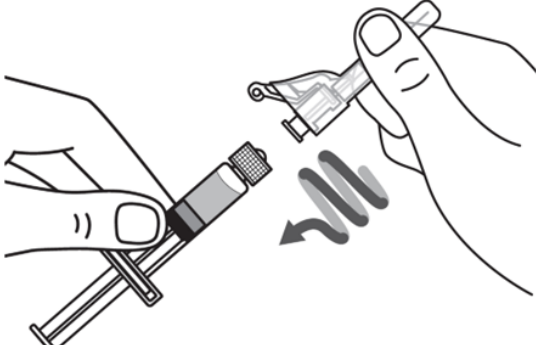
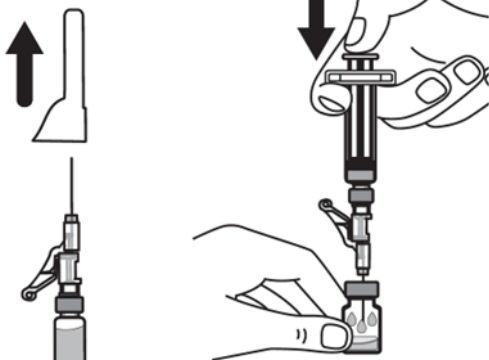


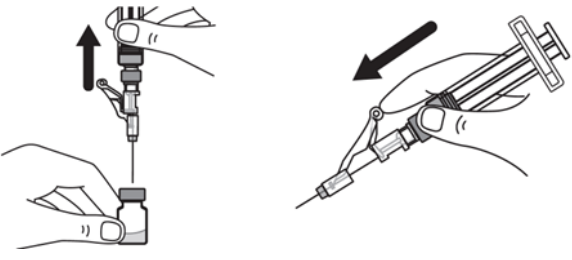

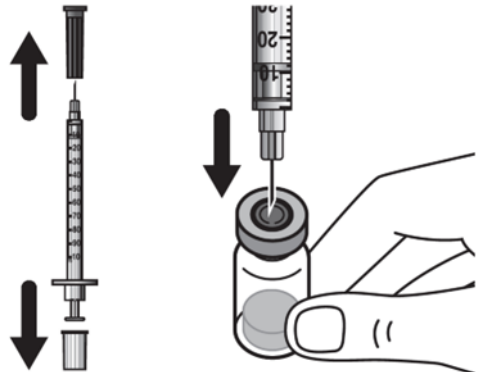
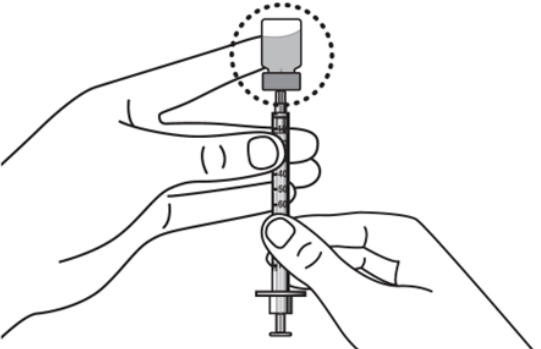
Marle vai plāksteris



SAGATAVOŠANĀS INJEKCIJAI

Pirms sākat, pārliecinieties, ka Jums ir tīra darba virsma un esat nomazgājis rokas.

