

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voxzogo 0,4 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Voxzogo 0,56 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Voxzogo 1,2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Voxzogo 0,4 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje vosoritidum* 0,4 mg.
Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička vosoritidum 0,4 mg v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 0,8 mg/ml.

Voxzogo 0,56 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje vosoritidum* 0,56 mg.
Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička vosoritidum 0,56 mg v 0,7 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 0,8 mg/ml.

Voxzogo 1,2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje vosoritidum* 1,2 mg.
Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička vosoritidum 1,2 mg v 0,6 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 2 mg/ml.

*produkovaný v buňkách bakterií *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý až žlutý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Voxzogo je indikován k léčbě achondroplazie u pacientů ve věku od 4 měsíců, jejichž epifyzy nejsou uzavřené. Diagnóza achondroplazie má být potvrzena vhodným genetickým vyšetřením.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba vosoritidem má být zahájena a má probíhat pod dohledem lékaře s příslušnou kvalifikací pro léčbu poruch růstu nebo kostních dysplazií.

Dávkování

Přípravek Voxzogo se podává denně jako subkutánní injekce. Doporučená dávka závisí na tělesné hmotnosti pacienta a pohybuje se přibližně mezi 15 a 30 µg/kg, přičemž nejmenším dětem se podává vyšší dávka, viz tabulka 1.

Dávku lze podávat buď pomocí injekčních stříkaček s dělením v ml, nebo injekčních stříkaček s dělením v jednotkách U (Unit) (viz tabulka 1). Měrné jednotky pro injekční stříkačky s dělením v jednotkách U odpovídají mililitrům následovně: 0,1 ml = 10 jednotek U. Z praktických důvodů a z důvodu zohlednění změn FK souvisejících s tělesnou hmotností (viz bod 5.2) se doporučuje následující dávkování.

Tabulka 1: Jednotlivý objem dávek dle tělesné hmotnosti v ml a jednotkách U objemu

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (mg)	Vosoritid 0,4 mg Rozpouštědlo (voda pro injekci): 0,5 ml Koncentrace: 0,8 mg/ml		Vosoritid 0,56 mg Rozpouštědlo (voda pro injekci): 0,7 ml Koncentrace: 0,8 mg/ml		Vosoritid 1,2 mg Rozpouštědlo (voda pro injekci): 0,6 ml Koncentrace: 2 mg/ml	
		denní injekční objem					
		ml	jednotky U	ml	jednotky U	ml	jednotky U
4	0,12 mg	0,15 mg	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

Délka léčby

Léčba tímto léčivým přípravkem má být ukončena po potvrzení neexistence dalšího růstového potenciálu, což je indikováno rychlostí růstu < 1,5 cm/rok a uzavřením epifýz.

Zmeškaná dávka léku

Pokud dojde ke zmeškání dávky vosoritidu, lze tuto dávku podat do 12 hodin od obvyklé doby podání. Pokud již uplynulo více než 12 hodin od původní plánované doby podání, NEMÁ být zmeškaná dávka léku podána. Pacienti / poskytovatelé péče mají být poučeni o tom, aby pokračovali podáním další plánované dávky v následující den.

Sledování růstu

Pacienti mají být pravidelně sledováni a vyšetřováni každých 3–6 měsíců, kdy má být kontrolována jejich tělesná hmotnost, růst a tělesný vývoj. Dávku je třeba upravit v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta (viz tabulka 1).

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost a účinnost vosoritidu u pacientů s renální či hepatální poruchou funkce nebyla hodnocena.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Voxzogo u dětí mladších 4 měsíců jsou omezené.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Voxzogo je určen pouze k jednorázovému subkutánnímu podání. Tento léčivý přípravek musí být podán do 3 hodin po rekonstituci.

Před podáním injekce má zdravotnický pracovník provést následující:

- zaškolit poskytovatele péče ohledně přípravy a podání subkutánní injekce tohoto léčivého přípravku,
- zaškolit poskytovatele péče a pacienty, aby rozpoznali známky a příznaky sníženého krevního tlaku,
- informovat poskytovatele péče a pacienty o tom, co mají dělat v případě symptomatického snížení krevního tlaku.

Pacienty a poskytovatele péče je nutné poučit, aby místa podání subkutánních injekcí střídali. Mezi doporučená místa na těle pro podání injekce patří střední část přední strany stehů, spodní část břicha s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku, dále horní část hýždí a zadní strana horní části paží. Injekce nemá být podána do té samé oblasti dva po sobě následující dny. Injekce přípravku Voxzogo nemá být podávána do míst, která jsou zarudlá, oteklá nebo citlivá.

Pacienti mají být v době podání injekce dobře hydratováni. Doporučuje se, aby si pacienti v době přibližně 30 minut před podáním injekce dali lehkou svačinu a vypili přiměřené množství tekutiny (např. voda, mléko, džus atd.). Tyto kroky slouží ke snížení známek a příznaků potenciálního snížení krevního tlaku (závrať, únava a/nebo nevolnost) (viz bod 4.4, Účinky na krevní tlak).

Pokud je to možné, injekce tohoto léčivého přípravku má být podávána každý den přibližně ve stejnou dobu.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného léčivého přípravku a číslo šarže.

Účinky na krevní tlak

Pacienti s významným srdečním nebo cévním onemocněním a pacienti užívající antihypertenziva byli vyloučeni z účasti v klinických hodnoceních probíhajících před uvedením přípravku na trh.

Pacienti mají být v době podání injekce dobře hydratováni, aby se snížilo riziko potenciálního snížení krevního tlaku a souvisejících příznaků (závrať, únava a/nebo nevolnost) (viz body 4.2 a 4.8).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce objemu, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Byly provedeny studie inhibice a indukce cytochromu P450 (CYP) v prostředí *in vitro* a studie inhibice transportérů v prostředí *in vitro*. Výsledky naznačily, že je nepravděpodobné, že by vosoritid u lidí způsoboval lékové interakce zprostředkované CYP nebo transportérem, pokud je léčivý přípravek podáván současně s jinými léčivými přípravky.

Nebyly provedeny žádné jiné studie interakcí. Protože se jedná o rekombinantní lidský protein, je vosoritid pro lékové interakce nepravděpodobným kandidátem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vosoritidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání vosoritidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování vosoritidu do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Vosoritid se během kojení nemá podávat.

Fertilita

V neklinických studiích nebylo pozorováno žádné poškození mužské ani ženské fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Voxzogo má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje a jezdit na kole. Vosoritid může způsobit přechodné snížení krevního tlaku, které je obvykle mírné, avšak jako nežádoucí účinky přípravku Voxzogo byly hlášeny synkopa, presynkopa a závrať a také další známky a příznaky sníženého krevního tlaku. Je třeba zvážit odpověď pacienta na léčbu, a pokud je to vhodné, poučit pacienta o tom, aby neřídil ani neobsluhoval stroje a nejezdil na kole po dobu nejméně 60 minut po injekci.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky vosoritidu byly různé typy reakcí v místě injekce (85 %), zvracení (27 %) a snížený krevní tlak (13 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné u pacientů léčených vosoritidem jsou uvedeny v tabulce níže.

Tyto nežádoucí účinky jsou řazeny podle tříd orgánových systémů dle klasifikace MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky zjištěné u pacientů léčených přípravkem Voxzogo

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		Synkopa	
		Presynkopa	
		Závrať	
Cévní poruchy	Hypotenze ^a		
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Nevolnost (pocit na zvracení)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Hypertrichóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce ^b	Únava	
Vyšetření	Zvýšená alkalická fosfatáza		

^a. Hypotenze zahrnuje asymptomatické i symptomatické nežádoucí účinky.

^b. Reakce v místě injekce zahrnují preferované termíny; erytém v místě injekce, reakce v místě injekce, otok v místě injekce, kopřivka v místě injekce, bolest v místě injekce, podlitina v místě injekce, pruritus v místě injekce, krvácení v místě injekce, změna zbarvení v místě injekce a indurace v místě injekce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypotenze

Ve studii ACH 111-301 s pacienty ve věku ≥ 5 let byly u 13 % pacientů léčených vosoritidem v porovnání s 5 % pacientů léčených placebem, zaznamenány příhody snížení krevního tlaku, které byly přechodné a vymizely bez jakékoli intervence. Medián doby do nástupu těchto příhod od podání injekce byl 31 (18 až 120) minut s jejich vymizením do 31 (5 až 90) minut. Hlášené příhody byly identifikovány převážně v průběhu častých sledování vitálních funkcí při návštěvách v rámci klinického hodnocení po podání dávky během 52týdenního léčebného období. Celkem 2 % pacientů měla symptomatickou epizodu se závratí a zvracením.

Ve studii 111-206 se vyskytly příhody snížení krevního tlaku u 2 pacientů (5 %) ve věku < 5 let léčených vosoritidem v porovnání s 2 pacienty (6 %) léčenými placebem. U pacientů ve věku > 2 roky a < 5 let byly hlášeny příhody snížení krevního tlaku u 1 pacienta (5 %) léčeného vosoritidem v porovnání s 1 pacientem (6 %) léčeným placebem. U pacientů ve věku 6 měsíců až < 2 roky byly hlášeny příhody snížení krevního tlaku u 0 pacientů léčených vosoritidem v porovnání s 1 pacientem (13 %) léčeným placebem. U pacientů ve věku < 6 měsíců byly hlášeny příhody snížení krevního tlaku u 1 pacienta (8 %) léčeného vosoritidem v porovnání s 0 pacienty léčenými placebem. Všechny příhody byly dočasné, odezněly bez zákroku a nebyly pro léčbu omezující.

Reakce v místě injekce

Ve studii ACH 111-301 u pacientů ve věku ≥ 5 let byly hlášeny reakce v místě injekce u 85 % pacientů léčených vosoritidem v porovnání s 82 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U pacientů, kterým byl podáván tento léčivý přípravek a vyskytly se u nich reakce v místě injekce, byl za období 52 týdnů hlášen medián 76 příhod, v porovnání s mediánem 7,5 příhody hlášeným u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Nejčastějšími reakcemi v místě injekce (k nimž došlo nejméně u 10 % pacientů léčených vosoritidem) byla reakce v místě injekce (73 %), erytém v místě injekce (68 %), otok v místě injekce (38 %) a kopřivka v místě injekce (13 %). Všechny reakce v místě injekce měly závažnost stupně 1 (mírné), s výjimkou 5 příhod u dvou pacientů, které měly závažnost stupně 2 (středně závažné). Mezi těmito hlášenými příhodami stupně 2 byli dva pacienti, u kterých byly nahlášeny dvě příhody kopřivky v místě injekce a jedna příhoda puchýřků v místě injekce.

Ve studii 111-206 s pacienty ve věku < 5 let byly hlášeny reakce v místě injekce u 86 % pacientů léčených vosoritidem v porovnání s 53 % pacientů léčených placebem. U pacientů, kterým byl podáván vosoritid a vyskytly se u nich reakce v místě injekce, byl za období 52 týdnů hlášen medián

224 příhod, v porovnání s mediánem 114 příhod hlášeným u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Všechny příhody byly závažnosti stupně 1 (mírné). U pacientů ve věku > 2 roky až < 5 let byly hlášeny reakce v místě injekce u 84 % pacientů léčených vosoritidem v porovnání s 44 % pacientů léčených placebem. U pacientů ve věku 6 měsíců až < 2 roky byly hlášeny příhody reakce v místě vpichu u 83 % pacientů léčených vosoritidem v porovnání s 50 % pacientů léčených placebem. U pacientů ve věku < 6 měsíců byly hlášeny reakce v místě injekce u 92 % pacientů léčených vosoritidem v porovnání se 75 % pacientů léčených placebem.

