

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

Oxbryta 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje voxelotorum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá až žlutá, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta o rozměrech přibližně 18 mm x 10 mm s vyraženým nápisem “GBT 500“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Oxbryta je indikován k léčbě hemolytické anémie způsobené srpkovitou anémií (*sickle cell disease*, SCD) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších jako monoterapie nebo v kombinaci s hydroxykarbamidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou SCD.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Oxbryta je 1 500 mg (tři 500mg potahované tablety) užívaných perorálně jednou denně.

Pokud dojde k vynechání dávky, má se v léčbě pokračovat v den po vynechání dávky.

Pediatrická populace

Doporučená dávka přípravku Oxbryta u pacientů ve věku od 12 let do < 18 let je stejná jako u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Oxbryta u pediatrických pacientů ve věku do 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávky nedoporučuje. Přípravek Oxbryta nebyl hodnocen u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*end stage renal disease*, ESRD) vyžadujícím dialýzu (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávky přípravku Oxbryta nedoporučuje. Doporučená dávka voxelotoru u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) je 1 000 mg (dvě 500mg potahované tablety) užívaných jednou denně (viz bod 4.4).

Způsob podání

Potahované tablety přípravku Oxbryta se mají polykat celé a zapít vodou. Přípravek Oxbryta lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety se kvůli nepříjemné chuti nemají krájet, drtit nebo žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

V klinických studiích byly závažné hypersenzitivní reakce pozorovány u < 1 % pacientů léčených voxelotorem. Klinické projevy mohou zahrnovat generalizovanou vyrážku, urtikárii, slabou dušnost, slabý otok obličeje a eozinofilii (viz bod 4.8).

Pokud nastanou hypersenzitivní reakce, léčba voxelotorem se musí ukončit a musí se podávat vhodná léčba. Podávání voxelotoru se nesmí znovu zahájit u pacientů, kteří tyto příznaky měli při předchozím používání.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

V souvislosti s přípravkem Oxbryta byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), také známá jako multiorgánová hypersenzitivita, která může být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

Při předepisování je třeba pacienty informovat o známkách a příznacích a pečlivě sledovat z hlediska možných kožních reakcí. Pokud se u pacienta vyskytnou známky a příznaky ukazující na tyto reakce, přípravek Oxbryta je nutné okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání přípravku Oxbryta rozvinula závažná reakce, jako je DRESS, léčba přípravkem Oxbryta nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

Interference s laboratorními testy

Podávání přípravku Oxbryta může interferovat se stanovením podtypů (HbA, HbS a HbF) hemoglobinu (Hb) vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Pokud je vyžadována přesná kvantifikace podtypů Hb, je zapotřebí provést chromatografické stanovení v době, kdy pacient nebyl léčen přípravkem Oxbryta po dobu bezprostředně předcházejících 10 dnů.

Porucha funkce ledvin

U subjektů bez SCD s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice voxelotoru (viz bod 5.2). Úprava dávky se nedoporučuje. U pacientů s SCD a ESRD vyžadujícím dialýzu nebyla bezpečnost voxelotoru hodnocena.

Porucha funkce jater

Údaje o bezpečnosti voxelotoru u pacientů s SCD a různými stupni poruchy funkce jater jsou omezené. Na základě farmakokinetických údajů u subjektů bez SCD bylo zjištěno, že těžká porucha funkce jater zvyšuje expozice voxelotoru (viz bod 5.2). Dávku voxelotoru u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) je nutné upravit (viz bod 4.2).

Souběžně podávané silné induktory CYP3A4

Je zapotřebí se vyvarovat souběžného používání silných induktorů CYP3A4 s přípravkem Oxbrya kvůli riziku snížené účinnosti voxelotoru (viz bod 4.5).

Genotypy SCD

Většina pacientů (90,5 %) v pilotní studii fáze 3 měla SCD genotyp HbSS (75,2 %) nebo HbS/ β^0 -talasémii (15,3 %). Proto jsou údaje o bezpečnosti a účinnosti u jiných SCD genotypů omezené.

Starší pacienti

Klinické studie voxelotoru nezahrnovaly pacienty ve věku > 65 let.

Kombinovaná terapie s hydroxykarbamidem

Pokud je přípravek Oxbrya podáván v kombinaci s hydroxykarbamidem, je zapotřebí prostudovat Souhrn údajů o přípravku u hydroxykarbamidu.

Imunosupresivní účinky

Voxelotor snižoval humorální imunitní odpověď na antigeny jak u potkanů, tak u opic. Nelze vyloučit klinickou relevanci u pacientů s již narušenou imunitou nebo u pacientů léčených imunosupresivy.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 1 500 mg (denní dávka), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na voxelotor

Silné induktory CYP3A4

Souběžné podávání silných induktorů CYP3A4 může snižovat expozice voxelotoru a může způsobit sníženou účinnost.

Je nutné se vyhnout souběžnému podávání voxelotoru se silnými induktory CYP3A4 (tj. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a extrakt třezalky tečkované).

Jiné studované interakce

Itrakonazol (silný inhibitor CYP3A4), omeprazol (přípravek omezující tvorbu žaludeční kyseliny) a hydroxykarbamid neměly žádný účinek na farmakokinetiku voxelotoru.

Účinek voxelotoru na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A4

Voxelotor zvyšoval systémovou expozici midazolamu (citlivý substrát CYP3A4). Pozorované zvýšení expozice midazolamu, substrátu CYP3A4, bylo 1,6násobné u zdravých subjektů při nižší než

terapeutické dávce voxelotoru (pozorovaná C_{max} 7,0–8,0 mikrogramu/ml a AUC 126,3–148,9 mikrogramu·h/ml). Očekává se, že účinek voxelotoru na úrovni plné dávky bude větší. Je zapotřebí se vyvarovat souběžného podávání voxelotoru s citlivými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (tj. alfentanil, sirolimus a takrolimus). Pokud bude souběžné použití nevyhnutelné, je třeba zvážit snížení dávky citlivého (citlivých) substrátu(ů) CYP3A4.