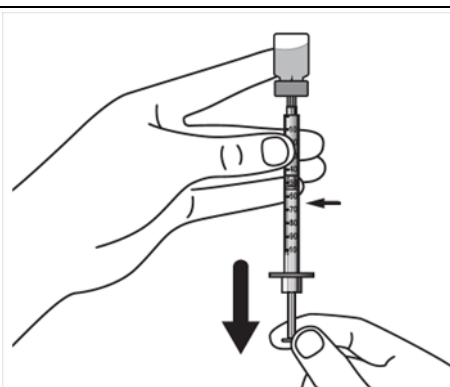
<p>1. solis. Uz tīras līdzenas virsmas noņemiet flakona vāciņu un noslaukiet flakona augšu ar spirta salveti.</p> <p>Pēc noslaucišanas ar spirta salveti nepieskarieties flakona aizbāžnim ar pirkstiem.</p>	 The diagram illustrates the first step of the process. On the left, a hand is shown lifting the cap off the vial. On the right, a hand is shown using a swab to wipe the top of the vial.
<p>2. solis. Viegli saliecot, noņemiet vāciņu no šķīdinātāja šļirces.</p>	 The diagram shows a hand holding a syringe and another hand using a thumb to peel the cap off the syringe's nozzle.
<p>3. solis. Uzskrūvējiet šķīdinātāja adatu uz šķīdinātāja šļirces, līdz to vairs nevar pagriezt.</p>	 The diagram shows a hand holding the syringe while another hand screws the adapter onto the syringe's nozzle. A curved arrow indicates the direction of rotation.
<p>4. solis. Noņemiet adatas vāciņu un ieduriet adatu flakonā caur flakona aizbāžņa vidu. Lēnām nospiediet virzuli uz leju, lai ievadītu visu šķidrumu.</p>	 The diagram is split into two parts. The left part shows a hand pulling the cap off the adapter. The right part shows a hand holding the syringe vertically and inserting the needle into the center of the vial's stopper. A downward arrow indicates the direction of the plunger stroke.

<p>5. solis. Izvelciet adatu no flakona. Izmetiet adatu un šļirci asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.</p> <p>Skatīt 18. soli un “Kā izmest (utilizēt) Voxzogo”.</p> <p>Neizmantojiet šķīdinātāja šļirci injekcijas veikšanai.</p> <p>⚠ UZMANĪBU! Nepieskarieties adatas galam.</p>	
<p>6. solis. Viegli virpiniet flakonu, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis un šķīdums ir dzidrs.</p> <p>Nekratiet.</p> <p>Pārliecinieties, ka zāles ir dzidras līdz dzeltenas, nav duļķainas un nesatur daļiņas.</p>	
<p>7. solis. Noņemiet adatas vāciņu no injekcijas šļircēs un ieduriet adatu flakonā caur flakona aizbāžņa vidu.</p> <p>Pievērsiet uzmanību, lai nesaliektu adatu.</p> <p>⚠ UZMANĪBU! Nelieciet vāciņu atpakaļ uz adatas.</p>	
<p>8. solis. Uzmanīgi turot flakonu un šļirci, apgrieziet flakonu. Adatai jāpaliek iedurtai flakonā. Flakonam jābūt augšpusē.</p> <p>Pievērsiet uzmanību, lai nesaliektu adatu.</p>	

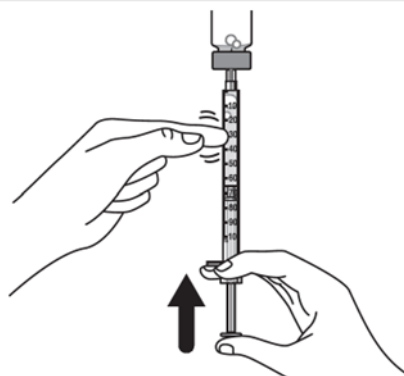
9. solis. Turiet adatas galu zāļu šķidrumā un lēnām velciet virzuli atpakaļ, lai ievilktu šļircē nozīmēto devu.

Tilpums, kas jāievelk šļircē, norādīts uz zāļu etiķetes.

⚠ UZMANĪBU! Pārbaudiet komplektā iekļauto šļirci un ievelciet nozīmēto devu.



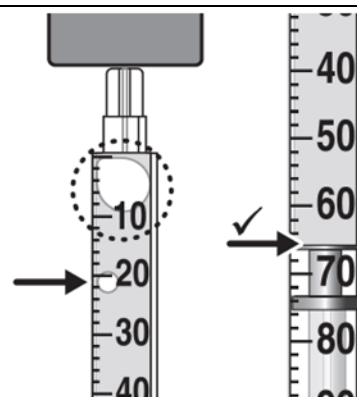
10. solis. Atbrīvojieties no lieliem gaisa burbuļiem šļircē, viegli uzsitot pa šļirci. Tad lēnām izspiediet burbuļus atpakaļ flakonā.



11. solis. Atkārtojiet 9. un 10. soli, līdz šļircē ir ievilkta pareizā deva un nav lielu gaisa burbuļu.

