

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Охбрута 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg вокселотор (voxelotor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светложълта до жълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с приблизителни размери 18 mm × 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „GBT 500“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Охбрута е показан за лечението на хемолитична анемия, дължаща се на сърповидно-клетъчна анемия (СКА), при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години като монотерапия или в комбинация с хидроксикарбамид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекари с опит в лечението на СКА.

Дозировка

Препоръчителната доза Охбрута е 1 500 mg (три филмирани таблетки от 500 mg), приемани перорално веднъж дневно.

Ако бъде пропусната доза, лечението трябва да продължи в деня след пропуснатата доза.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза Охбрута при пациенти от 12 до < 18-годишна възраст е същата както за възрастни.

Безопасността и ефикасността на Охбрута при педиатрични пациенти под 12-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Oxbryta не е оценен при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end stage renal disease, ESRD), на които е необходима диализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата Oxbryta при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Препоръчителната доза вокселотор при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child Pugh) е 1 000 mg (две филмирани таблетки от 500 mg), приемани веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Oxbryta филмирани таблетки трябва да се поглъщат цели с вода. Oxbryta може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките не трябва да се режат, разтрошават или дъвчат, тъй като имат неприятен вкус.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4.).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност се наблюдават при < 1% от пациентите, лекувани с вокселотор в клиничните проучвания. Клиничните прояви може да включват генерализиран обрив, уртикария, лек задух, лек оток на лицето и еозинофилия (вж. точка 4.8).

Ако възникнат реакции на свръхчувствителност, вокселотор трябва да се спре и да се приложи подходящо медицинско лечение. Вокселотор не трябва да се започва повторно при пациенти, които са получили тези симптоми при предишната употреба.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

Съобщава се за свързана с Oxbryta лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), наричана също мултиорганна свръхчувствителност, която може да е животозастрашаваща или с летален изход (вж. точка 4.8).

При предписването пациентите трябва да бъдат информирани относно признаците и симптомите, както и да бъдат внимателно проследявани за кожни реакции. Ако възникнат признаци и симптоми, предполагащи такива реакции, Oxbryta трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение. Ако при употребата на Oxbryta пациентът развие сериозна реакция, като DRESS, лечението с Oxbryta никога не трябва да се започва отново при този пациент.

Повлияване на лабораторните изследвания

Приложението на Oxbryta може да повлияе измерването на подвидовете хемоглобин (Hb) (HbA, HbS и HbF) чрез високоефективна течна хроматография (BETX). Ако е необходимо точно количествено определяне на вида Hb, трябва да се направи хроматография, когато пациентът не е получавал терапия с Oxbryta през 10-те дни непосредствено преди това.

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими различия във фармакокинетиката на вокселотор при лица без СКА с леко до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Не се препоръчва корекция на дозата. Безопасността на вокселотор не е оценена при пациенти със СКА и ESRD, при които е наложителна диализа.

Чернодробно увреждане

Има ограничени данни за безопасността на вокселотор при пациенти със СКА с различни степени на чернодробно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните данни при лица без СКА тежкото чернодробно увреждане повишава експозициите на вокселотор (вж. точка 5.2). Дозата вокселотор при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) трябва да се коригира (вж. точка 4.2).

Съпътстващи силни индуктори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A4 с Oxbryta трябва да се избягва поради риска от понижена ефикасност на вокселотор (вж. точка 4.5).

Генотипове на СКА

Повечето пациенти (90,5%) в основното проучване фаза 3 имат генотип на СКА HbSS (75,2%) или HbS/ β^0 -таласемия (15,3%). Поради това данните за безопасността и ефикасността за други генотипове на СКА са ограничени.

Старческа възраст

Клиничните проучвания с вокселотор не включват пациенти на възраст > 65 години.

Комбинирана терапия с хидроксикарбамид

Когато Oxbryta се прилага в комбинация с хидроксикарбамид, трябва да се прочете кратката характеристика на хидроксикарбамид.

Имуносупресивни ефекти

Вокселотор понижава хуморалния имунен отговор срещу антигени както при плъхове, така и при маймуни. Не може да се изключи клинична значимост при вече имунокомпрометирани пациенти или при пациенти, лекувани с имуносупресивни лекарства.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 500 mg (дневна доза), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху вокселотор

Силни индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на силни индуктори на CYP3A4 може да понижи експозициите на вокселотор и може да доведе до намалена ефикасност.

Едновременното приложение на вокселотор със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и екстракт от жълт кантарион) трябва да се избягва.

Други проучени взаимодействия

Итраконазол (силен инхибитор на CYP3A4), омепразол (намаляващо стомашната киселинност средство) и хидроксикарбамид нямат ефект върху фармакокинетиката на вокселотор.

Ефект на вокселотор върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A4

Вокселотор повишава системната експозиция на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4). Наблюдаваното повишение на експозицията на субстрата на CYP3A4 мидазолам е 1,6 пъти при здрави лица при субтерапевтична доза вокселотор (наблюдавани при вокселотор C_{max} 7,0 – 8,0 микрограма/ml и AUC 126,3 – 148,9 микрограма-час/ml). Ефектът при цяла доза вокселотор се очаква да бъде по-голям. Едновременното приложение на вокселотор с чувствителни субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. алфентанил, сиролimus и такролимус) трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба е неизбежна, помислете за понижаване на дозата на чувствителния(ите) субстрат(и) на CYP3A4.

Субстрати на CYP2B6

In vitro проучванията показват, че вокселотор действа като инхибитор и индуктор на CYP2B6 (вж. точка 5.2). Клиничната значимост понастоящем е неизвестна и се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение на вокселотор с чувствителни субстрати на CYP2B6 като бупропион и ефавиренц.