Ve všech věkových skupinách byly reakce v místě injekce přechodné a nebyly pro léčbu omezující.

Imunogenita

Ze 131 pacientů ve věku od 5 let s achondroplazií, kteří byli léčeni vosoritidem v dávce 15 µg/kg/den a kteří byli hodnoceni z hlediska přítomnosti protilátek proti léku (anti-drug antibodies, ADA) po dobu až 240 týdnů, byly ADA detekovány u 35 % pacientů. Nejkratší doba do vytvoření ADA byla 85 dní. Všichni pacienti s pozitivním výskytem ADA byli negativní na přítomnost neutralizačních protilátek proti vosoritidu. Mezi počtem, dobou trvání nebo závažností nežádoucích účinků souvisejících s hypersenzitivitou nebo různými typy reakcí v místě injekce a pozitivitou na přítomnost ADA nebo střední hodnotou titru ADA neexistovala žádná korelace. Ve 12. měsíci nebyla zjištěna žádná souvislost mezi pozitivitou na přítomnost ADA nebo střední hodnotou titru ADA a změnou anualizované rychlosti růstu (annual growth velocity, AGV) nebo hodnotou Z-skóre výšky oproti výchozí hodnotě. Nebyl zjištěn žádný vliv detekovaných ADA v séru na naměřené FK parametry vosoritidu v plazmě.

U pacientů ve věku do 5 let bylo 19 % (8/43) pacientů léčených vosoritidem s pozitivním výskytem ADA a všichni pacienti léčení placebem byli s negativním výskytem ADA. Nejkratší doba do vytvoření ADA byla 26. týden. Všichni pacienti s pozitivním výskytem ADA byli ve všech časových bodech negativní na přítomnost neutralizačních protilátek proti léku (neutralising anti-drug antibodies, NAb). Vytvoření ADA nemělo žádný vliv na bezpečnost, účinnost nebo FK vosoritidu.
).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly zkoumány dávky vosoritidu až do 30 µg/kg/den. Dvěma pacientům byl podáván až 3násobek doporučené denní dávky 15 µg/kg/den po dobu až 5 týdnů. Nebyly pozorovány žádné známky, příznaky ani nežádoucí účinky spojené s vyšší než zamýšlenou dávkou.

V případě, že je podána vyšší dávka, než má být, musí pacient kontaktovat zdravotnického pracovníka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii nemocí kostí, jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kosti, ATC kód: M05BX07

Mechanismus účinku

Vosoritid je modifikovaný natriuretický peptid typu C (CNP). U pacientů s achondroplazií je endochondrální růst kostí negativně regulován v důsledku funkční mutace v genu pro receptor 3 fibroblastového růstového faktoru (*FGFR3*). Vazba vosoritidu na receptor B natriuretického peptidu (NPR-B) antagonizuje downstream signalizaci *FGFR3* tím, že inhibuje extracelulární signálně regulované kinázy 1 a 2 (ERK1/2) v dráze mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) na úrovni serin/threoninové proteinkinázy rychle rostoucího fibrosarkomu (rapidly accelerating fibrosarcoma, RAF-1). Výsledkem je, že vosoritid, podobně jako CNP, působí jako pozitivní regulátor endochondrálního růstu kostí, protože podporuje proliferaci a diferenciaci chondrocytů.

Farmakodynamické účinky

Při léčbě vosoritidem byl pozorován nárůst koncentrací cyklického guanosinmonofosfátu v moči (cGMP, biomarker aktivity NPR-B) a markeru kolagenu typu X v séru (CXM, biomarker endochondrální osifikace) oproti výchozí hodnotě v závislosti na expozici (AUC a C_{max}). Ke zvýšení koncentrací cGMP v moči oproti výchozí hodnotě před podáním dávky došlo během prvních čtyř hodin po podání dávky. Medián koncentrace CXM v séru se oproti výchozí hodnotě zvýšil k 29. dni každodenního podávání tohoto léčivého přípravku. Tento účinek přetrvával déle než 24 měsíců léčby. Aktivita vosoritidu měřená pomocí hodnoty cGMP v moči se blížila saturaci, když bylo při dávce 15 µg/kg podávané subkutánně jednou denně dosaženo maximálního zvýšení aktivity růstové ploténky vyjádřeného pomocí CXM.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost vosoritidu u pacientů s achondroplazií s potvrzenou mutací v genu pro *FGFR3* byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 52týdenní studii (studie ACH 111-301). Ve studii ACH 111-301 byli pacienti randomizováni buď k podávání vosoritidu (n = 60), nebo k podávání placeba (n = 61) a dávka vosoritidu činila 15 µg/kg podávaných subkutánně jednou denně. Před randomizací byli všichni pacienti zařazeni do observační studie (studie ACH 111-901) pediatrických pacientů s achondroplazií na dobu nejméně 6 měsíců, během nichž byla před zahájením léčby zaznamenávána výchozí hodnota výšky vstojе a další hodnocení růstu. Pacienti, kteří v uplynulých 18 měsících podstoupili operaci prodlužující končetiny nebo kteří plánovali podstoupit operaci prodlužující končetiny během období studie, byli ze studie vyřazeni. Studie zahrnovala 52týdenní fázi léčby kontrolovanou placebem, po níž následovala prodloužená studie nezaslepené léčby, ve které všichni pacienti dostávali vosoritid. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna AGV oproti výchozí hodnotě k 52. týdnu v porovnání s placebem.

Pacienti s achondroplazií byli také léčeni vosoritidem v dávce 15 µg/kg/den v rámci otevřené studie se zvyšováním dávky a v rámci její dlouhodobé prodloužené studie (studie ACH 111–205). Z observačních studií u pacientů byly získány údaje s cílem charakterizovat přirozený vývoj achondroplazie. Údaje o výšce získané od neléčených pacientů s achondroplazií ve stejném věkovém rozmezí, v jakém byli pacienti v klinických studiích, byly použity jako kontrola k posouzení vlivu na výšku až po 5 letech léčby vosoritidem.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Demografické údaje a charakteristiky pacientů ve studiích ACH 111-301 a ACH 111-205

Parametr	Studie ACH 111-301		Studie ACH 111-205 ^b
	Placebo (n = 61)	Přípravek Voxzogo 15 µg/kg/den (n = 60)	Přípravek Voxzogo 15 µg/kg/den (n = 10)
Věk k 1. dni (roky)			
Průměr (SD)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,54 (1,54)
Min., max.	5,1; 14,9	5,1; 13,1	6,3; 11,1
Věk k 1. dni, n (%) ^a			
≥ 5 až < 8 let	24 (39,3)	31 (51,7)	4 (40,0)
≥ 8 až < 11 let	24 (39,3)	17 (28,3)	5 (50,0)
≥ 11 až < 15 let	13 (21,3)	12 (20,0)	1 (10,0)
Tannerova stupnice b, n (%) ^a			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	10 (100,0)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	
Pohlaví, n (%) ^a			
Muž	33 (54,1)	31 (51,7)	4 (40,0)
Žena	28 (45,9)	29 (48,3)	6 (60,0)
Tělesná hmotnost (kg)			
Průměr (SD)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	25,13 (5,74)
Min., max.	11,6; 68,9	13,6; 53,0	18,2; 36,4

max. – maximum; min. – minimum; SD – směrodatná odchylka.

^a Procentuální hodnoty byly vypočteny za použití celkového počtu pacientů v úplném analytickém souboru (n pro každou léčebnou skupinu) jako jmenovatele.

^b Analýza na základě 10 z 35 pacientů, kterým byla podávána pouze dávka 15 µg/kg/den v rámci otevřené studie se zvyšováním dávky a kteří dále pokračovali účastí v dlouhodobé prodloužené studii ACH 111-205.

Ve studii ACH 111-301 bylo u pacientů léčených přípravkem Voxzogo v dávce 15 µg/kg/den v porovnání s placebem pozorováno zlepšení v AGV a v hodnotě Z-skóre výšky oproti výchozí hodnotě. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky z placebem kontrolovaného klinického hodnocení

	Placebo (n = 61)			Přípravek Voxzogo 15 µg/kg denně (n = 60 ^c)			Přípravek Voxzogo oproti placebu
	Výchozí hodnota	52. týden	Změna	Výchozí hodnota	52. týden	Změna	Průměrný rozdíl mezi změnami počítaný metodou LS (95% CI)
Anualizovaná rychlost růstu (cm/rok)							
Průměr ± 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-skóre výšky							
Průměr ± 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 – anualizovaná rychlost růstu; 95% CI – 95% interval spolehlivosti; LS – metoda nejmenších čtverců; SD – směrodatná odchylka.

^a Rozdíl je 15 µg/kg pro přípravek Voxzogo minus placebo.

^b Oboustranná p-hodnota.

^c Dva pacienti ve skupině s přípravkem Voxzogo vystoupili ze studie před 52. týdnem. Hodnoty těchto 2 pacientů byly do této analýzy započítány.

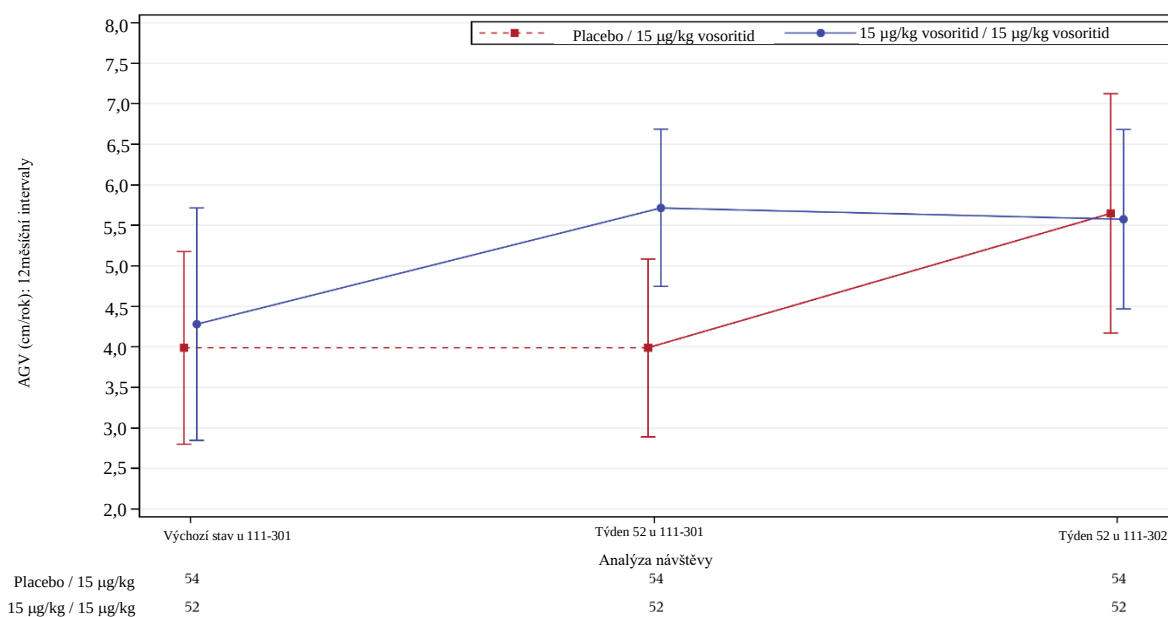
Průměr vypočítaný metodou nejmenších čtverců (LS) z modelu ANCOVA (analýza kovariance) upraveného pro rozdíly mezi dvěma rameny k výchozímu stavu, analýza kovariance.