Substráty CYP2B6

Studie *in vitro* naznačily, že voxelotor působí jako inhibitor a induktor CYP2B6 (viz bod 5.2). Klinická relevance není v současnosti známa a při souběžném podávání voxelotoru s citlivými substráty CYP2B6, jako je bupropion a efavirenz, se doporučuje postupovat s opatrností.

Substráty CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19

Voxelotor je *in vitro* inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 při maximálních systémových koncentracích. U zdravých dobrovolníků při nižší než terapeutické dávce voxelotoru (pozorovaná C_{max} 7,0–8,0 mikrogramu/ml a AUC 126,3–148,9 mikrogramu·h/ml) nebyla zjištěna změna v expozicích S-warfarinu (substrát CYP2C9) a omeprazolu (substrát CYP2C19). Účinek voxelotoru na úrovni plné dávky v současnosti není znám. Při souběžném podávání voxelotoru s citlivými substráty CYP enzymů se doporučuje postupovat s opatrností.

Lékové interakce zprostředkované transportéry

Studie *in vitro* naznačily, že voxelotor může působit jako inhibitor transportérů OATP1B1, OAT3 a MATE1 (viz bod 5.2). Proto se při souběžném podávání voxelotoru s citlivými substráty těchto transportérů doporučuje postupovat s opatrností, zvláště u substrátů s úzkým terapeutickým indexem.

Souběžné používání voxelotoru s digoxinem (substrát P-gp) nezměnilo digoxin v klinicky relevantním rozsahu. Voxelotor není inhibitorem exportní pumpy pro žlučové kyseliny (*bile salt export pump*, BSEP). Není známo, zda voxelotor ovlivňuje perorální absorpci substrátů proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Perorální antikoncepční přípravky a jiné steroidní látky

Specifické interakční studie s perorálními antikoncepčními přípravky nebyly prováděny. Ovšem na základě výsledků studií *in vitro* se neočekává negativní dopad voxelotoru na účinnost antikoncepce.

Jiné studované interakce

Voxelotor neměnil systémovou expozici kofeinu (substrát CYP1A2) a metoprololu (substrát CYP2D6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání voxelotoru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Jakožto preventivní opatření se upřednostňuje nepoužívat přípravek Oxbryta během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se voxelotor/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování voxelotoru do mléka a následný příjem u mláďat (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Voxelotor nemá být podáván v období kojení.

Fertilita

Údaje o účincích voxelotoru na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. U potkanů byly pozorovány účinky na motilitu a morfologii spermií. Tyto účinky však neovlivňovaly reprodukční výkonnost (viz bod 5.3). Relevance pro člověka není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Oxbryta má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bolest hlavy (31,8 %), průjem (22,7 %) a bolest břicha (22,7 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnují bolest hlavy (1,1 %) a hypersenzitivitu na lék (1,1 %). V důsledku nežádoucího účinku bylo nutno přípravek trvale vysadit u 2,3 % pacientů.

Úpravy dávek (snížení dávky nebo přerušování dávky) kvůli nežádoucímu účinku proběhly u 13,6 % pacientů, kterým byl voxelotor podán v pilotní studii. Nežádoucí účinky, které si vyžádaly úpravu dávky, zahrnovaly vyrážku (4,5 %), průjem (3,4 %), bolest hlavy (2,3 %), nauzeu (2,3 %), bolest břicha (1,1 %) a hypersenzitivitu na lék (1,1 %).

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR): v souvislosti s léčbou přípravkem Oxbryta byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí seznam nežádoucích účinků léku, které se objevily u pacientů léčených voxelotorem 1 500 mg během 72týdenní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované pilotní studie fáze 3 (n = 88), a také nežádoucí účinky z poregistračních zkušeností.

Nežádoucí účinky hlášené u voxelotoru jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle kategorií frekvence výskytu. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány jako 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 ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky ^a	Kategorie frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita na lék	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem Bolest břicha ^b Nauzea	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ^c	Velmi časté
	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	Není známo

^a. Nežádoucí účinky byly stupně 1 nebo 2 podle NCI s výjimkou stupně 3 u průjmu (n = 1), nauzey (n = 1), vyrážky (n = 1), generalizované vyrážky (n = 3) a hypersenzitivity (n = 1).

^b. Bolest břicha zahrnuje bolest v krajině břišní, bolest v horní části břicha a bolest v dolní části břicha.

^c. Vyrážka zahrnuje vyrážku, urtikárii, generalizovanou vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulózní vyrážku, pruritickou vyrážku a papulózní vyrážku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální (GI) poruchy

V pivotní studii fáze 3 byly nejčastěji hlášenými GI nežádoucími účinky průjem, bolest břicha a nauzea, přičemž u průjmu a nauzey byl prokázán účinek závisející na dávce. Většina hlášených GI příhod byla stupně 1 nebo 2 a byla zvládnutelná bez nutnosti přerušení dávky, snížení či ukončení léčby a při dalším užívání odezněla. Gastrointestinální nežádoucí účinky vedoucí ke snížením dávky se vyskytly u 4,5 % pacientů. Průjem byl nejčastějším nežádoucím účinkem a byl hlášen 22,7 % a 11,0 % pacientů ve skupinách s voxelotorem 1 500 mg, respektive placebem. Byl hlášen 1 případ (1,1 %) průjmu stupně 3. Závažný nežádoucí účinek nauzey vedoucí k hospitalizaci se vyskytl u 1 (1,1 %) pacienta ve skupině užívající voxelotor 1 500 mg.