Субстрати на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19

Вокселотор е *in vitro* инхибитор на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 при максимални системни концентрации. Не се наблюдава промяна в експозициите на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) и омепразол (субстрат на CYP2C19) при здрави доброволци при субтерапевтична доза вокселотор (наблюдавана при вокселотор C_{max} 7,0 – 8,0 микрограм/ml и AUC 126,3 – 148,9 микрограм-час/ml). Ефектът при цяла доза вокселотор понастоящем е неизвестен. Препоръчва се повишено внимание, когато вокселотор се прилага едновременно с чувствителни субстрати на CYP ензими.

Медицирани от транспортери лекарствени взаимодействия

In vitro проучванията показват, че вокселотор може да действа като инхибитор на транспортерите OATP1B1, OAT3 и MATE1 (вж. точка 5.2). Затова се препоръчва повишено внимание, когато вокселотор се прилага едновременно с чувствителни субстрати на тези транспортери, особено субстрати с тесен терапевтичен индекс.

Съпътстващата употреба на вокселотор с дигоксин (субстрат на P-gp) не повлиява на дигоксин в клинично значима степен. Вокселотор не е инхибитор на експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP). Не е известно дали вокселотор засяга пероралната абсорбция на субстратите на протеина на резистентност към рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP).

Перорални контрацептиви и други стероидни средства

Не са провеждани конкретни проучвания за взаимодействията с перорални контрацептиви. Въз основа на резултатите от *in vitro* проучванията обаче не се очаква негативно въздействие на вокселотор върху ефикасността на контрацептивите.

Други проучени взаимодействия

Вокселотор не променя системната експозиция на кофеин (субстрат на CYP1A2) и метопролол (субстрат на CYP2D6).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

Не е известно дали вокселотор/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични/токсикологични данни при животни показват екскреция на вокселотор в млякото и последващо поемане от малките (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Вокселотор не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на вокселотор върху фертилитета при хора. При плъхове се наблюдават ефекти върху мотилитета и морфологията на сперматозоидите. Тези ефекти обаче не засягат репродуктивните функции (вж. точка 5.3). Не е известно значението за хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Oxbryta не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции включват главоболие (31,8%), диария (22,7%) и коремна болка (22,7%). Сериозните нежелани реакции включват главоболие (1,1%) и лекарствена свръхчувствителност (1,1%). Окончателно спиране, дължащо се на нежелана реакция, има при 2,3% от пациентите.

Промени в дозата (понижение на дозата или прекъсване на приложението), дължащи се на нежелана реакция, се извършват при 13,6% от пациентите, които получават вокселотор в основното проучване. Нежеланите реакции, налагащи промяна на дозата, включват обрив (4,5%), диария (3,4%), главоболие (2,3%), гадене (2,3%), коремна болка (1,1%) и лекарствена свръхчувствителност (1,1%).

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR): съобщава се за свързана с Oxbryta лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са дадени нежеланите лекарствени реакции, възникнали при пациенти, лекувани с вокселотор 1 500 mg в 72-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, основно проучване фаза 3 (n=88), както и нежелани реакции от постмаркетинговия опит.

Съобщените при вокселотор нежелани реакции са изброени по системо-органен клас и предпочитан термин. Във всеки системо-органен клас нежеланите реакции са дадени по категории по честота. Честотата е дефинирана като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$);

с неизвестна честота (от наличните от клиничните проучвания данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред според сериозността.

Таблица 1: Нежелани реакции

| Системо-органен клас | Нежелани реакции ^а | Категория по честота |
|--|---|----------------------|
| Нарушения на имунната система | Лекарствена свръхчувствителност | Нечести |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Много чести |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария Коремна болка ^б Гадене | Много чести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив ^в | Много чести |
| | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) | С неизвестна честота |

^а. Нежеланите реакции са степен 1 или 2 на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute, NCI) с изключение на степен 3 диария (n=1), гадене (n=1), обрив (n=1), генерализиран обрив (n=3) и свръхчувствителност (n=1).

^б. Коремна болка включва коремна болка, болка в горната част на корема и болка в долната част на корема.

^в. Обрив включва обрив, уртикария, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, пруритичен обрив и папулозен обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Стомашно-чревни (СЧ) нарушения

В основното проучване фаза 3 най-често съобщаваните СЧ нежелани реакции са диария, коремна болка и гадене, като диария и гадене показват дозозависим ефект. Мнозинството съобщавани СЧ събития са степен 1 или 2 и се поддават на контрол без необходимост от прекъсване и понижаване на дозата или спиране на лечението и отшумяват при продължаване на употребата. Стомашно-чревни нежелани реакции, водещи до понижаване на дозите, възникват при 4,5% от пациентите. Диария е най-честата нежелана реакция, съобщавана при 22,7%, и 11,0% от пациентите съответно в групите на вокселотор 1 500 mg и на плацебо. Има 1 (1,1%) съобщение за степен 3 диария. Сериозна нежелана реакция гадене, водеща до хоспитализация, възниква при 1 (1,1%) пациент в групата на вокселотор 1 500 mg.

Лекарствена свръхчувствителност

В основното проучване фаза 3 1 пациент (1,1%) получава лекарствена свръхчувствителност на Ден 40 от проучването. Наблюдаваните симптоми включват генерализиран морбилиформен обрив, уртикария, лек задух, лек оток на лицето, пирексия, главоболие и диария. Констатирано е повишение на еозинофилите. Симптомите намаляват след спиране на вокселотор и след въвеждането му отново се наблюдава повторна поява. Събитието отшумява с антихистамин и перорални кортикостероиди.