Přínos zlepšení AGV ve prospěch přípravku Voxzogo byl konzistentní napříč všemi předdefinovanými podskupinami, které byly analyzovány, včetně pohlaví, věkové skupiny, Tannerovy stupnice, výchozího Z-skóre výšky a výchozí AGV. V podskupině mužů Tannerovy stupnice > I byl bodový odhad účinku léčby ve prospěch vosoritidu, avšak v této podskupině bylo pouze 8 subjektů (3 subjekty v rameni s vosoritidem a 5 subjektů v rameni s placebem).

Pozorované zvýšení v růstu nastalo úměrně jak v páteři, tak v dolních končetinách. Po léčbě přípravkem Voxzogo nebyl žádný rozdíl v kostní minerální denzitě oproti placebu. Během léčby tímto léčivým přípravkem bylo průměrné zvýšení kostního věku srovnatelné s průměrným zvýšením chronologického věku, což naznačuje, že nedošlo k urychlení kostního zrání.

Obrázek 1 ukazuje účinek přípravku Voxzogo během dvouletého období léčby ve skupině s přípravkem Voxzogo a účinek v kontrolní skupině s placebem po každodenním podávání subkutánních injekcí přípravku Voxzogo po dobu 52 týdnů v dlouhodobé prodloužené studii. Zlepšení v AGV se během pokračující léčby přípravkem Voxzogo udrželo, a to bez jakýchkoli známek tachyfylaxe.

Obrázek 1: Průměrná (± SD) 12měsíční AGV v průběhu času



Obrázek zahrnuje všechny pacienty zařazené do hlavního klinického hodnocení, u kterých bylo provedeno vyhodnocení výšky v 52. týdnu v prodloužené studii. Nepřerušované čáry představují léčbu vosoritidem v dávce 15 µg/kg; čárkované čáry představují placebo. Výchozí stav je definován jako poslední vyhodnocení před první dávkou hodnoceného léčivého přípravku (tj. vosoritidu) nebo placebo ve studii 111-301.

Při návštěvách po výchozím stavu se 12měsíční AGV odvozuje z předchozích 12 měsíců. Například AGV za 12měsíční interval v 52. týdnu studie 111-302 = [(výška při návštěvě v 52. týdnu studie 111-302 - výška při návštěvě v 52. týdnu studie 111-301)/(datum návštěvy v 52. týdnu studie 111-302 - datum návštěvy v 52. týdnu studie 111-301)] x 365,25.

Otevřená prodloužená studie

V rámci dlouhodobé prodloužené studie (studie ACH 111-205) bylo 10 pacientů nepřetržitě léčeno přípravkem Voxzogo v dávce 15 µg/kg/den po dobu až 5 let. Průměrné (SD) zlepšení AGV v porovnání s výchozí hodnotou k 60. měsíci bylo 1,34 (1,31) cm/rok.

Nárůst výšky po 5 letech léčby přípravkem Voxzogo v dávce 15 µg/kg/den byl porovnán s dlouhodobou kontrolou růstu odpovídajícího věku a pohlaví. Celkem 5letá průřezová srovnávací analýza upravená podle výškových rozdílů k výchozímu stavu prokázala, že existuje statisticky významný průměrný (95% CI) výškový rozdíl ve prospěch přípravku Voxzogo (9,08 [5,77; 12,38] cm; $p = 0,0002$) v porovnání s neléčenými pacienty s achondroplazií.

Pediatrická populace ve věku < 5 let

Do randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 52týdenní studie bylo zařazeno celkem 75 pacientů ve věku od 4,4 měsíce do 59,8 měsíce v 1. den podání dávky. V observační studii byly shromážděny nejméně 6měsíční údaje o výchozím stavu růstu u pacientů, kteří byli v době randomizace starší 6 měsíců, a nejméně 3měsíční údaje o výchozím stavu u subjektů, které byly v době randomizace ve věku do 6 měsíců. Celkem 64 pacientů bylo randomizováno k léčbě vosoritidem nebo placebem a 11 pacientů dostávalo nezaslepenou léčbu. Po 52 týdnech došlo u pacientů léčených vosoritidem ke zlepšení hodnoty Z-skóre výšky + 0,30 SDS (95% CI 0,07; 0,54) oproti placebu.

Devět dětí ve věku > 24 až < 60 měsíců bylo léčeno vosoritidem po dobu 3 let a vykazovalo zlepšení hodnoty Z-skóre výšky + 1,22 SDS (95% CI 0,78; 1,66) a průměrný rozdíl mezi výškami počítaný metodou LS 5,73 cm (95% CI 3,54; 7,93) v porovnání s dlouhodobou kontrolou růstu odpovídajícího věku a pohlaví u neléčených pacientů s achondroplazií.

Jedenáct dětí ve věku > 6 až < 24 měsíců bylo léčeno vosoritidem po dobu 2 let a vykazovalo zlepšení hodnoty Z-skóre výšky + 0,79 SDS (95% CI 0,29; 1,28) a průměrný rozdíl mezi výškami počítaný metodou LS 2,69 cm (95% CI 1,00; 4,38) v porovnání s dlouhodobou kontrolou růstu odpovídajícího věku a pohlaví u neléčených pacientů s achondroplazií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vosoritid je modifikovaný rekombinantní lidský CNP. Analog peptidu s 39 aminokyselinami zahrnuje 37 C-koncových aminokyselin lidské sekvence CNP53 plus 2 další aminokyseliny (Pro, Gly), které zajišťují rezistenci vůči degradaci neutrální endopeptidázou (NEP), což vede k prodlouženému poločasů v porovnání s endogenním CNP.

Farmakokinetika vosoritidu byla hodnocena u celkem 58 pacientů ve věku od 5 do 18 let s achondroplazií, kterým byla jednou denně podávána subkutánní injekce vosoritidu 15 µg/kg po dobu 52 týdnů. Farmakokinetická expozice vosoritidu u pacientů ve věku 2 až < 5 let byla srovnatelná s dětmi vyššího věku.

U 8 pacientů ve věku 6 měsíců až < 2 roky, kteří dostávali 30 µg/kg jednou denně, byla farmakokinetická expozice vosoritidu o 65 % až 70 % vyšší než u starších dětí (> 2 roky), které dostávaly 15 µg/kg jednou denně. U 9 pacientů ve věku < 6 měsíců, kteří dostávali 30 µg/kg jednou denně, byla farmakokinetická expozice vosoritidu o 57 % až 105 % vyšší než u starších dětí (> 2 roky), které dostávaly 15 µg/kg jednou denně.

Absorpce

Vosoritid byl absorbován s mediánem T_{max} 15 minut. Průměrná ($\pm$ SD) vrcholová koncentrace (C_{max}) pozorovaná po 52 týdnech léčby byla 5 800 ($\pm$ 3 680) pg-min/ml a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase od času nula po poslední měřitelnou koncentraci (AUC_{0-t}) pozorovaná po 52 týdnech léčby byla 290 000 ($\pm$ 235 000) pg-min/ml. Biologická dostupnost vosoritidu nebyla v klinických studiích hodnocena.

Distribuce

Průměrný ($\pm$ SD) zdánlivý distribuční objem po 52 týdnech léčby byl 2 910 ($\pm$ 1 660) ml/kg.

Biotransformace

Předpokládá se, že metabolismus vosoritidu bude probíhat katabolickými cestami a vosoritid bude degradován na malé peptidové fragmenty a aminokyseliny.

Eliminace

Průměrná ($\pm$ SD) zdánlivá clearance po 52 týdnech léčby byla 79,4 (53,0) ml/min/kg. Průměrný ($\pm$ SD) poločas byl 27,9 (9,9) minut.

Variabilita mezi subjekty (variační koeficient) zdánlivé clearance byla 33,6 %.

Linearita/nelinearita

Zvýšení plazmatické expozice (AUC a $C_{\max}$) s rostoucí dávkou bylo větší než úměrné dávce v celém rozmezí dávek 2,5 (0,17násobek doporučené dávky) až 30,0 μ g/kg/den (dvojnásobek schválené dávky).

Zvláštní populace

Ve farmakokinetice vosoritidu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly na základě věku (0,9 až 16 let), pohlaví, rasy ani etnického původu.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost je jedinou významnou kovariátou pro clearance nebo distribuční objem vosoritidu. Zdánlivá clearance a distribuční objem vosoritidu rostly se zvyšující se tělesnou hmotností pacientů s achondroplazií (9 až 74,5 kg). Navrhované dávkování (viz bod 4.2) zohledňuje tuto odchylku a doporučuje použití dávek vyšších (u pacientů mezi 10 a 16 kg tělesné hmotnosti) nebo nižších (u pacientů s tělesnou hmotností nad 44 kg) než „standardní dávka“ 15 μ g/kg, aby bylo umožněno dosažení podobné úrovně expozice napříč všemi hmotnostními rozmezími.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost vosoritidu u pacientů s renální či hepatální poruchou funkce nebyla hodnocena. Na základě eliminačního mechanismu se neočekává, že by renální poškození či porucha jater měnily farmakokinetiku vosoritidu.

Studie lékových interakcí

Studie inhibice a indukce cytochromu P450 (CYP) v prostředí *in vitro* ukázaly, že vosoritid při klinicky relevantních koncentracích neinhiboval CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 3A4/5 ani neindukoval CYP 1A2, 2B6 nebo 3A4/5. Studie interakcí v prostředí *in vitro* také ukázaly, že potenciál pro interakci s transportéry léčiv OAT1, OAT3, OCT 1, OCT 2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, KATE2-K, BCRP, P-gp a BSEP je při klinicky relevantních koncentracích nízký.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití.

Přechodné snížení krevního tlaku a zvýšení srdeční frekvence závislé na dávce bylo pozorováno u zdravých opic v několika studiích při dávkách 28 až 300 μ g/kg. Vrcholové účinky byly typicky

pozorovány během první hodiny po podání dávky a byly obecně asymptomatické. U některých opic, kterým byly podávány vyšší dávky vosoritidu, byly pozorovány krátké epizody při sternální/laterální poloze vleže nebo hypoaktivita. Tyto účinky mohly souviset se sníženým krevním tlakem.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a opic byly u normálních zvířat pozorovány nežádoucí účinky mající vliv na držení těla, tvar kostí, pohyblivost a sílu kostí. U opic je NOAEL (úroveň bez pozorovaných nežádoucích účinků) pro vosoritid rovna 25 µg/kg (průměrná C_{max} 1 170 pg/ml; přibližně ekvivalentní doporučené dávce pro člověka u osoby o tělesné hmotnosti 20 kg), pokud je podáván denně subkutánní injekcí po dobu 44 týdnů.

Karcinogenita/mutagenita

S vosoritidem nebyly provedeny žádné studie karcinogenity a genotoxicity. Na základě mechanismu účinku vosoritidu se nepředpokládá, že by byl vosoritid tumorigenní.

Poškození fertility

Ve studiích fertility a reprodukce u samců a samic potkanů při dávkách až 540 µg/kg/den neměl vosoritid žádný vliv na páření, fertilitu ani na parametry vrhu.

Reprodukční a vývojová toxicita

Vosoritid nebyl spojován s účinky na reprodukční schopnost, parametry in utero nebo vývojové parametry měřené u potkanů a králíků za účelem zkoumání fertility nebo embryofetálního vývoje ve studiích prenatalního a postnatálního vývoje.