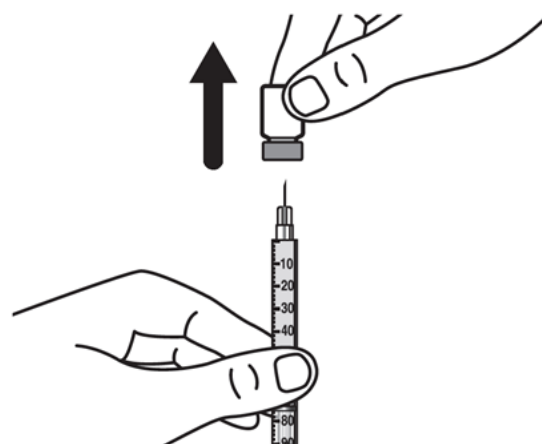
Pārlicinieties, ka deva šļircē atbilst nozīmētajai devai. Nosakiet zāļu tilpumu no aizbāžņa pamatnes, kā redzams attēlā.

⚠ UZMANĪBU! Izspiediet lielos gaisa burbuļus. Var palikt 1 vai 2 mazi burbuļi.



12. solis. Pārlicinieties, ka šļircē ir pareizā deva, tad noņemiet flakonu un sagatavojieties devas ievadīšanai.

⚠ UZMANĪBU! Pirms flakona noņemšanas pārlicinieties, ka zāļu daudzums šļircē atbilst nozīmētajai devai.



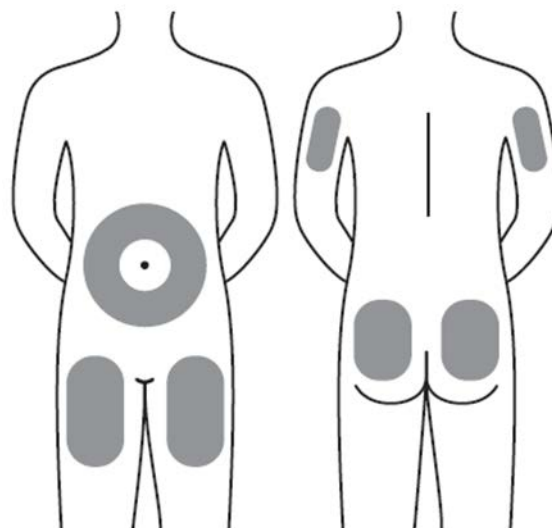
INJEKCIJAS VIETAS IZVĒLE UN SAGATAVOŠANA

13. solis. Voxzogo jāinjicē tikai tauku slānī zem ādas (subkutāni).

- Neinjicējiet caur drēbēm.
- Neinjicējiet vienā un tajā pašā vietā divas reizes pēc kārtas.
- Neinjicējiet vietās, kur āda ir sāpīga, ar zilumiem, apsārtusi, cieta vai rētaina.

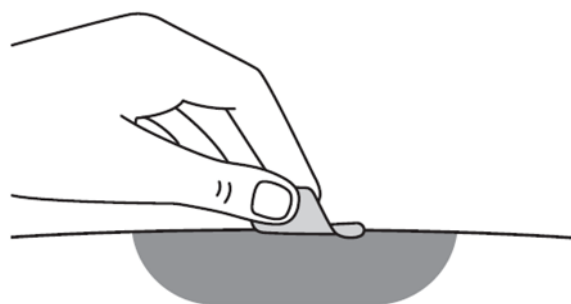
Ieteicams veikt injekcijas šajās vietās:

- **augšdelmu mugurējā daļa** vai
- **augšstilbi** vai
- **vēders** (izņemot 5 centimetru rajonu ap nabu) vai
- **sēžamvieta**.



14. solis. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet ādai nožūt.