Обрив

В основното проучване фаза 3 обрив се съобщава при 14,8% и 11,0% от пациентите съответно в групите на вокселотор 1 500 mg и плацебо. Повечето събития на обрив са подобни по външен вид (съответстващи на типични макулопапулозни лекарствени обриви) и разпространение, не се свързват с екстрадермални симптоми и се овладяват клинично със или без лечение, включително перорални антихистамини или топикални кортикостероиди. Анализът експозиция-отговор не показва статистически значима връзка доза- или експозиция-отговор.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност, наблюдаван при педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години, лекувани с вокселотор в клиничните проучвания, е подобен на наблюдавания при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Има едно съобщение за предозиране в основното фаза 3 проучване, където един пациент е приел наведнъж общо 3 000 mg вокселотор. Няма нежелани реакции, свързани с това събитие.

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да бъдат приложени поддържащи мерки, според случая.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, АТС код: B06AX03

Механизъм на действие

Вокселотор е инхибитор на полимеризацията на хемоглобин S (HbS), който се свързва с HbS в стехиометрично съотношение 1:1 и показва преференциално разделяне на червените кръвни клетки (red blood cells, RBC). Като повишава афинитета на Hb към кислорода, вокселотор демонстрира дозозависимо инхибиране на полимеризацията на HbS. Вокселотор инхибира образуването на сърповидни RBC и подобрява деформируемостта на RBC.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичният ефект на лечението с вокселотор показва дозозависимо повишение на афинитета на Hb към кислорода, определено от промяна на p20 и p50 (парциалното налягане на кислорода, при което се постига кислородна сатурация на Hb 20% или 50%), което корелира линейно с експозицията на вокселотор и води до инхибиране на полимеризацията на HbS. Антиполимеризационният ефект води до понижаване на маркерите за хемолиза (индиректен билирубин) със съпътстващо понижаване на процента ретикулоцити и повишение на Hb, съответстващо на подобряване на хемолитичната анемия.

Сърдечна електрофизиология

При плазмени концентрации приблизително 2 пъти над терапевтичните концентрации вокселотор не удължава QT интервала в клинично значима степен.

Клинична ефикасност и безопасност

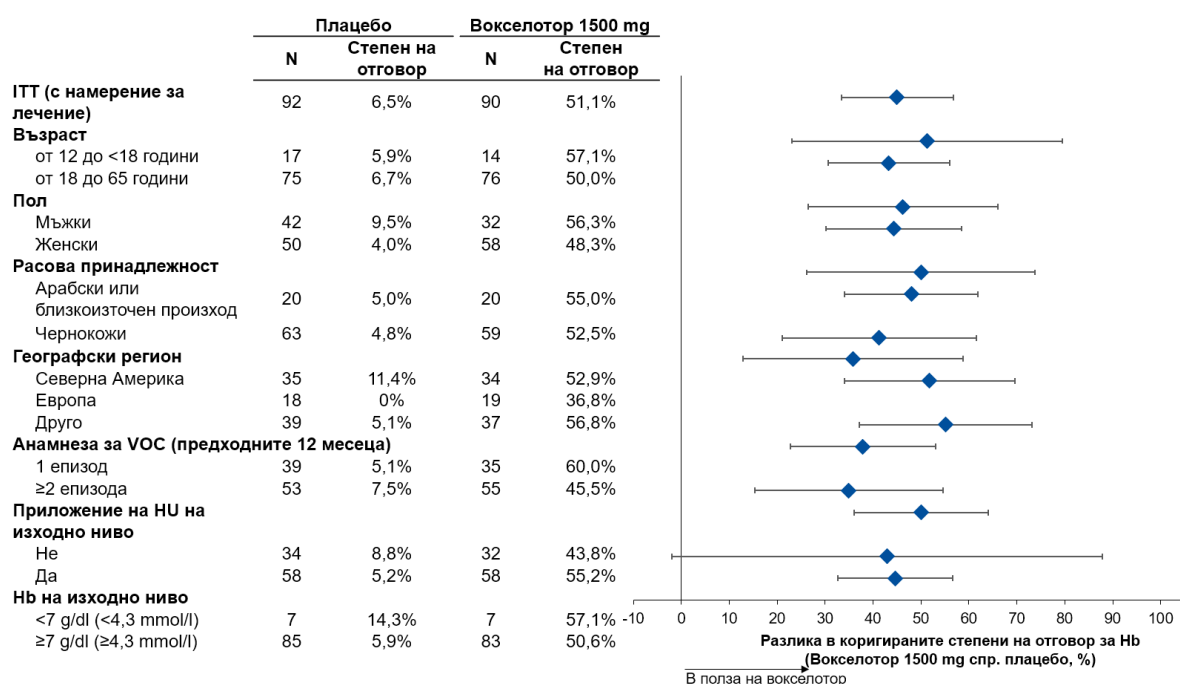
Ефикасността и безопасността на вокселотор при пациенти със СКА са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване (EudraCT2016-003370-40). В това проучване 274 пациенти са рандомизирани на перорално приложение веднъж дневно на вокселотор 1 500 mg (N=90), вокселотор 900 mg (N=92) или плацебо (N=92).