Vosoritid byl detekován v mateřském mléce u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Dihydrát trehalosy
Mannitol (E 421)
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

4 roky

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda rekonstituce nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, je nutné roztok použít okamžitě.

Pokud není přípravek Voxzogo použit okamžitě, musí být podán do 3 hodin po rekonstituci (viz bod 4.2).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Voxzogo lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu jednoho maximálně 90denního období, ale nesmí být překročena doba použitelnosti. Po uchovávání při pokojové teplotě nevracejte přípravek Voxzogo do chladničky.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vosoritid 0,4 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek

2ml injekční lahvička (sklo) s pryžovou zátkou (butyl nebo brombutyl) a bílým víčkem.

Rozpouštědlo

Předplněná injekční stříkačka (sklo) s pístem (brombutyl) a krytem špičky s konektorem typu luer lock a ochranou proti manipulaci obsahující 0,5 ml vody pro injekce.

Vosoritid 0,56 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek

2ml injekční lahvička (sklo) s pryžovou zátkou (butyl nebo brombutyl) a purpurovým víčkem.

Rozpouštědlo

Předplněná injekční stříkačka (sklo) s písty (brombutyl) a krytem špičky s konektorem typu luer lock a ochranou proti manipulaci obsahující 0,7 ml vody pro injekce.

Vosoritid 1,2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek

2ml injekční lahvička (sklo) s pryžovou zátkou (butyl nebo brombutyl) a šedým víčkem.

Rozpouštědlo

Předplněná injekční stříkačka (sklo) s písty (brombutyl) a krytem špičky s konektorem typu luer lock a ochranou proti manipulaci obsahující 0,6 ml vody pro injekce.

Jedna krabička obsahuje:

- 10 injekčních lahviček přípravku Voxzogo
- 10 předplněných injekčních stříkaček s vodou pro injekce
- 10 samostatně balených jehel k jednorázovému použití (23 gauge, určené k rekonstituci)
- 10 samostatně balených injekčních stříkaček k jednorázovému použití (30 gauge, určené k podání)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku Voxzogo k subkutánnímu podání injekce

- Odpovídající síla přípravku Voxzogo a odpovídající předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem (rekonstituční objem) má být potvrzena na základě tělesné hmotnosti pacienta (viz tabulka 1).
- Před zahájením přípravy je nutné si nachystat všechny další potřebné pomůcky:
 - tampony napuštěné alkoholem,
 - gáza či náplast,
 - nádoba na ostré předměty.
- Injekční lahvičku s přípravkem Voxzogo a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (voda pro injekci) je třeba vyjmout z chladničky a před rekonstitucí přípravku Voxzogo je nechat zahřát na pokojovou teplotu.
- Jehla k přenosu rozpouštědla musí být připojena k předplněné injekční stříkačce s rozpouštědlem (voda pro injekci).
- Do injekční lahvičky musí být vstříknut veškerý objem rozpouštědla.
- Rozpouštědlem v injekční lahvičce je třeba jemně kroužit, dokud se bílý prášek zcela nerozpustí. Injekční lahvičkou se nemá třepat.
- Dávku rekonstituovaného roztoku je třeba pomalu natáhnout z injekční lahvičky k jednorázovému použití do injekční stříkačky.
- Po rekonstituci je léčivý přípravek čirá, bezbarvá až žlutá tekutina. Roztok se nesmí používat, jestliže má změněnou barvu, je zakalený nebo jsou v něm přítomny částice.
- Po rekonstituci lze přípravek Voxzogo uchovávat v injekční lahvičce při pokojové teplotě do 25 °C po dobu maximálně 3 hodin. Tento léčivý přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.
- Pro podání musí být požadovaný objem dávky natažen z injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky určené k podání, jež je součástí balení (viz tabulka 1).
- Každá injekční lahvička a předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.
- K podání používejte pouze injekční stříkačku, jež je součástí balení.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Veškeré jehly a injekční stříkačky vyhoďte do zvláštní nádoby na ostré předměty.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1577/001 10 x 0,4 mg Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
EU/1/21/1577/002 10 x 0,56 mg Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
EU/1/21/1577/003 10 x 1,2 mg Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/YYYY

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 0,4 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voxzogo 0,4 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
vosoritidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje vosoritidum 0,4 mg. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička vosoritidum 0,4 mg v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 0,8 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát natrium-citrátu (E 331), dihydrát trehalosy, mannitol (E 421), methionin, polysorbát 80 (E 433)
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Tato krabička obsahuje:

10 injekčních lahviček s práškem (0,4 mg)
10 injekčních stříkaček s rozpouštědlem (0,5 ml)
10 jehel k jednorázovému použití
10 injekčních stříkaček k jednorázovému použití

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Přípravek lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu jednoho maximálně 90denního období.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

Pokud není vosoritid použit okamžitě, musí být podán do 3 hodin po rekonstituci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1577/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Voxzogo 0,4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY 0,4 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voxzogo 0,4 mg prášek pro injekci
vosoritidum
s.c. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,4 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY S ROZPOUŠTĚDLEM 0,5 ML****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek Voxzogo
s.c. podání po rekonstituci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

K rekonstituci prášku v injekční lahvičce

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY 0,5 ML****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rozpouštědlo pro přípravek Voxzogo
Voda pro injekci
Subkutánní podání po rekonstituci
0,5 ml

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 0,56 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voxzogo 0,56 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
vosoritidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje vosoritidum 0,56 mg. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička vosoritidum 0,56 mg v 0,7 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 0,8 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát natrium-citrátu (E 331), dihydrát trehalosy, mannitol (E 421), methionin, polysorbát 80 (E 433)
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Tato krabička obsahuje:

10 injekčních lahviček s práškem (0,56 mg)
10 injekčních stříkaček s rozpouštědlem (0,7 ml)
10 jehel k jednorázovému použití
10 injekčních stříkaček k jednorázovému použití

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Přípravek lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu jednoho maximálně 90denního období.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

Pokud není vosoritid použit okamžitě, musí být podán do 3 hodin po rekonstituci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1577/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Voxzogo 0,56 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY 0,56 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voxzogo 0,56 mg prášek pro injekci
vosoritidum
s.c. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,56 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY 0,7 ML****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek Voxzogo
s.c. podání po rekonstituci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,7 ml

6. JINÉ

K rekonstituci prášku v injekční lahvičce

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY 0,7 ML****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rozpouštědlo pro přípravek Voxzogo
Voda pro injekci
Subkutánní podání po rekonstituci
0,7 ml

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 1,2 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voxzogo 1,2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
vosoritidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje vosoritidum 1,2 mg. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička vosoritidum 1,2 mg v 0,6 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 2 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát natrium-citrátu (E 331), dihydrát trehalosy, mannitol (E 421), methionin, polysorbát 80 (E 433)
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Tato krabička obsahuje:

10 injekčních lahviček s práškem (1,2 mg)
10 injekčních stříkaček s rozpouštědlem (0,6 ml)
10 jehel k jednorázovému použití
10 injekčních stříkaček k jednorázovému použití

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Přípravek lze uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu jednoho maximálně 90denního období.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

Pokud není vosoritid použit okamžitě, musí být podán do 3 hodin po rekonstituci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1577/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Voxzogo 1,2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY 1,2 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voxzogo 1,2 mg prášek pro injekci
vosoritidum
s.c. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,2 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY 0,6 ML****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek Voxzogo
s.c. podání po rekonstituci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,6 ml

6. JINÉ

K rekonstituci prášku v injekční lahvičce

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY 0,6 ML****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rozpouštědlo pro přípravek Voxzogo
Voda pro injekci
Subkutánní podání po rekonstituci
0,6 ml

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Voxzogo 0,4 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Voxzogo 0,56 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Voxzogo 1,2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
vosoritidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li Vy nebo Vaše dítě jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Voxzogo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Voxzogo používat
3. Jak se přípravek Voxzogo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Voxzogo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Voxzogo a k čemu se používá

Co je přípravek Voxzogo

Přípravek Voxzogo obsahuje léčivou látku vosoritid. Tato látka je podobná bílkovině přítomné v těle, která se nazývá natriuretický peptid typu C (CNP). Vosoritid se vyrábí pomocí rekombinantní technologie s použitím bakterií upravených tak, aby obsahovaly gen pro vytváření této bílkoviny.

K čemu se přípravek Voxzogo používá

Tento přípravek se používá k léčbě achondroplazie u pacientů ve věku od 4 měsíců, jejichž kosti dosud rostou. Achondroplazie je genetická choroba, která ovlivňuje růst téměř všech kostí v těle včetně lebky, páteře, paží a nohou, což vede k velmi malému vzrůstu a charakteristickému vzhledu.

Přípravek je indikován pouze u achondroplazie způsobené mutacemi v genu *FGFR3*, které jsou potvrzeny genetickým testováním.

Jak přípravek Voxzogo působí

Léčivá látka přípravku Voxzogo působí přímo na růstové oblasti kostí a podporuje tak nový růst kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Voxzogo používat

Nepoužívejte přípravek Voxzogo

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí na vosoritid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Voxzogo se poraďte se svým lékařem:

- pokud máte Vy nebo Vaše dítě významné srdeční onemocnění nebo problémy s krevním tlakem,
- pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte nebo jste v nedávné době užívali léky, které snižují krevní tlak.

Pokud se Vás nebo Vašeho dítěte týká cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), poraďte se před použitím přípravku Voxzogo s lékařem.

Účinky na krevní tlak

Přípravek Voxzogo může snižovat krevní tlak. To může vyvolat pocit závratě, nevolnost nebo únavu. Krevní tlak se obvykle vrátí do normálu do 90 minut po injekci přípravku Voxzogo. Pokud se tyto účinky vyskytnou a jsou závažné, sdělte to svému lékaři.

Vypití většího množství tekutin v době podání injekce může snížit pravděpodobnost projevu těchto účinků. Doporučuje se, aby si pacienti v době přibližně 30 minut před injekcí dali lehkou svačinu a vypili dostatek tekutiny (např. voda, mléko nebo džus).

Děti a dospívající

O používání tohoto přípravku u dětí do 4 měsíců není dostatek informací, a proto se použití nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Voxzogo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste Vy nebo Vaše dcera léčena tímto přípravkem a jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Používání tohoto přípravku se během těhotenství ani kojení nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků, jízda na kole a obsluha strojů

Tento přípravek Vám může krátce po injekci způsobit závrať, točení hlavy, únavu nebo Vám může být nevolno. Pokud k tomu dojde, nemě(a) byste řídit dopravní prostředky, jezdit na kole, vykonávat fyzické aktivity ani obsluhovat stroje po dobu až přibližně hodinu po injekci nebo dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Voxzogo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Voxzogo používá

Injekci přípravku Voxzogo podává poskytovatel péče. Nepodávejte svému dítěti injekci přípravku Voxzogo, dokud k tomu nebudete řádně proškolen(a) zdravotnickým pracovníkem.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka

Váš lékař zvolí správnou dávku v závislosti na Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Lékař Vám sdělí, kolik injekčního roztoku je třeba podat. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Tabulka 1 zobrazuje dávku, kterou budete Vy nebo Vaše dítě potřebovat ke každodennímu podání injekce na základě tělesné hmotnosti. Množství k podání injekce může být uvedeno jako různé objemy na základě typu injekční stříkačky obsažené ve Vašem balení (mililitry (ml) nebo jednotky U (Unit)). Zkontrolujte, že máte správnou dávku pro injekční stříkačku, kterou používáte.