Hypersenzitivita na lék

V pivotní studii fáze 3 se u 1 pacienta (1,1 %) vyskytla hypersenzitivita na lék ve 40. dni studie. Pozorované příznaky zahrnovaly morbilliformní generalizovanou vyrážku, urtikárii, slabou dušnost, slabý otok obličej, pyrexii, bolest hlavy a průjem. Byl zaznamenán zvýšený počet eozinofilů. Příznaky zeslably po vysazení voxelotoru a po opětovném nasazení voxelotoru došlo k recidivě. Tento stav odezněl po nasazení antihistaminik a perorálních kortikosteroidů.

Vyrážka

V pivotní studii fáze 3 byla vyrážka hlášena u 14,8 % a 11,0 % pacientů ve skupinách s voxelotorem 1 500 mg, respektive placebem. Ve většině případů měla vyrážka podobný vzhled (ve shodě s typickými makulopapulózními polékovými erupcemi) a distribuci, nebyla spojena s extradermálními příznaky a byla klinicky zvládnutelná léčbou zahrnující podání perorálních antihistaminik nebo lokálních kortikosteroidů, nebo bez ní. Analýza odpovědi na expozici neodhalila statistický významný vztah mezi odpovědí a dávkou nebo expozicí.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů ve věku od 12 do < 18 let léčených voxelotorem v klinických studiích byl podobný profilu u dospělých pacientů.

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 pivotní studii fáze 3 byl hlášen jeden případ předávkování, kdy pacient užil celkem 3 000 mg voxelotoru najednou. S touto příhodou nebyly spojeny žádné nežádoucí účinky.

V případě předávkování je nutné pacienta léčit symptomaticky a zavést podpůrná opatření podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné hematologické přípravky, ATC kód: B06AX03

Mechanismus účinku

Voxelotor je inhibitor polymerizace hemoglobinu S (HbS), který se váže na HbS ve stechiometrickém poměru 1:1 a vykazuje preferenční distribuci do červených krvinek (*red blood cells*, RBC). Zvýšením afinity Hb ke kyslíku voxelotor vykazuje inhibici polymerizace HbS v závislosti na dávce. Voxelotor inhibuje tvorbu srpkovitých RBC a zlepšuje deformovatelnost RBC.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický účinek léčby voxelotorem prokázal zvýšení afinity Hb ke kyslíku v závislosti na dávce, určené změnou p20 a p50 (parciální tlak kyslíku, při němž je dosaženo 20% nebo 50% saturace Hb kyslíkem), které vykazovalo lineární korelaci s expozicí voxelotoru vedoucí k inhibici polymerizace HbS. Dopad antipolymerizačního účinku má za následek snížení míry hemolýzy (nepřímý bilirubin) se současným poklesem procentuální hodnoty retikulocytů a zvýšením Hb, což odpovídá zlepšení hemolytické anémie.

Srdeční elektrofyziologie

Při plazmatických koncentracích přibližně 2násobně vyšších, než jsou terapeutické koncentrace, voxelotor neprodlužuje QT interval v klinicky relevantním rozsahu.

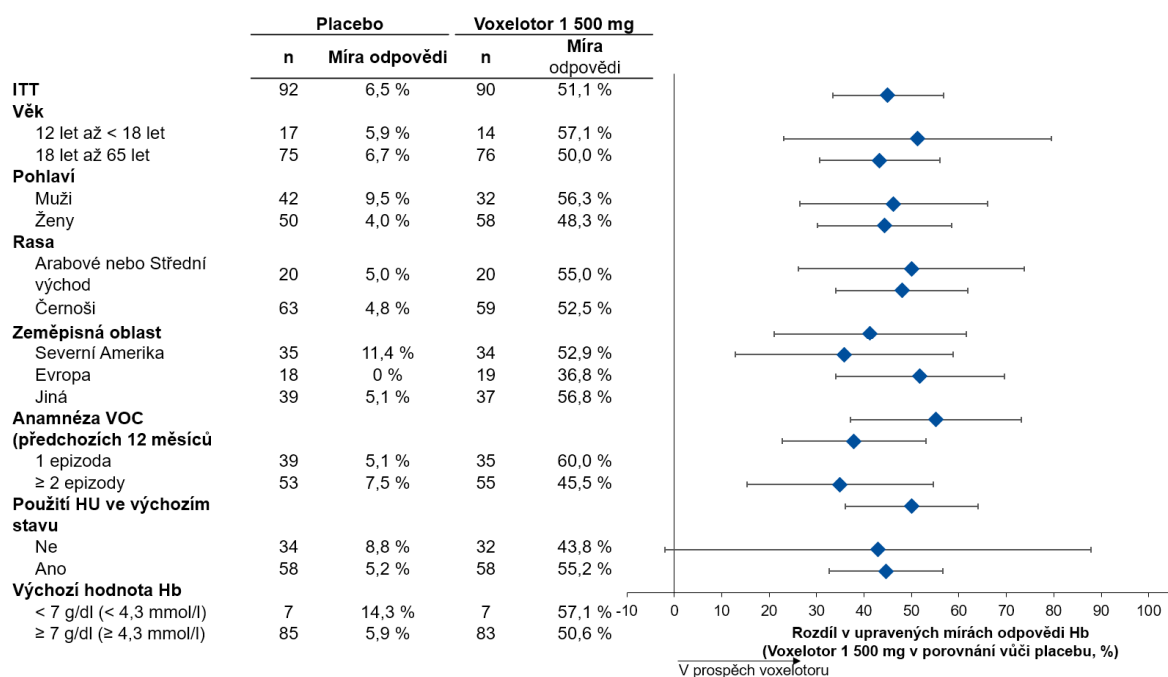
Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost voxelotoru u pacientů s SCD byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii (EudraCT2016-003370-40). V této studii bylo randomizováno 274 pacientů k dennímu perorálnímu podávání voxelotoru 1 500 mg (n = 90), voxelotoru 900 mg (n = 92) nebo placebo (n = 92). Do studie byli zařazeni pacienti s výchozí hodnotou Hb $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) až $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) a 1 až 10 příhodami vazoocluzivní krize (*vaso-occlusive crisis*, VOC) během 12 měsíců před zařazením. Jinak způsobilí pacienti, kteří užívali stabilní dávky hydroxykarbamidu po dobu nejméně 90 dnů, mohli pokračovat v léčbě hydroxykarbamidem po celou dobu studie. Randomizace byla stratifikována podle toho, zda byl již pacientům podáván hydroxykarbamid (ano, ne), zeměpisné oblasti (Severní Amerika, Evropa, jiné) a věku (12 až <18 let, 18 až 65 let). Klíčová vřazovací kritéria zahrnovala pacienty, (1) kterým byly pravidelně podávány transfúze RBC, (2) kterým byly podávány transfúze RBC v průběhu 60 dnů, (3) kterým byl podáván erythropoetin během 28 dnů od zařazení do studie, (4) kterým byla diagnostikována aktivní hepatitida A, B nebo C nebo byli pozitivní na virus lidské imunodeficiency (HIV), (5) s těžkou poruchou funkce ledvin, (6) s nekontrolovaným jaterním onemocněním, (7) těhotné pacientky, nebo (8) kojící pacientky.