Пациентите са включени, ако имат на изходното ниво Hb $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) до $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) и от 1 до 10 събития на вазо-оклузивна криза (vaso-occlusive crisis, VOC) в рамките на 12 месеца преди включването. На подходящи за включване пациенти на установени дози хидроксикарбамид за най-малко 90 дни е позволено да продължат терапията с хидроксикарбамид през цялото проучване. Рандомизацията е стратифицирана по пациенти, които вече получават хидроксикарбамид (да, не), географски регион (Северна Америка, Европа, други) и възраст (от 12 до < 18 години, от 18 до 65 години). Сред основните критерии за изключване са пациенти, които (1) получават редовно преливане на RBC, (2) са получили преливане на RBC в рамките на 60 дни, (3) са получили еритропоетин в рамките на 28 дни от включването, (4) имат известен активен хепатит А, В или С или за които е известно, че са положителни за вируса на човешкия имунодефицит (human immunodeficiency virus, HIV), (5) имат тежка бъбречна недостатъчност, (6) имат неконтролирано чернодробно заболяване, (7) са бременни или (8) кърмят.

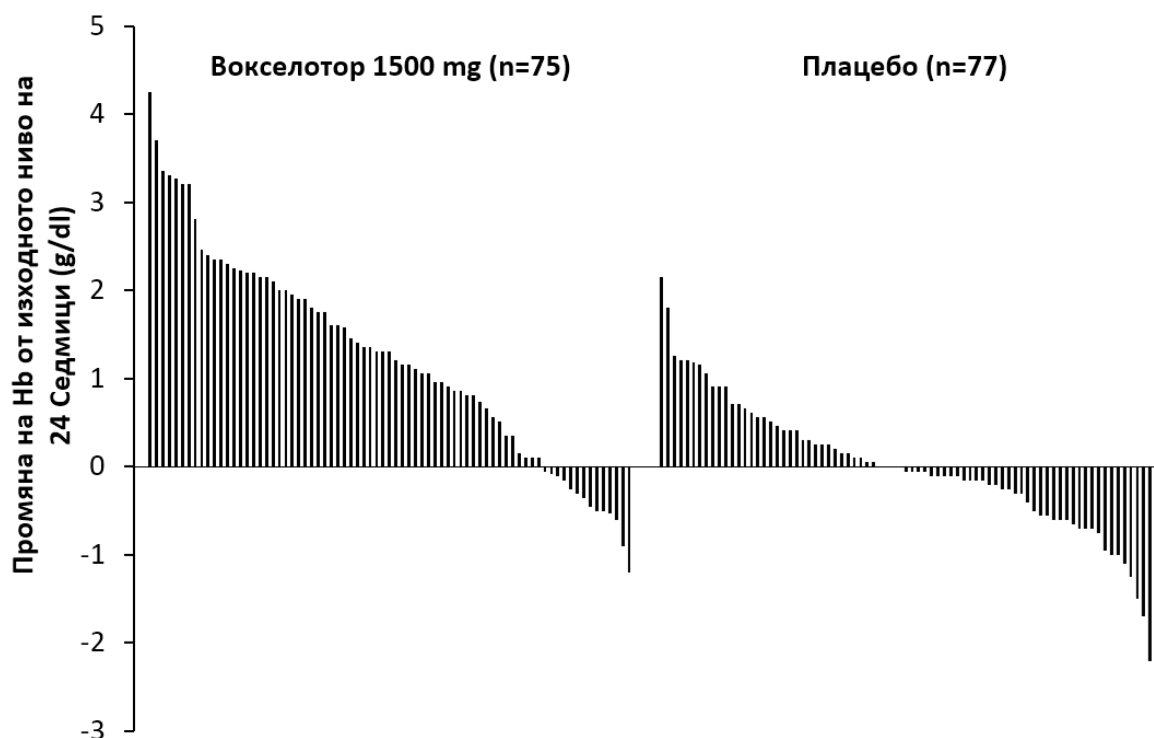
Седемдесет и пет процента от пациентите имат HbSS генотип, 15% имат HbS/ β^0 -таласемия, 4% HbS/ β^+ -таласемия, 3% HbSC и 3% други сърповидно-клетъчни варианти. Мнозинството получават терапия с хидроксикарбамид (65%). Медианата на възрастта е 24 години (диапазон: от 12 до 64 години); 46 (17%) пациенти са на възраст от 12 до < 18 години. Медианата на Hb на изходното ниво е 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 до 10,8 g/dl [3,66 до 6,70 mmol/l]). Сто и петнадесет (42%) имат 1 VOC събитие, а 159 (58%) имат от 2 до 10 събития в рамките на 12 месеца преди включването. От всичките 274 пациенти 75 (27,4%) спират преждевременно проучването. Основните причини за спирането са оттегляне на съгласието (10,2%) и нежелани реакции (8,4%).

Ефикасността се основава на следната първична крайна точка: честота на Hb-отговор, дефинирана като повишение на Hb > 1 g/dl (0,62 mmol/l) от изходното ниво до Седмица 24 при пациенти, лекувани с вокселотор 1 500 mg, спрямо плацебо. Честотата на отговор за вокселотор 1 500 mg е 51,1% (46/90) в сравнение с 6,5% (6/92) в групата на плацебо ($p < 0,001$). Не са наблюдавани подгрупи с екстремни стойности (Фигура 1). Повишението на Hb е наблюдавано от началото на Седмица 2 и се запазва до Седмица 72. Разпределението на промяната на Hb от изходното ниво за отделните пациенти, завършили 24 седмици лечение с вокселотор 1 500 mg или плацебо, е представено на Фигура 2.

Фигура 1: Хемоглобин-отговор на Седмица 24 по подгрупи (вокселотор 1 500 mg спрямо плацебо) (intent-to-treat [ITT] популация)



Фигура 2: Промяна в хемоглобина на ниво участници от изходното ниво на Седмица 24 при пациенти, които завършват 24 седмици лечение^{а,б}



^{а.} Приблизително 83% от всички рандомизирани пациенти завършват 24 седмици на лечение.