Tabulka 1: Jednotlivý objem dávek dle tělesné hmotnosti v ml a jednotkách U objemu

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (mg)	Vosoritid 0,4 mg Rozpouštědlo (voda pro injekci): 0,5 ml		Vosoritid 0,56 mg Rozpouštědlo (voda pro injekci): 0,7 ml		Vosoritid 1,2 mg Rozpouštědlo (voda pro injekci): 0,6 ml	
		koncentrace: 0,8 mg/ml		koncentrace: 0,8 mg/ml		koncentrace: 2 mg/ml	
		denní injekční objem					
		ml	jednotky U	ml	jednotky U	ml	jednotky U
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

V době přibližně 30 minut před injekcí byste si Vy nebo Vaše dítě měli dát lehkou svačinu a vypít dostatek vody, mléka nebo džusu. To může snížit nežádoucí účinky, jako je závrat, únava nebo nevolnost (pocit na zvracení).

Jak se přípravek Voxzogo používá

Injekci přípravku Voxzogo podávejte pomalu pod kůži (podkožní injekce).

Injekce má být podána každý den přibližně ve stejnou dobu.

Doporučuje se, abyste injekci podával(a) každý den na jiné místo a nepoužíval(a) stejné místo 2 dny po sobě. Nepodávejte injekci tohoto přípravku do pigmentových skvrn, jizev, mateřských znamének ani do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo ztvrdlá.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Voxzogo, než jste měl(a)

Jestliže jste podal(a) injekci více přípravku Voxzogo, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Voxzogo

Pokud Vaše dítě zmešká dávku, má být injekce podána, pokud dosud neuběhlo více než 12 hodin od plánované doby zmeškané dávky. Pokud již uplynulo více než 12 hodin od plánované doby podání této dávky, zmeškanou dávku nepodávejte. Počkejte do dalšího dne a pokračujte s obvyklou dávkou v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Voxzogo

Než se rozhodnete léčbu svého dítěte ukončit, vždy se o tom nejprve poradte s lékařem svého dítěte. Máte-li Vy nebo Vaše dítě jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 osobu z 10:**

- nízký krevní tlak (přechodné účinky zahrnují závrať, pocit únavy nebo pocit na zvracení a dochází k nim krátce po injekci),
- zvracení,
- reakce v místě injekce: zarudnutí, svědění, zánět, otok, modřiny, vyrážka, kopřivka, bolest. Reakce v místě injekce jsou obvykle méně závažné a samy odezní během několika hodin,
- vysoké hladiny alkalické fosfatázy v krvi (uvedené v krevních testech).

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 10:**

- pocit na omdlení nebo točení hlavy a mdloba,
- závrať,
- pocit na zvracení,
- únava.

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu ze 100:**

- abnormální růst vlasů kdekoli na těle u mužů i žen (hypertrichóza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Voxzogo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek **mimo dohled a dosah dětí**.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). **Chraňte před mrazem**. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Voxzogo lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 90 dnů, ale nesmí být překročena doba použitelnosti. Po uchovávání při pokojové teplotě **nevracejte** přípravek Voxzogo do chladničky. **Zaznamenejte si** na krabičku **datum**, kdy jste vyjmul(a) přípravek Voxzogo z ledničky k uchovávání při pokojové teplotě.

Použijte přípravek Voxzogo okamžitě po rozpuštění. V každém případě musí být podán do 3 hodin po přípravě. Nepoužívejte tento přípravek, pokud je injekční roztok zakalený nebo obsahuje nějaké částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Voxzogo obsahuje

- Léčivou látkou je vosoritidum (vosoritid).
 - Jedna injekční lahvička 0,4 mg prášku rekonstituovaného v roztoku s 0,5 ml rozpouštědla odpovídá koncentraci 0,8 mg/ml.
 - Jedna injekční lahvička 0,56 mg prášku rekonstituovaného v roztoku s 0,7 ml rozpouštědla odpovídá koncentraci 0,8 mg/ml.
 - Jedna injekční lahvička 1,2 mg prášku rekonstituovaného v roztoku s 0,6 ml rozpouštědla odpovídá koncentraci 2 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny citronové (E 330), dihydrát natrium-citrátu (E 331), dihydrát trehalosy, mannitol (E 421), methionin, polysorbát 80 (E 433).
- Rozpouštědlem je voda pro injekci.

Jak přípravek Voxzogo vypadá a co obsahuje toto balení

Voxzogo prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok je dodán jako:

- bílý až žlutý prášek pro injekční roztok ve skleněné injekční lahvičce a
- čiré a bezbarvé rozpouštědlo (voda pro injekci) k rozpuštění prášku.

Po rozpuštění prášku v rozpouštědle je vzniklý roztok čirá, bezbarvá až žlutá tekutina.

Jedna krabička obsahuje:

- 10 injekčních lahviček přípravku Voxzogo
- 10 předplněných injekčních stříkaček s vodou pro injekce
- 10 samostatných jehel k jednorázovému použití
- 10 samostatných injekčních stříkaček k jednorázovému použití

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Pokyny k použití injekční stříkačky s dělením v mililitrech (ml)

Před použitím přípravku Voxzogo a pokaždé, když dostanete náplň, si přečtěte tyto pokyny k použití. Mohou obsahovat nové informace.

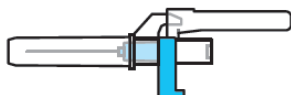
Pomůcky poskytnuté k podání injekce přípravku Voxzogo (viz obrázek A)

Obrázek A

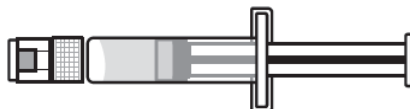
**Injekční lahvička
přípravku Voxzogo**



Jehla k přenosu rozpouštědla
(modrý úchyt zatáhne jehlu zpět)



**Injekční stříkačka
s rozpouštědlem**
(obsahuje vodu k rekonstituci injekcí
přípravku Voxzogo)



Injekční stříkačka



Pokud si nejste jistý(á) doporučenou dávkou nebo způsobem použití jehly k přenosu rozpouštědla a injekční stříkačky, poraďte se se svým lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem.

Pomůcky, které jsou potřeba, avšak *nejsou* dodávány v balení (viz obrázek B)

Pokud tyto pomůcky nemáte, obraťte se na svého lékárníka.

Obrázek B

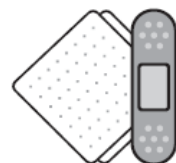
Tampony napuštěné alkoholem



Nádoba na ostré předměty

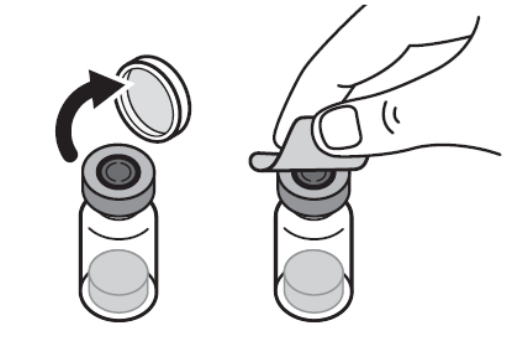
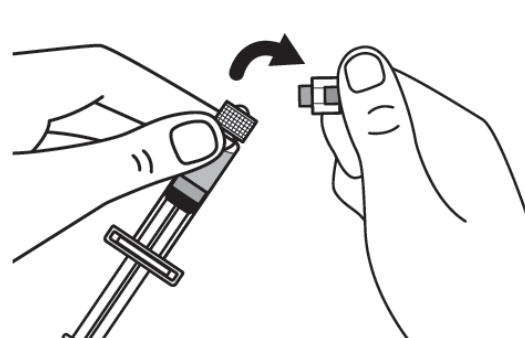
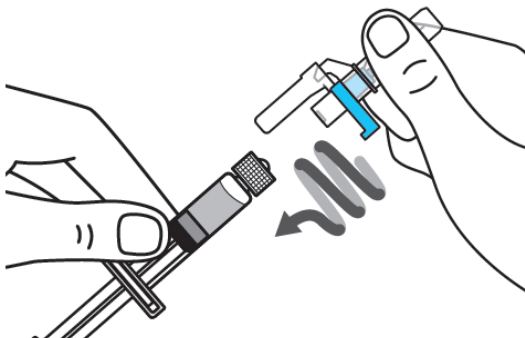
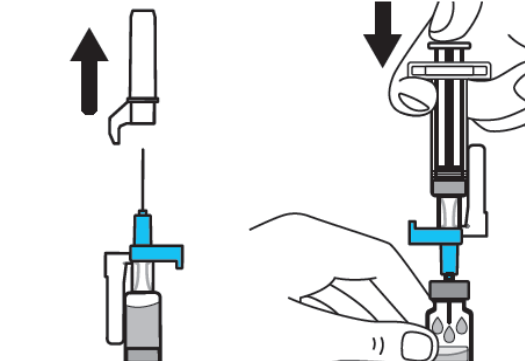


Gáza či náplast



PŘÍPRAVA PODÁNÍ INJEKCE

Dříve než začnete s přípravou, ujistěte se, že máte čistý pracovní povrch a že jste si umyl(a) ruce.

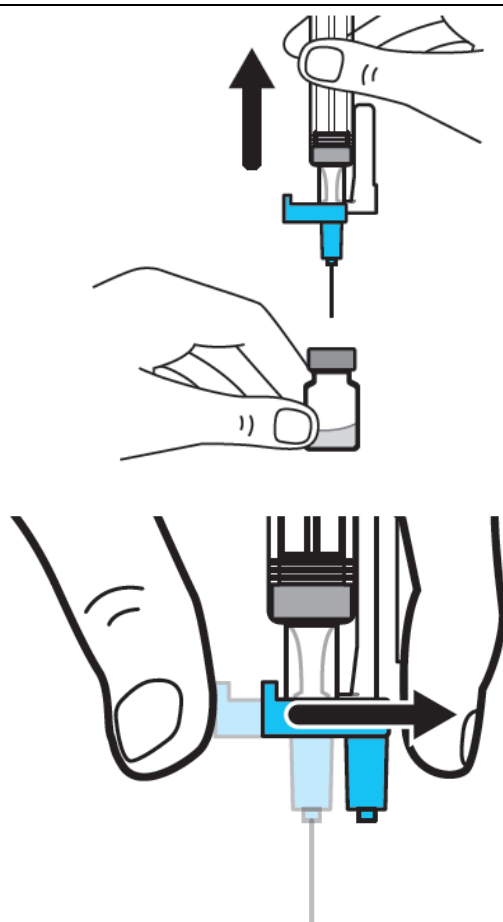
Krok 1: Na čistém rovném povrchu odstraňte víčko injekční lahvičky a horní část otřete tamponem napuštěným alkoholem. Po otření zátky injekční lahvičky tamponem napuštěným alkoholem se jí již prsty nedotýkejte.	 The diagram illustrates the first step of preparation. On the left, a hand is shown removing the cap from the injection vial. On the right, a hand is shown using an alcohol swab to disinfect the rubber stopper of the vial.
Krok 2: Jemným ohnutím sejměte víčko z injekční stříkačky s rozpouštědlem.	 The diagram illustrates the second step. A hand is shown holding the syringe and gently bending it to remove the cap from the solvent port.
Krok 3: Jehlu k přenosu rozpouštědla našroubujte na injekční stříkačku s rozpouštědlem, až jí již nepůjde dále otáčet.	 The diagram illustrates the third step. A hand is shown attaching a needle to the syringe, which is already containing the solvent.
Krok 4: Sejměte víčko jehly a jehlu zaved'te do injekční lahvičky středem její zátky. Pomalu tlačte píst dolů a vstříkněte do lahvičky veškerou tekutinu. Dávejte pozor, abyste až do kroku 5 nestlačil(a) modrý úchyt.	 The diagram illustrates the fourth step. On the left, a hand is shown removing the cap from the needle. On the right, a hand is shown inserting the needle into the vial and pushing the plunger down to inject the solvent.

