

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oxbrvta 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg βοξελτοόρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό κίτρινο έως κίτρινο, ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, περίπου 18 mm × 10 mm, με χαραγμένο το «GBT 500» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Oxbrvta ενδείκνυται για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας που οφείλεται στη δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με υδροξυκαρβαμίδη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της ΔΝ.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Oxbrvta είναι 1.500 mg (τρία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 500 mg) λαμβανόμενη από του στόματος άπαξ ημερησίως.

Εάν μια δόση παραλειφθεί, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί την ημέρα μετά τη δόση που παραλείφθηκε.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνιστώμενη δόση του Oxbrvta σε ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών είναι η ίδια με των ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Oxbrvta σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το Oxbrvta δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) που απαιτεί αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Oxbrvta για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η συνιστώμενη δόση της βοξελοτόρης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου C κατά Child Pugh) είναι 1.000 mg (δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 500 mg) λαμβανόμενα άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα Oxbrvta επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Το Oxbrvta μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία δεν πρέπει να κόβονται, να συνθλίβονται ή να μασώνται, λόγω της δυσάρεστης γεύσης τους.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό < 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βοξελοτόρη σε κλινικές μελέτες. Οι κλινικές εκδηλώσεις ενδέχεται να περιλαμβάνουν γενικευμένο εξάνθημα, κνίδωση, ήπια δυσκολία στην αναπνοή, ήπιο πρήξιμο του προσώπου και ηωσινοφιλία (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, η βοξελοτόρη πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί η κατάλληλη ιατρική αγωγή. Η χορήγηση της βοξελοτόρης δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε ασθενείς που παρουσίασαν αυτά τα συμπτώματα με την προηγούμενη χρήση.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), επίσης γνωστή ως πολυοργανική υπερευαισθησία, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα, έχει αναφερθεί σε συσχέτιση με το Oxbrvta (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τον χρόνο της συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά τέτοιου είδους αντιδράσεων, το Oxbrvta θα πρέπει να αποσύρεται αμέσως και να εξετάζεται εναλλακτική θεραπεία. Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει σοβαρή αντίδραση όπως η DRESS με τη χρήση του Oxbrvta, η θεραπεία με το Oxbrvta δεν πρέπει να ξαναρχίσει σε αυτόν τον ασθενή σε καμία χρονική στιγμή.

Παρεμβολή στις εργαστηριακές εξετάσεις

Η χορήγηση του Oxbrvta ενδέχεται να παρέμβει στη μέτρηση υποτύπων της αιμοσφαιρίνης (Hb) (HbA, HbS και HbF) με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC). Εάν απαιτείται ακριβής ποσοτικοποίηση του είδους της Hb, χρωματογραφία θα πρέπει να διενεργείται όταν ο ασθενής δεν έχει λάβει θεραπεία με Oxbrvta τις τελευταίες 10 ημέρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε άτομα χωρίς ΔΝ, με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βοξελοτόρης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης. Η ασφάλεια της βοξελοτόρης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ΔΝ οι οποίοι έχουν ΝΝΤΣ που απαιτεί αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια της βοξελοτόρης σε ασθενείς με ΔΝ οι οποίοι έχουν διαφόρων βαθμών ηπατική δυσλειτουργία. Βάσει φαρμακοκινητικών δεδομένων σε άτομα χωρίς ΔΝ, η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αυξάνει την έκθεση στη βοξελοτόρη (βλ. παράγραφο 5.2). Η δόση βοξελοτόρης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου C κατά Child Pugh) θα πρέπει να προσαρμόζεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορηγούμενοι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με το Oxbryta θα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της βοξελοτόρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Γονότυποι της ΔΝ

Οι περισσότεροι ασθενείς (90,5%) στη βασική μελέτη φάσης 3 είχαν ΔΝ γονότυπου HbSS (75,2%) ή HbS/β⁰θαλασσαιμίας (15,3%). Συνεπώς, τα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε άλλους γονότυπους της ΔΝ είναι περιορισμένα.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες της βοξελοτόρης δεν περιλάμβαναν ασθενείς ηλικίας > 65 ετών.

Συνδυαστική θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη

Όταν το Oxbryta χορηγείται σε συνδυασμό με υδροξυκαρβαμίδη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες συνταγογράφησης της υδροξυκαρβαμίδης.

Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις

Η βοξελοτόρη μείωσε τη χυμική ανοσιακή απάντηση σε αντιγόνα, τόσο σε αρουραίους όσο και σε πιθήκους. Η κλινική σημασία σε ήδη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 1.500 mg (ημερήσια δόση), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη βοξελοτόρη

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να μειώσει την έκθεση στη βοξελοτόρη και να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Η συγχορήγηση της βοξελοτόρης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (δηλαδή ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και εκχύλισμα βαλσαμόχορτου - St John's wort) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Άλλες αλληλεπιδράσεις που μελετήθηκαν

Η ιτρακοναζόλη (ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4), η ομεπραζόλη (παράγοντας μείωσης του γαστρικού οξέος) και η υδροξυκαρβαμίδη δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βοξελοτόρης.