^{б.} В Международната система на единиците (International System of Units, SI) диапазонът на Hb от -3 до 5 g/dl по ординатата е равен на -1,86 mmol/l до 3,10 mmol/l въз основа на коефициент за конвертиране 0,6206.

Допълнителната оценка на ефикасността включва промяна в Hb и процентната промяна на индиректния билирубин и процента на ретикулоцити от изходното ниво до Седмица 24 и Седмица 72 (Таблица 2).

Таблица 2: Коригирана средна (SE) промяна от изходното ниво до Седмици 24 и 72 на хемоглобина и клиничните маркери за хемолиза (ITT популация)

| | Седмица 24 | | Седмица 72 | |
|------------------------------|---|---------------------------|---|---------------------------|
| | Oxbryta 1 500 mg вед нъж дневно (N=90) | Плацебо (N=92) | Oxbryta 1 500 mg вед нъж дневно (N=90) | Плацебо (N=92) |
| Хемоглобин g/dl | 1,13 (0,13) | -0,10 (0,13) | 1,02 (0,15) | 0,02 (0,15) |
| mmol/l | 0,70 (0,08) | -0,06 (0,08) | 0,63 (0,09) | 0,01 (0,09) |
| P-стойност | < 0,001 | | < 0,001 | |
| Индиректен билирубин % | -29,1 (3,5) | -2,8 (3,5) | -23,9 (4,9) | 2,7 (4,9) |
| Процент на ретикулоцити % | -18,0 (4,7) | 6,8 (4,7) | -7,6 (5,5) | 11,0 (5,5) |

SE = стандартна грешка

Общият брой и честотата (incidence rate, IR) на годишна основа на получените по време на лечението VOC са както следва: 219 събития с коригирана IR 2,4 събития/година в групата на вокселотор 1 500 mg и 293 събития с коригирана IR 2,8 събития/година в групата на плацебо.

Не е наблюдавана статистически значима разлика между групите на лечение; но проучването не е предназначено за откриване на разлика.

В основното проучване на изходното ниво са наблюдавани язви по краката: 4 в групата на вокселотор 1 500 mg, 3 в групата на плацебо. В групата на вокселотор и 4-мата пациенти с язви по краката на изходното ниво се подобряват след лечението (при 3-ма пациенти те отшумяват до Седмица 72 и 1 пациент с умерена тежест на изходното ниво се подобрява до лека степен). Един пациент получава нови язви по краката по време на лечението. За разлика от това в групата на плацебо само 1 от 3-та пациенти с язви по краката на изходното ниво има подобрение и 5 пациенти получават нови язви по краката.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вокселотор в педиатричната популация от раждането до < 6-месечна възраст при лечението на хемолитична анемия, дължаща се на СКА. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вокселотор в педиатричната популация от 6-месечна възраст до < 12-годишна възраст при лечението на хемолитична анемия, дължаща се на СКА, както и допълнителни данни от проучванията в педиатричната популация под 18-годишна възраст. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

Проучване GBT440 007

Проучване GBT440 007 е продължаващо фаза 2, многоцентрово, открито проучване с единични и многократни дози, предназначено за оценка на безопасността, поносимостта, ФК и ефикасността на вокселотор при педиатрични пациенти със СКА. Тук са представени данните за ефикасност и безопасност от завършената част с многократни дози при пациенти със СКА (HbSS или HbS/ β^0 -таласемия) на възраст от 12 до < 18 години, които получават вокселотор 900 mg или 1 500 mg в продължение на 24 седмици.

Общо 25 пациенти получават вокселотор 900 mg, а 15 пациенти получават вокселотор 1 500 mg. Медианата на възрастта в групата на 1 500 mg вокселотор е 14 години (диапазон: 12-17 години), 33% са от мъжки пол и 73% са чернокожи. Повечето пациенти в групата на 1 500 mg имат HbSS генотип (80%) и всички приемат хидроксикарбамид на изходно ниво. Тридесет и три процента (33%) нямат анамнеза за VOC в рамките на 12-те месеца преди скрининга, а 33% имат 1 или 2 VOC през 12-те месеца преди скрининга. Медианата на нивото на Hb на изходно ниво е 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Осемдесет и осем процента (88,0%) от пациентите в групата на вокселотор 900 mg и 80,0% от пациентите в групата на вокселотор 1 500 mg завършват проучването с 24 седмици на приложение. Един пациент в групата на вокселотор 1 500 mg прекъсва поради нежелана реакция (степен 1 диария).

Оценките за ефикасност включват клинични маркери за анемия (Hb) и хемолиза (процент на ретикулоцити и индиректен билирубин). В съответствие с резултатите от фаза 3 проучването при вокселотор подобрения на Hb се наблюдават още на Седмица 2 и се запазват до края на Седмица 24: медианата на промяната на Hb от изходното ниво до Седмица 20/Седмица 24 средно е 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) за групата на 1 500 mg, понижението в процента на ретикулоцити на 24 седмици е -17,4% (-35,6; -36,5), а понижението на индиректния билирубин е -42,8% (-50,5; -15,4) в групата на вокселотор 1 500 mg. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания във фаза 3 проучването.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Медианата на T_{max} на вокселотор в плазмата и в цяла кръв след перорално приложение е 2 часа. Средните пикови концентрации в цяла кръв и RBC са наблюдавани между 6 и 18 часа след перорално приложение. ФК е линейна при дози в диапазона от 100 mg до 2 800 mg. Стационарно състояние след многократно приложение се достига в рамките на 8 дни, а експозициите на вокселотор в плазмата и цяла кръв (Таблица 3) съответстват на кумулиране, прогнозирано въз основа на данните от единична доза при пациенти със СКА.