Krok 5: Vysuňte jehlu z injekční lahvičky a poté stlačte modrý úchyt, aby se jehla zatahla zpět (zasunula). Jehlu a injekční stříkačku vyhodte do nádoby na ostré předměty.

Viz krok 19 a „Jak vyhodit (zlikvidovat) přípravek Voxzogo“.

K podání injekce nepoužívejte injekční stříkačku s rozpouštědlem.

⚠ POZOR: Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) špičky jehly.



Krok 6: Jemně kružte injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí a roztok není čirý.

Lahvičkou netřepejte.

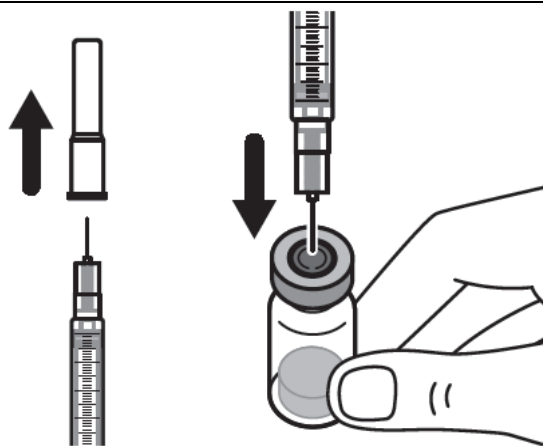
Ujistěte se, že je lék čirý až žlutý, není zakalený a neobsahuje žádné částice.



Krok 7: Sejměte víčko jehly z injekční stříkačky a jehlu zaveďte do injekční lahvičky rovně středem její zátky.

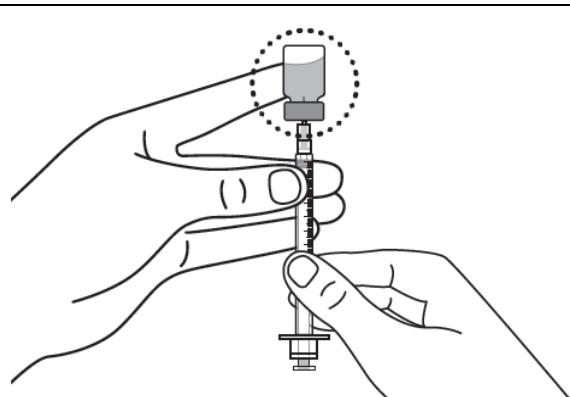
Dávejte pozor, abyste jehlu neohnul(a).

⚠ POZOR: Nenasazujte víčko zpět na jehlu.



Krok 8: Opatrně uchopte injekční lahvičku a injekční stříkačku a otočte lahvičku dnem vzhůru, se stále zasunutou jehlou. Injekční lahvička má nyní být nahoře.

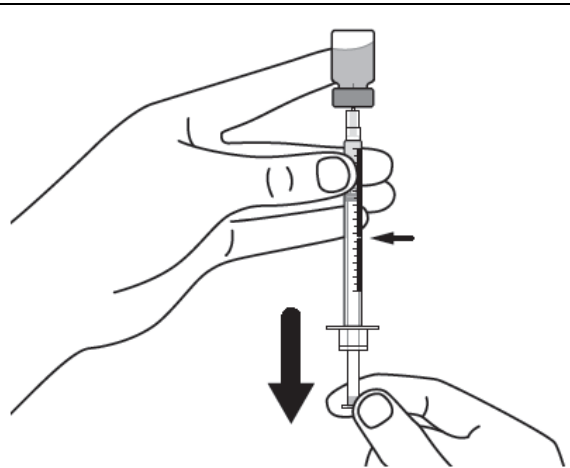
Dávejte pozor, abyste jehlu neohnul(a).



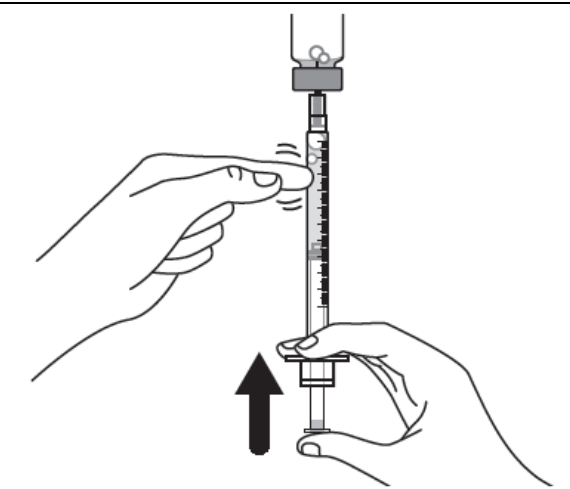
Krok 9: Ujistěte se, že se špička jehly nachází v léku, a pomalu táhněte píst směrem ven tak, abyste do injekční stříkačky natáhl(a) předepsanou dávku léku.

Na štítku s předpisem si přečtěte, jaké množství je třeba natáhnout.

⚠ POZOR: Natáhněte předepsanou dávku.



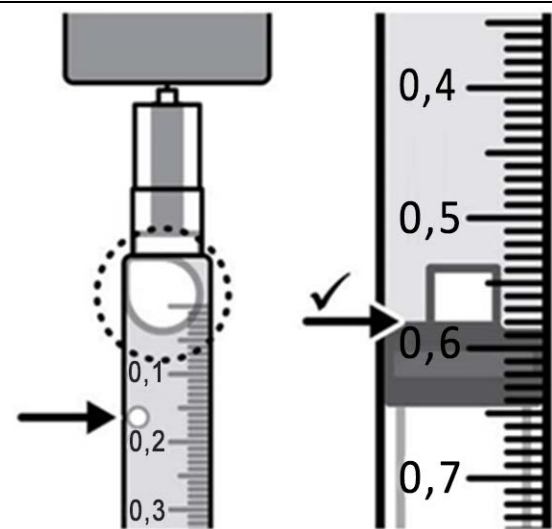
Krok 10: Jemným poklepáním na injekční stříkačku odstraňte velké vzduchové bubliny, které jsou v injekční stříkačce přítomny. Poté **pomalů** vtlačte bubliny zpět do injekční lahvičky.



Krok 11: Kroky 9 a 10 opakujte do té doby, dokud nebudete mít v injekční stříkačce odpovídající předepsanou dávku a dokud nebudou přítomny žádné velké bubliny.

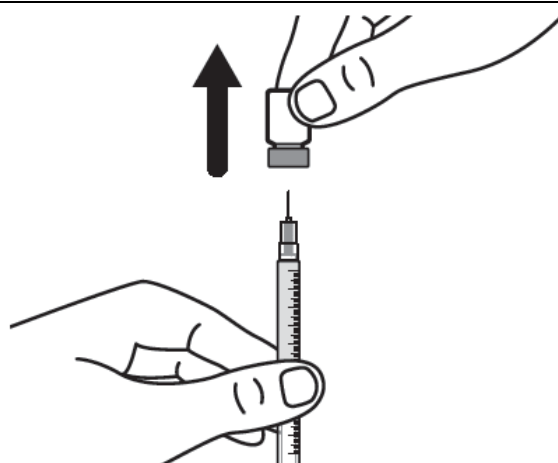
Ujistěte se, že dávka v injekční stříkačce odpovídá předepsané dávce. Odměřujte od spodní části pístu, jak ukazuje obrázek.

⚠ POZOR: Odstraňte všechny velké bubliny. 1 nebo 2 malé bubliny jsou přijatelné.



Krok 12: Ujistěte se, že máte v injekční stříkačce předepsanou dávku. Poté injekční lahvičku sejměte a připravte se na podání dávky.

⚠ POZOR: Před sejmutím injekční lahvičky se ujistěte, že natažené množství odpovídá předepsané dávce.



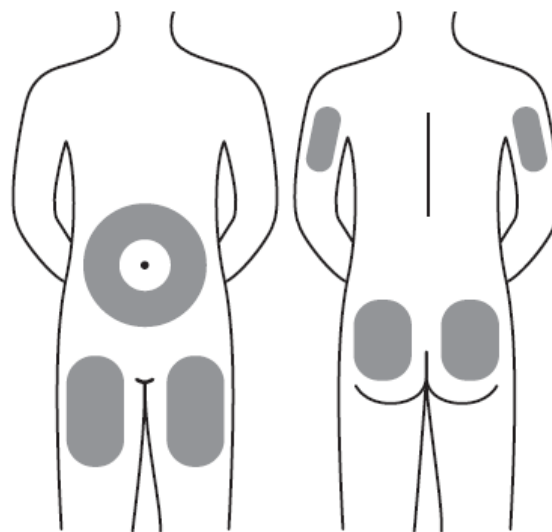
VÝBĚR A PŘÍPRAVA MÍSTA PODÁNÍ INJEKCE

Krok 13: Injekci přípravku Voxzogo lze podávat pouze do tukové vrstvy pod kůží (podkožně).

- Injekci nepodávejte přes oblečení.
- Nepodávejte injekci do téhož místa dvakrát po sobě.
- Injekci nepodávejte do kůže, která je bolavá, pohmožděná, zarudlá, ztvrdlá nebo zjizvená.

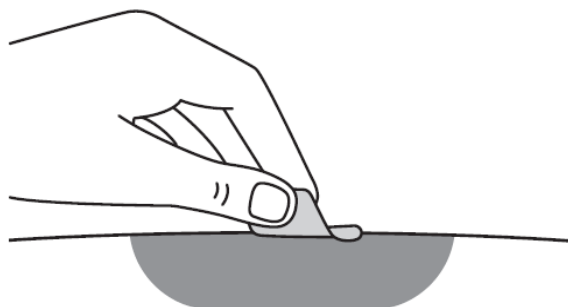
Pro podání injekce se doporučují následující místa:

- **zadní strana horní části paží** nebo
- **stehna** nebo
- **břicho** (5 centimetrů od pupku) nebo
- **hýždě**



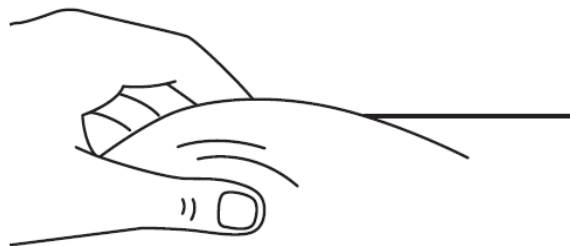
Krok 14: Místo podání injekce otřete tamponem napuštěným alkoholem a nechte pokožku oschnout.

Před podáním injekce se již dané oblasti nedotýkejte.