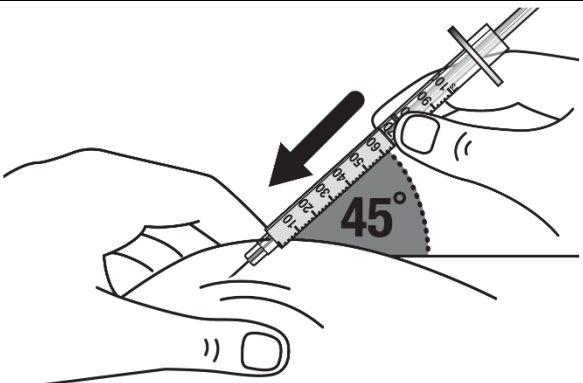
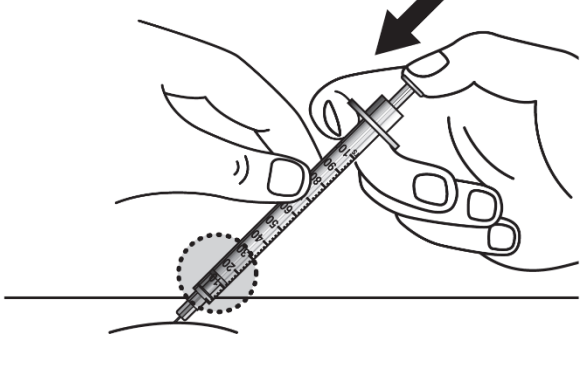
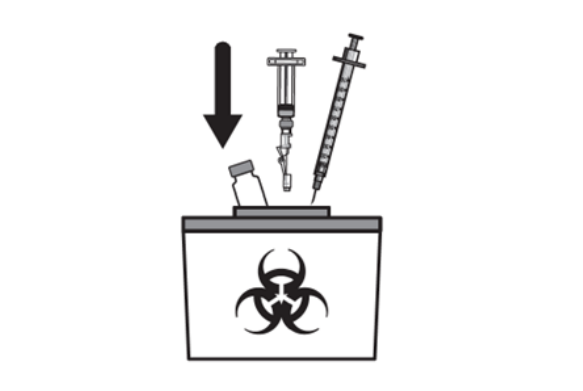
Nepieskarieties notīrītajai ādai pirms injekcijas.



VOXZOGO IEVADIŠANA

15. solis. Pēc ādas notīrīšanas ar spirta salveti saspiediet ādu, izveidojot kroku izvēlētajā injekcijas vietā.



<p>16. solis. Ātri ieduriet adatu ādā visā garumā 45 grādu leņķī.</p>	
<p>17. solis. Atlaidiet kroku un lēnām nospiediet virzuli līdz galam. Injicējiet visu devu.</p>	
<p>18. solis. Izmetiet izlietoto flakonu, šļirces un adatas aso priekšmetu konteinerā. Sīkāku informāciju skatiet sadaļā “Kā izmest (utilizēt) Voxzogo”.</p>	

Pēc Voxzogo ievadišanas

- Apskatiet injekcijas vietu. Ja injekcijas vietā ir neliels asiņu daudzums, uz dažām sekundēm viegli piespiediet tai marles spilventiņu vai uzlieciet plāksteri.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- Sekojiet, vai neparādās tādas pazemināta asinsspiediena pazīmes kā reibonis, nogurums vai slikta dūša. Ja Jums parādās šie simptomi, sazinieties ar savu ārstu vai citu medicīnas darbinieku, apgulieties uz muguras un novietojiet spilvenus zem kājām, lai tās piepaceltu.

Kā izmest (utilizēt) Voxzogo

Izmetiet izlietotus vai nederīgus flakonus, adatas un šļirces asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā tūlīt pēc lietošanas.

Ja Jums nav aso priekšmetu konteineru, Jūs varat izmantot sadzīves konteineru, kas:

- ir izgatavots no izturīgas plastmasas,
- aizverams ar cieši pieguļošu, pret caurduršanu izturīgu vāku, bez riska, ka to caurdurs asi priekšmeti,
- lietošanas laikā atrodas vertikālā stāvoklī un ir stabils,
- ir hermētisks, un
- ir atbilstoši marķēts, norādot, ka konteinerā atrodas bīstami atkritumi.

Kad Jūsu aso priekšmetu konteiners būs gandrīz pilns, izpildiet vietējos noteikumus par tā pareizu utilizāciju.

Neizmetiet zāles, flakonus, adatas un šļirces sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.