Таблица 3: Фармакокинетични параметри на вокселотор в плазма и цяла кръв (лица със СКА)

| ФК параметър | Вокселотор 1 500 mg геометрична средна стойност (%CV) |
|--|--|
| ФК в плазмата | |
| AUC _{0-24h} (микрограма·час/ml) | 278 (28,4) |
| C _{max} (микрограма/ml) | 14 (24,5) |
| Полуживот (часа) | 38,7 (30,2) |
| ФК в цяла кръв | |
| AUC _{0-24h} (микрограма·час/ml) | 3830 (33,5) |
| C _{max} (микрограма/ml) | 180 (31) |

Ефект на храната

При здрави лица приложението на единична доза от 900 mg Oxbryta с храна с високо съдържание на мазнини води до съответно повишение от 45% и 42% на C_{max} и AUC в цяла кръв в сравнение с показателите на гладно.

При клиничните проучвания лица със СКА приемат вокселотор без указания по отношение на приема на храни и имат експозиции на вокселотор в плазмата и цяла кръв подобни на тези при лица със СКА, които приемат вокселотор сутрин на гладно. Разликата е по-малко от 20% за всеки от параметрите и не се счита за клинично значима. Затова вокселотор може да се приема със или без храна.

Разпределение

Вокселотор се абсорбира в плазмата и след това се разпределя предимно в RBC поради преференциалното му свързване с Hb. Привидният обем на разпределение на вокселотор в централния компартимент и периферния компартимент при пациенти със СКА е 333 l, като в плазмата е съответно 72,3 l. Свързването с протеините *in vitro* е 99,8%. Съотношението кръв-плазма е приблизително 15:1 при пациенти със СКА.

Фармакокинетиката на вокселотор при здрави лица е различна от тази при пациентите със СКА поради различията в разделянето кръв-плазма (съотношение 32:1). Обемът на разпределение при здрави лица е приблизително 754 l.

Биотрансформация

In vitro и *in vivo* проучванията показват, че вокселотор претърпява екстензивен метаболизъм във фаза I (окисление и редукция), фаза II (глюкурониране) и комбинации от фаза I и II. Окислението на вокселотор се медуира предимно от CYP3A4, с минимално участие на CYP2C19, CYP2B6 и CYP2C9. Сулфатирането на вокселотор се медуира предимно от SULT1B1 и SULT1C4, а директното глюкурониране на вокселотор се медуира от UGT1A1 и UGT1A9. Основният плазмен метаболит е резултат от O-деалкилиране-сулфатиране и представлява 16,8% от производните на вокселотор в плазмата. На още пет метаболита се

дължат общо 23% от производните на вокселотор в плазмата, с индивидуален принос до 9%. Всички други метаболити са по-малко от 5%.

Елиминиране

Основният път на елиминиране на вокселотор е чрез метаболизъм с последваща екскреция на метаболитите в урината и фецеса. Екскрецията на непроменен вокселотор е минимална (< 1% от дозата в урината). Геометричната средна стойност (%CV) на терминалния елиминационен полуживот на вокселотор при пациенти със СКА е 38,7 часа (30,2%), като концентрациите в плазмата и цяла кръв намаляват успоредно. Привидният перорален клирънс на вокселотор е изчислен на 6,1 l/час в плазмата при пациенти със СКА.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Няма клинично значим ефект на бъбречната функция върху екскрецията на вокселотор при лица без СКА и пациенти със СКА. След единична доза от 900 mg вокселотор експозициите в цяла кръв при лица с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) са с 25% по-ниски в сравнение със здравите контроли. Плазмени концентрации на несвързаното вещество са сравними. При пациенти със СКА се наблюдава тенденция за по-висока експозиция на вокселотор при по-ниски нива на цистатин С. По-високите нива на цистатин С, обикновено наблюдавани при бъбречно увреждане, не се свързват с по-висока експозиция на вокселотор.

Вокселотор не е оценен при пациенти с ESRD, на които се налага диализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

В плазмата C_{max} е 1,2 пъти по-висока при лица с леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh), 1,5 пъти по-висока при лица с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh) и 1,4 пъти по-висока при лица с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh), а AUC_{inf} е 1,1 пъти по-висока при лица с леко чернодробно увреждане, 1,2 пъти по-висока при лица с умерено чернодробно увреждане и 1,9 пъти по-висока при лица с тежко чернодробно увреждане. В цяла кръв повишението на експозицията е подобно на това в плазмата. Не е необходима корекция на дозата при лица с леко до умерено чернодробно увреждане, но се препоръчва да се понижи дневната доза вокселотор до 1 000 mg при лица с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Очаква се стойностите на C_{max} в плазмата и цяла кръв при пациенти с тежко чернодробно увреждане след корекция на дозата да са подобни на тези при пациентите с нормална чернодробна функция, лекувани с препоръчителната доза 1 500 mg дневно. Очаква се AUC в плазмата и цяла кръв да бъде ~25% по-висока при лица с тежко чернодробно увреждане след корекция на дозата в сравнение с тази при пациенти с нормална чернодробна функция, лекувани с препоръчителната доза 1 500 mg дневно.

Ефект на пола, расовата принадлежност и телесното тегло

Не са наблюдавани клинично значими различия във фармакокинетиката на вокселотор на базата на пола, расовата принадлежност и телесното тегло (от 28 до 135 kg).

Ефект на възрастта

Не са наблюдавани клинично значими различия във фармакокинетиката на вокселотор на базата на възрастта (от 12 до 59 години).