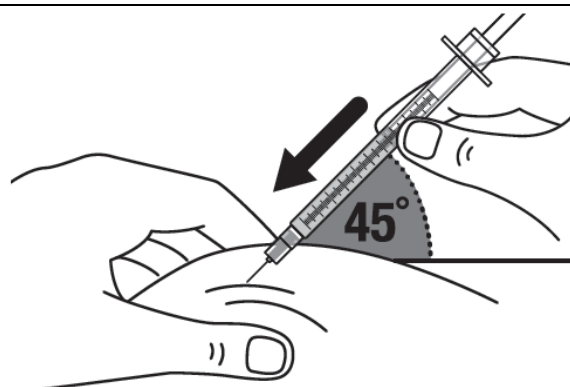


PODÁNÍ INJEKCE PŘÍPRAVKU VOXZOGO

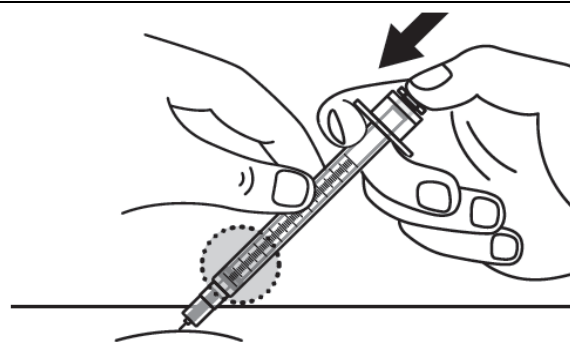
Krok 15: Po otření místa tamponem napuštěným alkoholem vytvořte na kůži v oblasti zvoleného místa kožní řasu (kůži stiskněte).



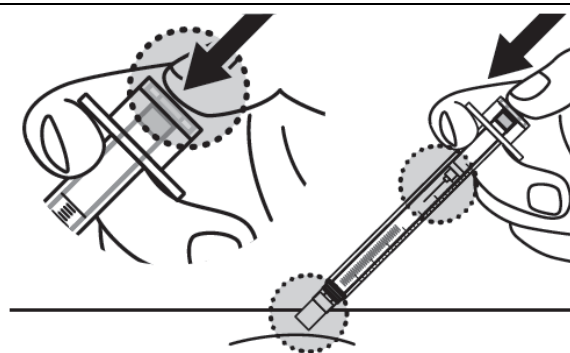
Krok 16: Rychlým pohybem zaveďte jehlu v celé její délce do kůže pod úhlem 45 stupňů.



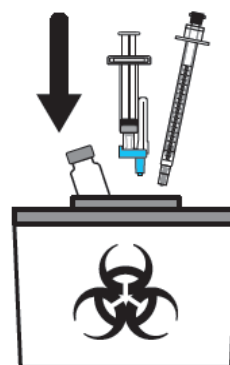
Krok 17: Uvolněte kožní řasu a pomalu tlačte píst až úplně dolů. Vstříkněte celou dávku.



Krok 18: Dále tlačte na píst, dokud se jehla nezasune zpět do injekční stříkačky.



Krok 19: Použitou injekční lahvičku, injekční stříkačky a jehly vyhod'te do nádoby na ostré předměty. Další informace viz „Jak vyhodit (zlikvidovat) přípravek Voxzogo“.



Po podání injekce přípravku Voxzogo

- Prohlédněte si místo podání injekce. Jestliže je v místě podání injekce malé množství krve, jemně na toto místo přitiskněte gázový čtvereček a na několik sekund ho podržte. Také můžete použít náplast.
- Místo podání injekce **netřete**.
- Sledujte, zda se neobjevují známky nízkého krevního tlaku, jako je závrať, únava nebo pocit na zvracení. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, zavolejte svému lékaři nebo poskytovateli zdravotní péče, pak si lehněte na záda a nohy si podložte polštáři, aby byly vyvýšené.

Jak vyhodit (zlikvidovat) přípravek Voxzogo

Použité nebo prošlé injekční lahvičky, jehly a injekční stříkačky ihned po použití vyhod'te do nádoby na ostré předměty.

Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu na domácí odpad:

- která je vyrobena z odolného plastu,
- kterou lze uzavřít těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aniž by hrozilo, že bude ostrý předmět přesahovat její okraj,
- která během používání stojí na místě a je stabilní,
- která je nepropustná a
- je vhodně označena tak, aby varovala před nebezpečným odpadem, který se nachází uvnitř.

Jakmile bude Vaše nádoba na likvidaci ostrých předmětů téměř plná, zlikvidujte ji v souladu s místními pokyny pro správný způsob likvidace ostrých předmětů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky, injekční lahvičky, volné jehly ani injekční stříkačky do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Pokyny k použití injekční stříkačky s dělením v jednotkách U (Unit)

Jehly k přenosu rozpouštědla a injekční stříkačky určené k podání dodávané v tomto balení jsou nové součásti a jsou označeny nápisem „Units“ (jednotky U) k odměření doporučené dávky. Lékař Vám sdělí doporučenou dávku, kterou si podáte, na základě Vaší tělesné hmotnosti v daném rozmezí.

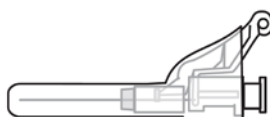
Pomůcky poskytnuté k podání injekce přípravku Voxzogo (viz obrázek A)

Obrázek A

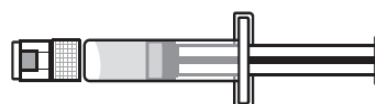
**Injekční lahvička
přípravku Voxzogo**



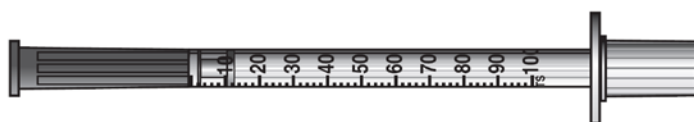
Jehla k přenosu rozpouštědla



Injekční stříkačka s rozpouštědlem
(obsahuje vodu k rekonstituci injekcí
přípravku Voxzogo)



Injekční stříkačka



Vaši dávku lze podat pomocí injekční stříkačky na obrázku A. Měrné jednotky na této injekční stříkačce odpovídají mililitrům takto: 0,1 ml = 10 jednotek U.
Pokud si nejste jistý(á) doporučenou dávkou nebo způsobem použití jehly k přenosu rozpouštědla a injekční stříkačky, poraďte se se svým lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem.

Pomůcky, které jsou potřeba, avšak *nej*sou dodávány v balení (viz obrázek B)

Pokud tyto pomůcky nemáte, obraťte se na svého lékárníka.

Obrázek B

Tampony napuštěné alkoholem



Nádoba na ostré předměty

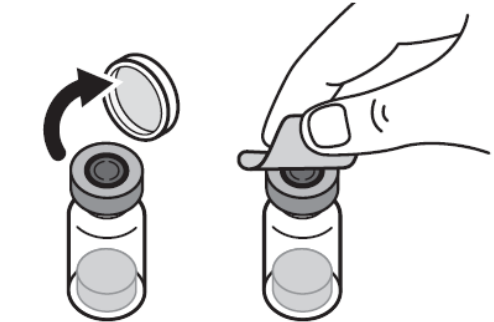
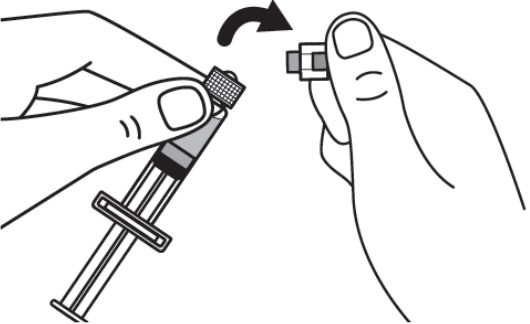
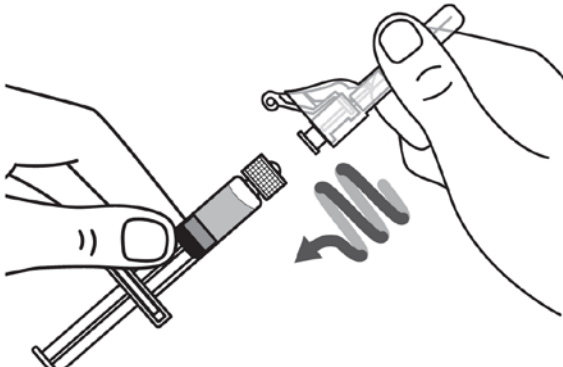
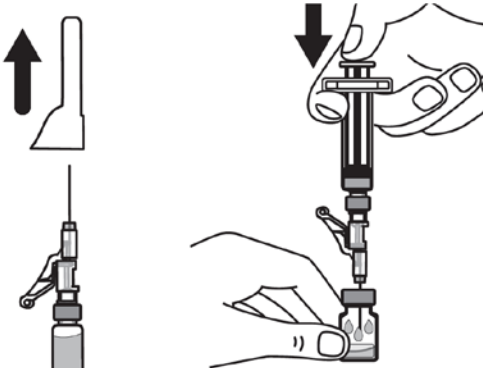


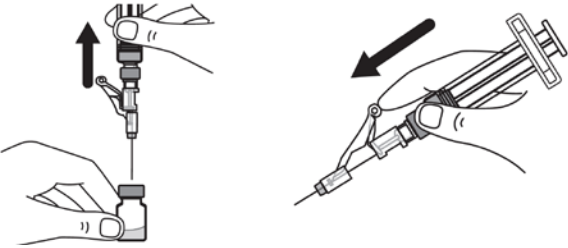
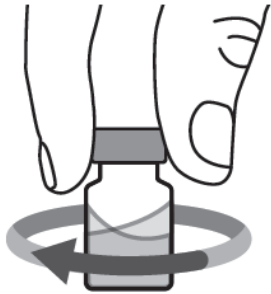
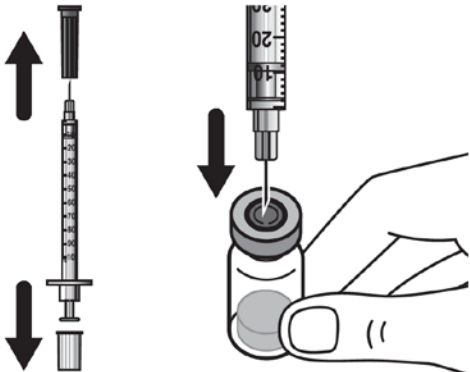
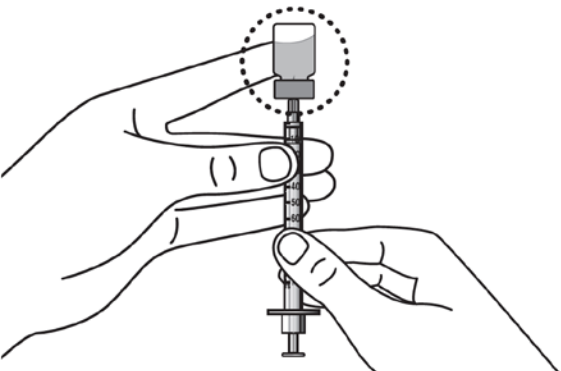
Gáza či náplast



PŘÍPRAVA PODÁNÍ INJEKCE

Dříve než začnete s přípravou, ujistěte se, že máte čistý pracovní povrch a že jste si umyl(a) ruce.