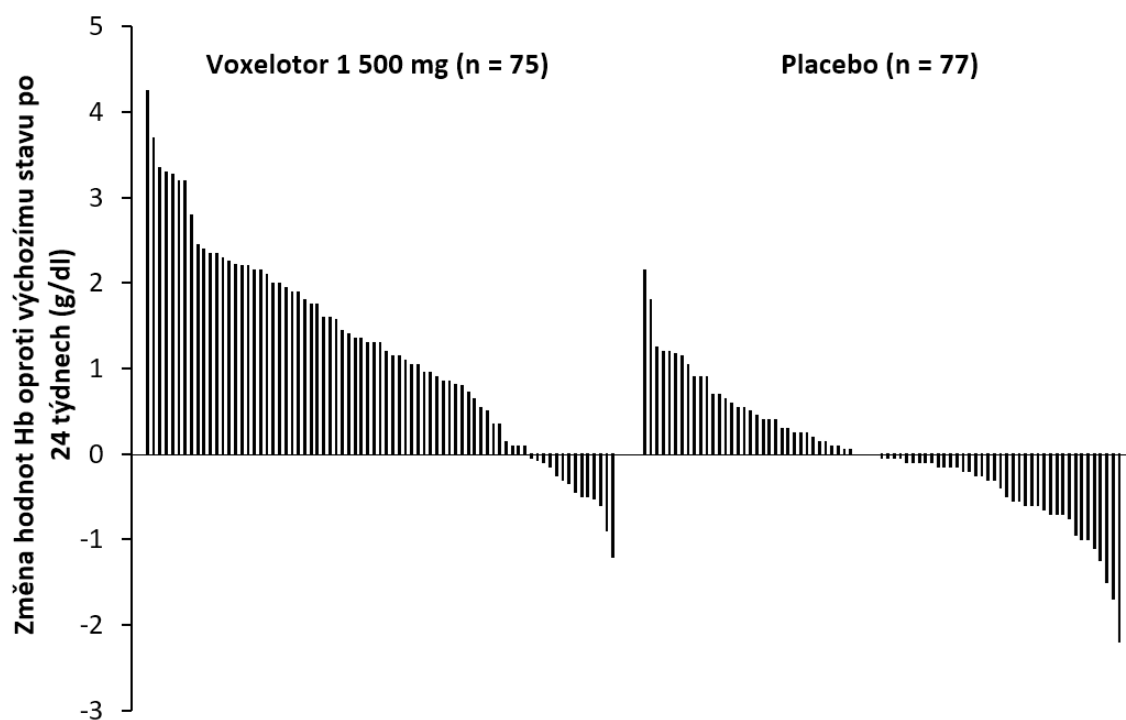
Sedmdesát pět procent pacientů mělo genotyp HbSS, 15 % mělo HbS/ β^0 -talasémii, 4 % HbS/ β^+ -talasémii, 3 % HbSC a 3 % jiné varianty srpkovitých buněk. Většina absolvovala léčbu hydroxykarbamidem (65 %). Medián věku byl 24 let (rozmezí: 12 až 64 let), 46 (17 %) pacientů bylo ve věku 12 až < 18 let. Medián výchozího Hb byl 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 až 10,8 g/dl [3,66 až 6,70 mmol/l]). Sto patnáct pacientů (42 %) mělo 1 příhodu VOC a 159 (58 %) mělo 2 až 10 příhod během 12 měsíců před zařazením do studie. 75 (27,4 %) z 274 pacientů studii předčasně ukončilo. Hlavními důvody pro ukončení bylo odvolání souhlasu (10,2 %) a nežádoucí příhody (8,4 %).

Účinnost byla založena na následujícím primárním cílovém parametru: Míra odpovědi Hb definovaná jako zvýšení Hb o > 1 g/dl (0,62 mmol/l) od výchozího stavu do 24. týdne u pacientů léčených voxelotorem 1 500 mg v porovnání s placebem. Míra odpovědi na léčbu voxelotorem 1500 mg byla 51,1 % (46/90) ve srovnání s 6,5 % (6/92) ve skupině léčené placebem ($p < 0,001$). Nebyly pozorovány žádné podskupiny odlehlých hodnot (obrázek 1). Zvýšení Hb bylo pozorováno na počátku 2. týdne a udrželo se až do 72. týdne. Distribuce změn Hb oproti výchozí hodnotě u jednotlivých pacientů, kteří dokončili 24 týdnů léčby voxelotorem 1 500 mg nebo placebem, je znázorněna na obrázku 2.