Ефект на хематокрита

Разделянето кръв-плазма на вокселотор се повишава с повишаване на хематокрита. С повишаване на хематокрита от 30,5% при СКА пациенти (медиана при 1 500 mg дневно) до максималния хематокрит, измерен при 1 500 mg дневно (35,1%), разделянето кръв-плазма се повишава от 14,8 до 16,4 (11% повишение).

Пациенти с HbSC генотип

AUC и C_{\max} на вокселотор в цяла кръв в стационарно състояние са 50% и 45% по-високи при пациенти с HbSC генотип (n=11) в сравнение с пациенти с HbSS генотип (n=220), а AUC и C_{\max} на вокселотор в плазмата в стационарно състояние са 23% и 15% по-високи при пациенти с HbSC генотип в сравнение с пациенти с HbSS генотип.

In vitro лекарствени взаимодействия

CYP ензими: *In vitro* вокселотор е инхибитор и индуктор на CYP2B6 и инхибитор на CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Клиничната значимост понастоящем е неизвестна (вж. точка 4.5).

UGT ензими: *In vitro* данните показват, че вокселотор не е инхибитор на UGT1A1, UGT1A9 и UGT2B7 при максимална системна концентрация. Поради проблеми с разтворимостта не е било възможно да се изследват концентрации до максималните интестинални концентрации за UGT1A1. Не е наблюдавано инхибиране на UGT1A1 до 100 микромола (най-високата изследвана концентрация).

Медицирани от транспортери взаимодействия: Вокселотор не е инхибитор на P-гр, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K или BSEP. Вокселотор действа като инхибитор на транспортерите OATP1B1, OAT3 и MATE1 (вж. точка 4.5). Вокселотор не е субстрат на P-гр, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 или BSEP.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Токсичност при многократно прилагане

Основната находка, асоциирана с приложението на многократни дози вокселотор, е компенсаторна еритропоеза, проявена като повишена маса на червените кръвни клетки (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET), микроскопски корелирана с хиперцелуларен костен мозък и червена пулпа на слезката, и повишено тегло на далака при плъхове, мишки и дългоопашати макаци. При маймуните ранните стадии на този ефект се наблюдават при дозови нива, сравними с клиничната експозиция ($\sim 0,6$ пъти клиничната експозиция въз основа на стойностите за C_{\max} в плазмата). Вокселотор причинява също СЧ непоносимост, приписвана на локално дразнене. Други находки, приписвани на вокселотор, включват индуциране на CYP изоензимите в черния дроб при мишки и плъхове, изменен зависим от Т-клетките антигенен отговор при гризачи и маймуни и удължаване на коригирания QT (QTc) интервал при маймуни. След имунизация с хемоцианин от морски охлюв *Megathura crenulata* (keyhole limpet hemocyanin, KLH) вокселотор причинява значително понижени титри на IgG (плъхове, маймуни) и IgM (маймуни), забавен пик на антияло-отговора (маймуни) и промени в относителното разпределение на лимфоцитите (плъхове). Тези ефекти се наблюдават при експозиция $\sim 0,6$ пъти очакваната клинична експозиция при маймуни и $\sim 4,0$ пъти при плъхове, въз основа на стойността на C_{\max} в плазмата. Третиране с вокселотор при експозиция $\sim 2,5$ пъти очакваната клинична експозиция довежда до удължаване на QT и QTc интервалите при маймуни.

Репродукция и развитие

Третирането на плъхове с вокселотор при експозиция ~ 4 пъти очакваната клинична експозиция причинява намален мотилитет на сперматозоидите и повишен процент сперматозоиди с аномалии, а така също и увеличено тегло на тестисите и простатата и намалено тегло на семенните мехурчета. Тези ефекти обаче не засягат репродуктивната способност. Вокселотор не е тератогенен при плъхове и зайци при нива на експозиция, причиняващи токсичност за майката (2,8 пъти очакваната клинична експозиция въз основа на AUC в кръвта при плъхове и 0,3 пъти при зайци). Вокселотор се екскретира в млякото на плъхове с лактация. Експозицията

в млякото е до 0,4 пъти плазмената експозиция при майката, което води до последваща плазмена експозиция при малките. В проучване за токсичност за пре- и постнаталното развитие нежелани ефекти при потомството, проявяващи се като понижен индекс на жизнеспособност и трайно понижено тегло на малките, се наблюдават при прогнозираната експозиция ~2,6 пъти очакваната експозиция при хора.

Оценка на риска за околната среда

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че вокселотор не е биоакumulативен и токсичен за околната среда, но има потенциала да бъде устойчив в седименти (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Натриев лаурилсулфат (E487)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмова обвивка на таблетката

Поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Полиетиленгликол (E1521)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова защитена от деца капачка и индукционно запечатване с алуминиево фолио. Бутилката съдържа също контейнер със сушител силикагел и полиестерна спирала.

Опаковка по 90 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт може да е устойчив в околната среда (вж. точка 5.3).

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1622/001

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

Дата на първо разрешаване: 14.02.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

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

Global Blood Therapeutics Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX Amsterdam
Нидерландия

или

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Охбрута 500 mg филмирани таблетки
вокселотор

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg вокселотор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1622/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Oxbryta 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Охбрута 500 mg филмирани таблетки
вокселотор

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg вокселотор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да не се поглъща сушителят.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1622/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор върху картонената опаковка

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Oxbryta 500 mg филмирани таблетки вокселотор (voxelotor)

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

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Oxbryta и за какво се използва

Какво представлява Oxbryta и как действа

Oxbryta съдържа активното вещество вокселотор. Вокселотор въздейства върху белтък в червените кръвни клетки, наречен хемоглобин, като му помага да поеме кислорода, който червените кръвни клетки да могат да разнесат в цялото тяло.