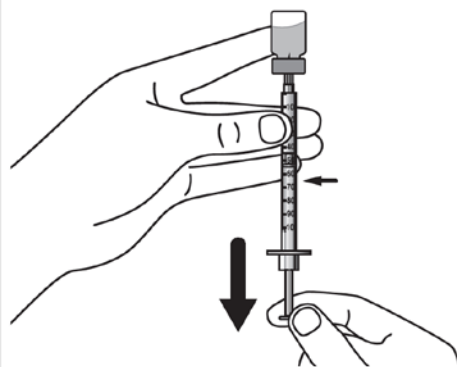
Krok 1: Na čistém rovném povrchu odstraňte víčko injekční lahvičky a horní část otřete tamponem napuštěným alkoholem. Po otření zátky injekční lahvičky tamponem napuštěným alkoholem se jí již prsty nedotýkejte.	
Krok 2: Jemným ohnutím sejměte víčko z injekční stříkačky s rozpouštědlem.	
Krok 3: Jehlu k přenosu rozpouštědla našroubujte na injekční stříkačku s rozpouštědlem, až jí již nepůjde dále otáčet.	
Krok 4: Sejměte víčko jehly a jehlu zaved'te do injekční lahvičky středem její zátky. Pomalu tlačte píst dolů a vstříkněte do lahvičky veškerou tekutinu.	

Krok 5: Vysuňte jehlu z injekční lahvičky. Jehlu a injekční stříkačku vyhoďte do nádoby na ostré předměty. Viz krok 18 „Jak vyhodit (zlikvidovat) přípravek Voxzogo“. K podání injekce nepoužívejte injekční stříkačku s rozpouštědlem. ⚠ POZOR: Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) špičky jehly.	
Krok 6: Jemně kružte injekční lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí a roztok není čirý. Lahvičkou netřepejte. Ujistěte se, že je lék čirý až žlutý, není zakalený a neobsahuje žádné částice.	
Krok 7: Sejměte víčko jehly z injekční stříkačky a jehlu zaveďte do injekční lahvičky rovně středem její zátky. Dávejte pozor, abyste jehlu neohnul(a). ⚠ POZOR: Nenasazujte víčko zpět na jehlu.	
Krok 8: Opatrně uchopte injekční lahvičku a injekční stříkačku a otočte lahvičku dnem vzhůru, se stále zasunutou jehlou. Injekční lahvička má nyní být nahoře. Dávejte pozor, abyste jehlu neohnul(a).	

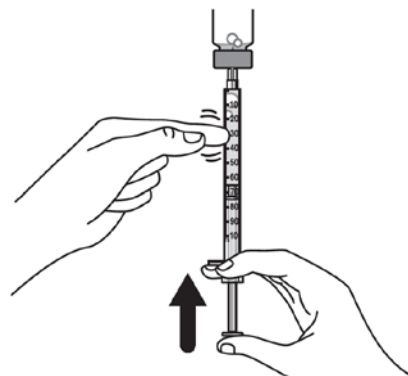
Krok 9: Ujistěte se, že se špička jehly nachází v léku, a pomalu táhnete píst směrem ven tak, abyste do injekční stříkačky natáhl(a) předepsanou dávku léku.

Na štítku s předpisem si přečtete, jaké množství je třeba natáhnout.

⚠ POZOR: Zkontrolujte injekční stříkačku, která je součástí balení, a natáhněte předepsanou dávku.



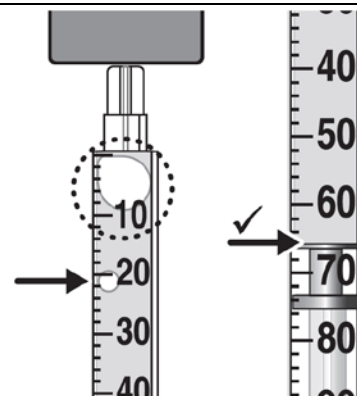
Krok 10: Jemným poklepáním na injekční stříkačku odstraňte velké vzduchové bubliny, které jsou v injekční stříkačce přítomny. Poté **pomalu** vtlačte bubliny zpět do injekční lahvičky.



Krok 11: Kroky 9 a 10 opakujte do té doby, dokud nebudete mít v injekční stříkačce odpovídající předepsanou dávku a dokud nebudou přítomny žádné velké bubliny.

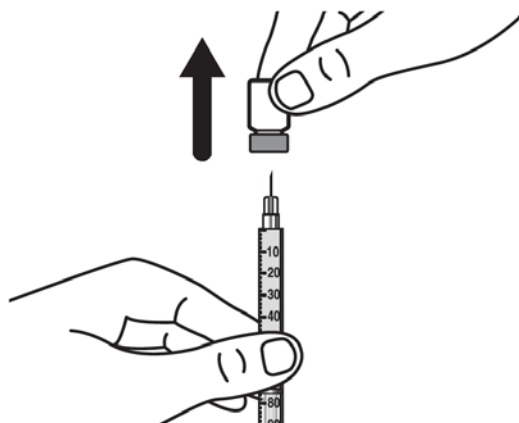
Ujistěte se, že dávka v injekční stříkačce odpovídá předepsané dávce. Odměřujte od spodní části pístu, jak ukazuje obrázek.

⚠ POZOR: Odstraňte všechny velké bubliny. 1 nebo 2 malé bubliny jsou přijatelné.

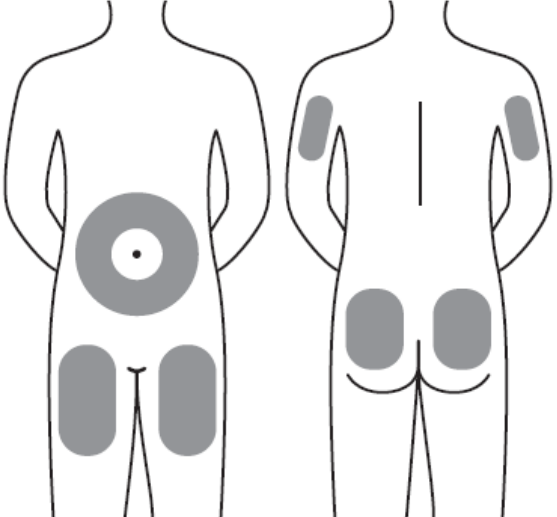
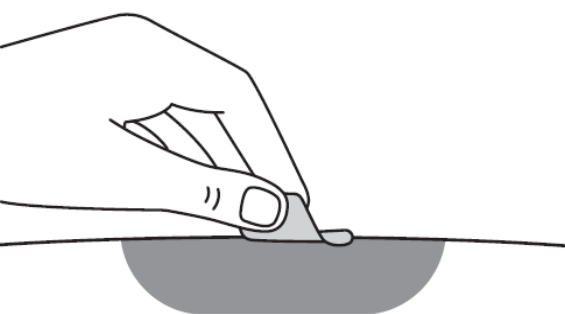


Krok 12: Ujistěte se, že máte v injekční stříkačce předepsanou dávku. Poté injekční lahvičku sejměte a připravte se na podání dávky.

⚠ POZOR: Před sejmutím injekční lahvičky se ujistěte, že natažené množství odpovídá předepsané dávce.

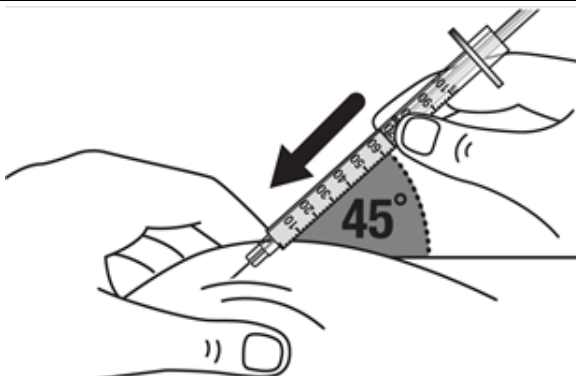
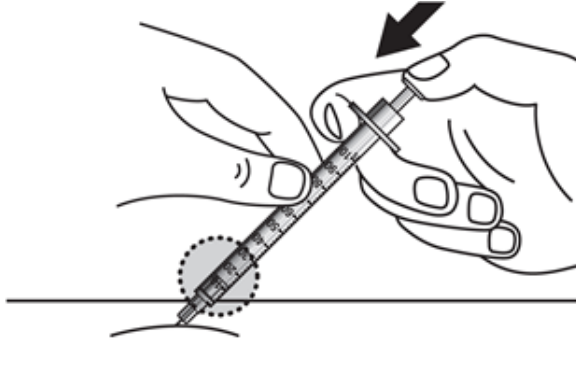
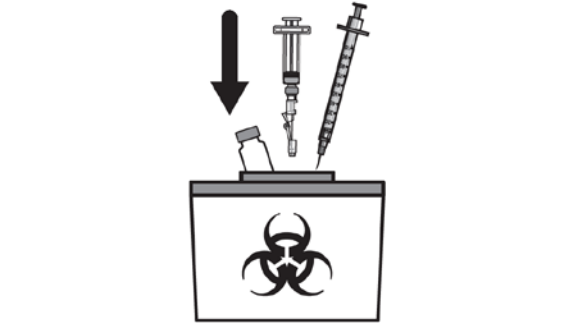


VÝBĚR A PŘÍPRAVA MÍSTA PODÁNÍ INJEKCE

Krok 13: Injekci přípravku Voxzogo lze podávat pouze do tukové vrstvy pod kůží (podkožně). • Injekci nepodávejte přes oblečení. • Nepodávejte injekci do téhož místa dvakrát po sobě. • Injekci nepodávejte do kůže, která je bolavá, pohmožděná, zarudlá, ztvrdlá nebo zjizvená.	Pro podání injekce se doporučují následující místa: • zadní strana horní části paží nebo • stehna nebo • břicho (5 centimetrů od pupku) nebo • hýždě 
Krok 14: Místo podání injekce otřete tamponem napuštěným alkoholem a nechte pokožku oschnout. Před podáním injekce se již dané oblasti nedotýkejte.	

PODÁNÍ INJEKCE PŘÍPRAVKU VOXZOGO

Krok 15: Po otření místa tamponem napuštěným alkoholem vytvořte na kůži v oblasti zvoleného místa kožní řasu (kůži stiskněte).	
--	--

Krok 16: Rychlým pohybem zaveďte jehlu v celé její délce do kůže pod úhlem 45 stupňů.	
Krok 17: Uvolněte kožní řasu a pomalu tlačte píst až úplně dolů. Vstříkněte celou dávku.	
Krok 18: Použitou injekční lahvičku, injekční stříkačku a jehly vyhod'te do nádoby na ostré předměty. Další informace viz „Jak vyhodit (zlikvidovat) přípravek Voxzogo“.	

Po podání injekce přípravku Voxzogo

- Prohlédněte si místo podání injekce. Jestliže je v místě podání injekce malé množství krve, jemně na toto místo přitiskněte gázový čtvereček a na několik sekund ho podržte. Také můžete použít náplast.
- Místo podání injekce **netřete**.
- Sledujte, zda se neobjevují známky nízkého krevního tlaku, jako je závrať, únava nebo pocit na zvracení. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, zavolejte svému lékaři nebo poskytovateli zdravotní péče, pak si lehněte na záda a nohy si podložte polštáři, aby byly vyvýšené.

Jak vyhodit (zlikvidovat) přípravek Voxzogo

Použité nebo prošlé injekční lahvičky, jehly a injekční stříkačky ihned po použití vyhod'te do nádoby na ostré předměty.

Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu na domácí odpad:

- která je vyrobená z odolného plastu,
- kterou lze uzavřít těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aniž by hrozilo, že bude ostrý předmět přesahovat její okraj,
- která během používání stojí na místě a je stabilní,
- která je nepropustná a
- je vhodně označena tak, aby varovala před nebezpečným odpadem, který se nachází uvnitř.

Jakmile bude Vaše nádoba na likvidaci ostrých předmětů téměř plná, zlikvidujte ji v souladu s místními pokyny pro správný způsob likvidace ostrých předmětů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky, injekční lahvičky, volné jehly ani injekční stříkačky do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.