Obrázek 1: Odpověď hemoglobinu ve 24. týdnu podle podskupin (voxelotor 1 500 mg v porovnání s placebem) (populace podle léčebného záměru [ITT])



Obrázek 2: Změna hemoglobinu na úrovni subjektu oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu u pacientů, kteří dokončili 24 týdnů léčby^{a,b}



a. Přibližně 83 % všech randomizovaných pacientů dokončilo 24 týdnů léčby.

b. V mezinárodní soustavě jednotek (SI) se podle převodního koeficientu 0,6206 rozsah Hb od -3 do 5 g/dl na ose Y rovná -1,86 mmol/l až 3,10 mmol/l.

Dodatečné hodnocení účinnosti zahrnovalo změnu Hb a procentuální změnu nepřímého bilirubinu a procentuálního počtu retikulocytů od výchozí hodnoty do 24. týdne a 72. týdne (tabulka 2).

Tabulka 2: Upravená průměrná (SE) změna hodnot hemoglobinu a klinických parametrů hemolýzy od výchozího stavu do 24. týdne a 72. týdne (populace ITT)

	24. týden		72. týden	
	Oxbryta 1 500 mg QD (n = 90)	Placebo (n = 92)	Oxbryta 1 500 mg QD (n = 90)	Placebo (n = 92)
Hemoglobin 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)
Hodnota p	< 0,001		< 0,001	
Nepřímý bilirubin %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Procentuální počet retikulocytů %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = směrodatná chyba

Celkový počet a roční míra incidence (IR) VOC při léčbě byly následující: 219 příhod s upravenou IR 2,4 příhody/rok ve skupině léčené voxelotorem 1 500 mg a 293 příhod s upravenou IR 2,8 příhody/rok ve skupině s placebem. Nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl mezi léčebnými skupinami, avšak studie nebyla navržena k detekci rozdílu.

V pivotní studii byly ve výchozím stavu pozorovány bércové vředy: 4 ve skupině voxelotoru 1500 mg, 3 ve skupině s placebem. Ve skupině léčené voxelotorem se po léčbě stav všech 4 pacientů s bércovými vředy oproti výchozímu stavu zlepšil (3 pacienti se uzdravili do 72. týdne a u 1 pacienta se středně závažným stavem na počátku léčby se stav zlepšil na mírný). U jednoho pacienta se během léčby objevily nové bércové vředy. Naproti tomu ve skupině s placebem došlo ke zlepšení pouze u 1 ze 3 pacientů s bércovými vředy a u 5 pacientů se objevily nové bércové vředy.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s voxelotorem u všech podskupin pediatrické populace ve věku od narození do < 6 měsíců při léčbě hemolytické anémie způsobené SCD. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s voxelotorem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace ve věku od 6 měsíců do < 12 měsíců při léčbě hemolytické anémie způsobené SCD, jakož i další údaje ze studií u pediatrické populace mladší 18 let. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Studie GBT440 007

Studie GBT440 007 je probíhající multicentrická otevřená studie fáze 2 s jednou a více dávkami, navržena k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti, farmakokinetiky (FK) a účinnosti voxelotoru u pediatrických pacientů s SCD. Jsou zde uvedeny údaje o bezpečnosti a účinnosti z dokončené části s více dávkami u pacientů s SCD (HbSS nebo HbS β^0 -talasémií) ve věku od 12 do < 18 let, kterým byl podáván voxelotor 900 mg nebo 1 500 mg po dobu 24 týdnů.

Voxelotor 900 mg dostalo celkem 25 pacientů a 15 pacientům byl podán voxelotor 1 500 mg. Medián věku ve skupině léčené voxelotorem 1 500 mg byl 14 let (rozmezí: 12–17 let), 33 % tvořili muži a 73 % černoši. Většina pacientů ve skupině léčené 1 500 mg měla genotyp HbSS (80 %) a všichni ve výchozím stavu používali hydroxykarbamid. Třicet tři procent (33 %) pacientů nemělo v anamnéze žádnou VOC v období 12 měsíců před screeningem a 33 % mělo 1 nebo 2 VOC v období 12 měsíců před screeningem. Medián výchozí hladiny Hb byl 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Osmdesát osm (88,0 %) pacientů ve skupině s voxelotorem 900 mg a 80,0 % pacientů ve skupině s voxelotorem 1 500 mg dokončilo studii po 24 týdnech dávkování. Jeden pacient ve skupině s voxelotorem 1 500 mg léčbu předčasně ukončil kvůli nežádoucímu účinku (průměr stupně 1).

Hodnocení účinnosti zahrnovala klinická měření anémie (Hb) a hemolýzy (procentuální počet retikulocytů a nepřímý bilirubin). Ve shodě s výsledky studie fáze 3 byla u voxelotoru pozorována zlepšení u Hb již ve 2. týdnu a udržela se až do 24. týdne: medián změny Hb od výchozího stavu do průměru ve 20. týdnu / 24. týdnu byl 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) pro skupinu 1 500 mg, pokles počtu retikulocytů v procentech činil po 24 týdnech -17,4 % (-35,6; -36,5) a snížení nepřímého bilirubinu dosáhlo -42,8 % (-50,5; -15,4) ve skupině s voxelotorem 1 500 mg. Bezpečnostní profil byl v souladu s profilem pozorovaným ve studii fáze 3.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Medián T_{max} voxelotoru v plazmě a plné krvi po perorálním podání je 2 hodiny. Průměrné vrcholové koncentrace v plné krvi a RBC jsou pozorovány mezi 6 až 18 hodinami po perorálním podání. Hodnoty FK jsou lineární v rozsahu dávky od 100 mg do 2 800 mg. Ustáleného stavu po opakovaném podání je dosaženo v průběhu 8 dnů a expozice voxelotoru v plazmě a plné krvi (tabulka 3) jsou v souladu s předpovídanou akumulací na základě údajů o jedné dávce u pacientů s SCD.