Пациентите със заболяване, наречено сърповидно-клетъчна анемия, имат видоизменена форма на хемоглобина, наречена „сърповиден хемоглобин“, който е различен от нормалния хемоглобин. Когато сърповидният хемоглобин отдава кислород на тъканите, той се слепва и образува дълги пръчици, като кара червените кръвни клетки да се променят във формата на полумесец, което ги прави твърди и сърповидни. Сърповидните червени кръвни клетки не могат да доставят кислород така добре, както нормалните червени кръвни клетки, и също така се разграждат по-бързо, което води до понижени нива на червените кръвни клетки (хемолитична анемия). Подобрявайки начина, по който видоизмененият хемоглобин задържа кислорода, Oxbryta подобрява функцията на червените кръвни клетки и удължава техния живот.

За какво се използва Oxbryta

Oxbryta, самостоятелно или заедно с хидроксикарбамид (известен също като хидроксиурея), се използва за лечение на **хемолитична анемия** при възрастни и деца от 12 години нагоре със **сърповидно-клетъчна анемия**.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Oxbryta

Не приемайте Oxbryta

- ако сте алергични към вокселотор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Oxbryta, ако имате:

- тежки бъбречни проблеми
- тежки чернодробни проблеми. Вашият лекар може да реши да коригира дозата Oxbryta.

Ако получите някакви симптоми на алергични реакции, спрете приема на Oxbryta и говорете с Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ. Симптомите са например обрив, включително копривна треска (уртикария), задух и отичане на лицето.

Съобщава се за сериозна кожна реакция, като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), свързана с лечението с Oxbryta. Спрете употребата на Oxbryta и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тази сериозна кожна реакция, описани в точка 4.

Ако получавате кръвопреливане, говорете с Вашия лекар за възможните трудности при тълкуването на някои кръвни изследвания, когато се приема това лекарство.

Деца под 12 години

Това лекарство не се препоръчва за деца под 12 години поради липсата на данни за тази възрастова група.

Други лекарства и Oxbryta

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

Някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа Oxbryta, или да увеличат вероятността от нежелани реакции. По-специално кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин (използван за лечение на бактериални инфекции)
- фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин (използвани за лечение на епилепсия и други заболявания)
- сиролимус, такролимус (използвани за предотвратяване на отхвърляне на орган след трансплантация)
- жълт кантарион (билково лекарство за лечение на депресия)
- алфентанил (болкоуспокояващо, използвано при операция с упойка)

Кажете на Вашия лекар, че приемате Oxbryta, ако Ви предстои медицинска процедура или хирургична операция.

Бременност и кърмене

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

- **Бременност**
Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да прекратите приема на Oxbryta по време на бременност.
- **Кърмене**
Не кърмете, докато приемате Oxbryta, тъй като не е известно дали вокселотор преминава в кърмата и би могъл да засегне бебето.

Шофиране и работа с машини

Oxbryta не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Oxbryta съдържа натрий

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

3. Как да приемате Oxbryta

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

Препоръчителната доза за възрастни и деца от 12 години нагоре е:

Три таблетки от 500 mg, приемани веднъж дневно през устата.

Поглъщайте таблетките цели с чаша вода със или без храна. Не разрязвайте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетките, тъй като имат неприятен вкус.

Ако сте приели повече от необходимата доза Oxbryta

Незабавно се обадете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Oxbryta

Продължете с обичайната си схема на прилагане на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Oxbryta

Не спирайте да приемате това лекарство без да Ви е посъветвал Вашият лекар. Важно е да приемате Oxbryta всеки ден.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

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

Спрете да приемате Oxbryta и уведомете Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- **алергични реакции**
Симптомите са например обрив, включително копривна треска (уртикария), задух и отичане на лицето.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Широко разпространен обрив, висока телесна температура и уголемени лимфни възли (синдром на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или синдром на лекарствена свръхчувствителност).

Други нежелани реакции може да възникнат със следната честота:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- диария
- коремна болка
- гадене
- обрив

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Oxbryta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Oxbryta

- Активно вещество: вокселотор. Една таблетка съдържа 500 mg вокселотор.
- Други съставки:
 - микрокристална целулоза (E460)
 - кроскармелоза натрий (E468)
 - натриев лаурилсулфат (E487)

- силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
- магнезиев стеарат (E470b)
- поливинилов алкохол (E1203)
- титанов диоксид (E171)
- полиетиленгликол (E1521)
- талк (E553b)
- железен оксид, жълт (E172)

Как изглежда Oxbryta и какво съдържа опаковката

Светложълти до жълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „GBT 500“ от едната страна. Размери на таблетката: приблизително 18 mm × 10 mm.

Oxbryta е опакован в пластмасова бутилка със защитена от деца капачка. Всяка бутилка съдържа 90 филмирани таблетки. Бутилката съдържа също спирала и контейнер със сушител силикагел, за да може лекарството да се запази сухо. Бутилката се предоставя в картонена опаковка.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Global Blood Therapeutics Netherlands B.V.
Strawinskyalaan 3051
1077ZX Amsterdam
Нидерландия

или

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката MM /ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за вокселотор, научните заключения на CHMP са, както следва:

Въз основа на преглед от PRAC на данните за безопасност и ефикасност PRAC счита, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт, съдържащ вокселотор, остава непроменено, но препоръчва условията на разрешението(ята) за употреба да бъдат променени, както следва:

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението за употреба

С оглед на наличните данни за *лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, по-конкретно 3 спонтанни съобщения, включително близка времева връзка, отзвучаване при спиране на приема и/или повторна поява при възобновяване на приема, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между вокселотор и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи вокселотор, следва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за вокселотор CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) вокселотор, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.