Tabulka 3: Farmakokinetické parametry voxelotoru v plazmě a plné krvi (subjekty s SCD)

FK parametr	Geometrický průměr (% CV), voxelotor 1 500 mg
FK plazmy	
AUC _{0-24h} (mikrogramy·h/ml)	278 (28,4)
C _{max} (mikrogramy/ml)	14 (24,5)
Poločas (hodiny)	38,7 (30,2)
FK plné krve	
AUC _{0-24h} (mikrogramy·h/ml)	3 830 (33,5)
C _{max} (mikrogramy/ml)	180 (31)

Vliv potravy

U zdravých subjektů vedlo podání jednorázové dávky 900 mg přípravku Oxbryta s jídlem s vysokým obsahem tuku ke zvýšení C_{max} v plné krvi o 45 % a AUC o 42 % v porovnání s podáním nalačno.

V klinických studiích užívaly subjekty s SCD voxelotor bez pokynů ohledně příjmu potravy a měly expozice voxelotoru v plazmě a plné krvi podobné subjektům s SCD, které užívaly voxelotor po lačnění přes noc. Rozdíl je menší než 20 % pro jakýkoliv z parametrů a nepovažuje se za klinicky významný. Proto lze voxelotor užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Voxelotor je absorbován do plazmy a poté distribuován převážně do RBC díky své preferenční vazbě na Hb. Zdánlivý distribuční objem voxelotoru v centrálním kompartmentu a periferním kompartmentu u pacientů s SCD je 333 l, respektive 72,3 l v plazmě. Vazba na proteiny je 99,8 % *in vitro*. Poměr výskytu v krvi k výskytu v plazmě je u pacientů s SCD přibližně 15:1.

Farmakokinetika voxelotoru u zdravých subjektů se liší od farmakokinetiky pacientů s SCD kvůli rozdílu v dělicím poměru krve vůči plazmě (poměr 32:1). Distribuční objem u zdravých subjektů je přibližně 754 l.

Biotransformace

Studie *in vitro* a *in vivo* naznačují, že je voxelotor rozsáhle metabolizován v průběhu fáze I (oxidace a redukce), fáze II (glukuronidace) a kombinace metabolismu fáze I a II. Oxidace voxelotoru je zprostředkována především CYP3A4 s malým přispěním CYP2C19, CYP2B6 a CYP2C9. Sulfatace voxelotoru je zprostředkována především SUL1B1 a SUL1C4, zatímco přímou glukuronidací

voxelotoru zprostředkovává UGT1A1 a UGT1A9. Hlavní metabolit v plazmě je výsledkem O-dealkylace-sulfatace a představuje 16,8 % materiálu souvisejícího s voxelotorem v plazmě. Pět dalších metabolitů představovalo celkem 23 % materiálu souvisejícího s voxelotorem v plazmě, přičemž jednotlivé podíly dosahovaly až 9 %. Všechny ostatní metabolity představovaly méně než 5 %.

Eliminace

Hlavní cestou eliminace voxelotoru je metabolismus s následným vylučováním metabolitů do moči a stolice. Vylučování nezměněného voxelotoru je minimální (< 1 % dávky v moči). Geometrický průměr (% CV) terminálního poločasu eliminace voxelotoru u pacientů s SCD je 38,7 hodiny (30,2 %) se souběžně klesajícími koncentracemi v plazmě a plné krvi. Zdánlivá perorální clearance voxelotoru byla odhadnuta na 6,1 l/h v plazmě u pacientů s SCD.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U subjektů bez SCD a u pacientů s SCD nebyl zjištěn klinicky významný vliv funkce ledvin na vylučování voxelotoru. Po jednorázové dávce 900 mg voxelotoru byly expozice v plné krvi u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) o 25 % nižší v porovnání se zdravými kontrolními subjekty. Koncentrace nevázaného voxelotoru v plazmě byly srovnatelné. U pacientů s SCD byl při nižších hladinách cystatinu C pozorován trend k vyšší expozici voxelotoru. Vyšší hladiny cystatinu C typicky pozorované u poruchy funkce ledvin nebyly spojovány s vyšší expozicí voxelotoru.

U pacientů s ESRD vyžadující dialýzu nebyl voxelotor hodnocen.

Pacienti s poruchou funkce jater

V plazmě byla C_{\max} 1,2násobně vyšší u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pughy), 1,5násobně vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pughy) a 1,4násobně vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pughy) a AUC_{inf} byla 1,1násobně vyšší u subjektů s lehkou poruchou funkce jater, 1,2násobně vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater a 1,9násobně vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce jater. V plné krvi bylo zvýšení expozice podobné zvýšení v plazmě. U subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky opodstatněná, ale doporučuje se snížit denní dávku voxelotoru na 1 000 mg u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2). Očekává se, že hodnoty C_{\max} v plazmě a plné krvi u pacientů s těžkou poruchou funkce jater po úpravě dávky budou podobné hodnotám u pacientů s normální funkcí jater léčených při doporučené dávce 1 500 mg denně. Očekává se, že hodnoty AUC v plazmě a plné krvi u pacientů s těžkou poruchou funkce jater po úpravě dávky budou o přibližně 25 % vyšší v porovnání s hodnotami u pacientů s normální funkcí jater léčených při doporučené dávce 1 500 mg denně.

Vliv pohlaví, rasy a tělesné hmotnosti

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice voxelotoru na základě pohlaví, rasy a tělesné hmotnosti (28 až 135 kg).

Vliv věku

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice voxelotoru na základě věku (12 až 59 let).

Vliv hematokritu

Dělicí poměr krve vůči plazmě u voxelotoru roste se zvyšující se hladinou hematokritu. S tím, jak hladina hematokritu vzrostla z 30,5 % u pacientů s SCD (medián při 1 500 mg denně) na maximální hladinu hematokritu naměřenou při 1 500 mg denně (35,1 %), dělicí poměr krve vůči plazmě vzrostl ze 14,8 na 16,4 (11% nárůst).

Pacienti s genotypem HbSC

AUC a C_{\max} voxelotoru v plné krvi v ustáleném stavu byly vyšší o 50 %, respektive 45 % u pacientů s genotypem HbSC (n = 11) v porovnání s pacienty s genotypem HbSS (n = 220) a AUC a C_{\max} voxelotoru v plazmě v ustáleném stavu byly vyšší o 23 %, respektive 15 % u pacientů s genotypem HbSC v porovnání s pacienty s genotypem HbSS.

Lékové interakce in vitro

Enzymy CYP: *In vitro* je voxelotor inhibitorem a induktorem CYP2B6 a inhibitorem CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Klinická relevance je v současnosti neznámá (viz bod 4.5).

Enzymy UGT: Údaje *in vitro* naznačují, že voxelotor není při maximální systémové koncentraci inhibitorem UGT1A1, UGT1A9 ani UGT2B7. Kvůli problémům s rozpustností nemohly být zkoumány koncentrace pro UGT1A1 až do maximální intestinální koncentrace. Při koncentracích do 100 μmol (nejvyšší zkoumaná koncentrace) nebyla pozorována inhibice UGT1A1.

Lékové interakce zprostředkované transportéry: Voxelotor není inhibitorem P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K ani BSEP. Voxelotor působí jako inhibitor transportérů OATP1B1, OAT3 a MATE1 (viz bod 4.5). Voxelotor není substrátem P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky nepozorované v klinických studiích, ale zjištěné u zvířat při úrovních expozice podobných úrovním klinické expozice a s možnou relevancí pro klinické použití, byly následující:

Toxicita po opakovaném podání

Hlavním nálezem spojeným s opakovaným podáním voxelotoru byla kompenzační erytropoéza, která se projevovala jako zvýšený podíl červených krvinek (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) a mikroskopicky korelovala s hypercelulární kostní dřeví a červenou pulpou sleziny a zvýšenou hmotností sleziny u potkanů, myši a opic druhu makak jávský. U opic byla pozorována raná stádia tohoto účinku při úrovních dávky srovnatelných s klinickou expozicí (přibližně 0,6násobek expozice založený na hodnotách C_{\max} v plazmě). Voxelotor také způsoboval gastrointestinální intoleranci přisuzovanou lokálnímu podráždění. Jiné nálezy připisované na vrub voxelotoru zahrnovaly indukci enzymů CYP v játrech myši a potkanů, pozměněnou antigenní odpověď závislou na T-buňkách u hlodavců a opic a prodloužené korigované intervaly QT (QTc) u opic. Po imunizaci keyhole limpet hemocyaninem (KLH) voxelotor způsoboval významné snížení titrů IgG (u potkanů a opic) a IgM (u opic), zpožděnou maximální protilátkovou odpověď (u opic) a změny relativní distribuce lymfocytů (u potkanů). Tyto účinky byly pozorovány při přibližně 0,6násobku expozice očekávané klinické expozice u opic a přibližně 4,0násobku u potkanů na základě hodnoty C_{\max} . Léčba voxelotorem při přibližně 2,5násobku očekávané klinické expozice vedla k prodloužení intervalů QT a QTc u opic.

Reprodukce a vývoj

Léčba potkanů voxelotorem při násobcích expozice přibližně 4 očekávané klinické expozice způsobila omezenou pohyblivost spermatu a zvýšený procentuální podíl abnormálního spermatu, dále zvýšenou hmotnost varlat a prostaty a sníženou hmotnost semenných váčků. Nicméně tyto účinky neovlivňovaly reprodukční výkonnost. Voxelotor nebyl teratogenní u potkanů a králíků při úrovních expozice způsobujících maternální toxicitu (2,8násobek expozice založený na AUC v krvi u potkanů a 0,3násobek u králíků). Voxelotor se vylučuje do mléka laktujících potkanů. Expozice v mléce byla až 0,4násobkem expozice v plazmě u samic, což vedlo k následné expozici u mláďat v plazmě. Ve studii prenatální a postnatální vývojové toxicity byly při předpovídané expozici odpovídající přibližně 2,6násobku očekávané expozice u člověka, pozorovány nežádoucí účinky na potomstvo, projevující se jako snížený index životaschopnosti mláďat a trvale snížená hmotnost mláďat.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie hodnocení rizika pro životní prostředí ukázaly, že voxelotor není bioakumulativní a toxický pro životní prostředí, ale má potenciál přetrvávat v sedimentech (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potah tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z vysokohustotního polyetylenu (HDPE) s polypropylénovým dětským bezpečnostním uzávěrem a hliníkovým těsněním taveným indukci. Lahvička rovněž obsahuje nádobu s vysoušedlem ze silikagelu a polyesterovou spirálu.

Velikost balení je 90 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může přetrvávat v životním prostředí (viz bod 5.3).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1622/001

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.02.2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- 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 ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

nebo

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

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.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Oxbryta 500 mg potahované tablety
voxelotorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje voxelotorum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální 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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1622/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Oxbryta 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Oxbryta 500 mg potahované tablety
voxelotorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje voxelotorum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

90 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
Vysoušedlo nekonsumujte.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1622/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem na krabičce.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Oxbryta 500 mg potahované tablety voxelotorum

▼ 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 vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás 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 Oxbryta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Oxbryta užívat
3. Jak se přípravek Oxbryta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Oxbryta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Oxbryta a k čemu se používá

Co je přípravek Oxbryta a jak funguje

Přípravek Oxbryta obsahuje léčivou látku voxelotor. Voxelotor působí na bílkovinu v červených krvinkách zvanou hemoglobin tak, že pomáhá zachytávat kyslík, který červené krvinky mohou přepravovat do celého těla.

Pacienti s onemocněním nazývaným srpkovitá anémie mají pozměněnou formu hemoglobinu nazývanou srpkovitý hemoglobin, který se od normálního hemoglobinu odlišuje. Když srpkovitý hemoglobin předává kyslík tkáním, slepí se a vytvoří dlouhé tyčinky a způsobí, že červené krvinky změní svůj tvar na srpek měsíce, což dá těmto buňkám pevný srpkovitý tvar. Srpkovité červené krvinky nemohou předávat kyslík stejně dobře jako zdravé červené krvinky a také se rychleji rozkládají, což vede ke sníženým hladinám červenýchrvinek (hemolytická anémie). Přípravek Oxbryta zlepšuje funkci červenýchrvinek a prodlužuje jejich životnost tím, že zlepšuje způsob, jak pozměněný hemoglobin zachytává kyslík.

K čemu se přípravek Oxbryta používá

Přípravek Oxbryta samotný nebo společně s hydroxykarbamidem (rovněž známým jako hydroxyurea) se používá k léčbě **hemolytické anémie** u dospělých a dětí ve věku od 12 let se **srpkovitou anémií**.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Oxbryta užívat

Neužívejte přípravek Oxbryta

- jestliže jste alergický(á) na voxelotor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Oxbryta se poraďte se svým lékařem, pokud máte:

- závažné problémy s ledvinami
- závažné problémy s játry. Lékař Vám bude možná muset dávku přípravku Oxbryta upravit.

Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte přípravek Oxbryta užívat a ihned se obraťte na svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Mezi příznaky patří například vyrážka, včetně kopřivky, dechová nedostatečnost a otok obličeje.

V souvislosti s léčbou přípravkem Oxbryta byla hlášena závažná kožní reakce, jako je léková reakce s eozinofilií (zvýšení určitého typu bílých krvinek) a systémovými příznaky (DRESS). Přestaňte užívat přípravek Oxbryta a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků souvisejících s touto závažnou kožní reakcí popsaných v bodě 4.

Pokud dostáváte krevní transfuze, informujte svého lékaře o možných obtížích při interpretaci určitých krevních testů při užívání tohoto léčivého přípravku.

Děti ve věku do 12 let

Užívání tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje u dětí mladších 12 let kvůli nedostatku údajů v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Oxbryta

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivňovat způsob, jak přípravek Oxbryta působí, nebo mohou zvýšit pravděpodobnost některých nežádoucích účinků. Zejména sdělte svému lékaři, pokud užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků:

- rifampicin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí)
- fenobarbital, karbamazepin, fenytoin (používaný k léčbě epilepsie a jiných nemocí)
- sirolimus, takrolimus (používaný k zabránění odmítnutí orgánů po transplantaci)
- třezalka tečkovaná (rostlinný léčivý přípravek k léčbě deprese)
- alfentanil (lék proti bolesti používaný během operace s anestetiky)

Informujte svého lékaře, že užíváte přípravek Oxbryta, pokud podstupujete lékařský nebo chirurgický zákrok.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Těhotenství**
Lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda byste měla přestat užívat přípravek Oxbryta během těhotenství.

- **Kojení**
Během užívání přípravku Oxbryta nekojte, protože není známo, zda voxelotor přechází do mateřského mléka a zda by mohl ovlivnit kojené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Oxbryta má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Oxbryta obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Oxbryta užívá

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

Doporučená dávka pro dospělé a děti ve věku od 12 let je:

Tři 500mg tablety užívané jednou denně ústy.

Tablety polykejte vcelku a zapijte je plnou sklenicí vody, s jídlem nebo bez jídla. Tablety kvůli špatné chuti nekrájejte, nedrťte ani nežvýkejte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Oxbryta, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Oxbryta

Pokračujte další den podle svého normálního plánu dávkování. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Oxbryta

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek bez doporučení svého lékaře. Je důležité, abyste přípravek Oxbryta užíval(a) každý den.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Pokud zaznamenáte kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků, **přestaňte přípravek Oxbryta užívat a ihned se obraťte na svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc.**

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- **alergické reakce**
Mezi příznaky patří například vyrážka, včetně kopřivky, dechová nedostatečnost a otok obličeje.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (syndrom DRESS nebo syndrom přecitlivělosti na léky)

Mohou se vyskytnout další nežádoucí účinky s následující frekvencí:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- bolest hlavy
- průjem
- bolest břicha
- pocit na zvracení
- vyrážka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. 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 Oxbryta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo 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 Oxbryta obsahuje

- Léčivou látkou je voxelotorum. Jedna tableta obsahuje voxelotorum 500 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - mikrokrystalická celulóza (E 460)
 - sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
 - natrium-lauryl-sulfát (E 487)
 - koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
 - magnesium-stearát (E 470b)
 - polyvinylalkohol (E 1203)
 - oxid titaničitý (E 171)
 - makrogol (E 1521)
 - mastek (E 553b)
 - žlutý oxid železitý (E 172)

Jak přípravek Oxbryta vypadá a co obsahuje toto balení

Světle žluté až žluté, oválné, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým nápisem “GBT 500“ na jedné straně. Rozměry tablety: přibližně 18 mm × 10 mm.

Přípravek Oxbrýta se balí do plastové lahvičky s dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 90 potahovaných tablet. Lahvička rovněž obsahuje spirálu a nádobu s vysoušedlem ze silikagelu, které pomáhají udržet léčivý přípravek suchý. Lahvička je dodávána v krabici.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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 A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

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

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) voxelotoru dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě přezkumu údajů o bezpečnosti a účinnosti provedeného výborem PRAC se výbor PRAC domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících voxelotor zůstává nezměněný, avšak doporučuje tyto změny v registraci:

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vzhledem k dostupným údajům o *lékové reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*, zejména ke 3 spontánním hlášením zahrnujícím úzkou časovou souvislost, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, se výbor PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi voxelotorem a lékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) je přinejmenším odůvodněná. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku obsahujícím voxelotor by měly být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se voxelotoru výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících voxelotor zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.