Επίδραση της βοξελοτόρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα του CYP3A4

Η βοξελοτόρη αύξησε τη συστηματική έκθεση στη μιδαζολάμη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4). Η παρατηρηθείσα αύξηση της έκθεσης στη μιδαζολάμη, υπόστρωμα του CYP3A4, ήταν κατά 1,6 φορές σε υγιή άτομα σε υποθεραπευτική δόση της βοξελοτόρης (παρατηρηθείσα C_{max} της βοξελοτόρης 7,0 - 8,0 μικρογραμμάρια/ml και AUC της βοξελοτόρης 126,3 - 148,9 μικρογραμμάρια·ώρα/ml). Η επίδραση στο επίπεδο πλήρους δόσης της βοξελοτόρης αναμένεται να είναι μεγαλύτερη. Η συγχορήγηση της βοξελοτόρης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (δηλαδή αλφεντανύλη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι αναπόφευκτη, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A4.

Υποστρώματα του CYP2B6

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η βοξελοτόρη δρα ως αναστολέας και επαγωγέας του CYP2B6 (βλ. παράγραφο 5.2). Η κλινική σημασία είναι προς το παρόν άγνωστη και συνιστάται προσοχή όταν η βοξελοτόρη συγχορηγείται με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2B6, όπως η βουπροπιόνη και η εφαιβιρένζη.

Υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19

Σε μέγιστες συστηματικές συγκεντρώσεις, η βοξελοτόρη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του CYP2C8, του CYP2C9 και του CYP2C19. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην έκθεση στη βαρφαρίνη S (υπόστρωμα του CYP2C9) και την ομεπραζόλη (υπόστρωμα του CYP2C19) σε υγιείς εθελοντές σε υποθεραπευτική δόση της βοξελοτόρης (παρατηρηθείσα C_{max} της βοξελοτόρης 7,0 - 8,0 μικρογραμμάρια/ml και AUC της βοξελοτόρης 126,3 - 148,9 μικρογραμμάρια·ώρα/ml). Η επίδραση στο επίπεδο πλήρους δόσης της βοξελοτόρης είναι προς το παρόν άγνωστη. Συνιστάται προσοχή όταν η βοξελοτόρη συγχορηγείται με ευαίσθητα υποστρώματα των ενζύμων CYP.

Μεσολαβούμενες από μεταφορείς αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η βοξελοτόρη ενδέχεται να δρα ως αναστολέας των μεταφορέων OATP1B1, OAT3 και MATE1 (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν η βοξελοτόρη συγχορηγείται με ευαίσθητα υποστρώματα αυτών των μεταφορέων και ιδιαίτερα με υποστρώματα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη.

Η ταυτόχρονη χρήση της βοξελοτόρης με διγοξίνη (ένα υπόστρωμα της P-gp) δεν μετέβαλε τη διγοξίνη σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η βοξελοτόρη δεν είναι αναστολέας της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP). Δεν είναι γνωστό εάν η βοξελοτόρη επηρεάζει την από του στόματος απορρόφηση των υποστρωμάτων της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Από του στόματος αντισυλληπτικά και άλλοι στεροειδείς παράγοντες

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων ειδικά με από του στόματος αντισυλληπτικά. Ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα μελετών *in vitro*, δεν αναμένεται αρνητικός αντίκτυπος της βοξελοτόρης στην αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών.

Άλλες αλληλεπιδράσεις που μελετήθηκαν

Η βοξελοτόρη δεν μετέβαλε τη συστηματική έκθεση στην καφεΐνη (υπόστρωμα του CYP1A2) και την μετοπρολόλη (υπόστρωμα του CYP2D6).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της βοξελοτόρης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Oxbrvta κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βοξελοτόρη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της βοξελοτόρης στο γάλα και επακόλουθη πρόσληψη από τα νεογνά (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η βοξελοτόρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της βοξελοτόρης στη γονιμότητα. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Ωστόσο, αυτές οι επιδράσεις δεν επηρέασαν την αναπαραγωγική απόδοση (βλ. παράγραφο 5.3). Η σημασία για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Oxbrvta δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία (31,8%), διάρροια (22,7%) και κοιλιακό άλγος (22,7%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία (1,1%) και υπερευαισθησία στο φάρμακο (1,1%). Οριστική διακοπή εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, σημειώθηκε στο 2,3% των ασθενών.

Τροποποιήσεις της δόσης (μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της χορήγησης δόσης) εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκαν στο 13,6% των ασθενών που έλαβαν βοξελοτόρη στη βασική μελέτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτήθηκε τροποποίηση της δόσης περιλάμβαναν εξάνθημα (4,5%), διάρροια (3,4%), κεφαλαλγία (2,3%), ναυτία (2,3%), κοιλιακό άλγος (1,1%) και υπερευαισθησία στο φάρμακο (1,1%).

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs): φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχει αναφερθεί σε συσχέτιση με τη θεραπεία με Oxbrvta (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με βοξελοτόρη 1.500 mg κατά τη διάρκεια μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο βασικής μελέτης φάσης 3, διάρκειας 72 εβδομάδων (n = 88), καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη βοξελοτόρη παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και προτιμώμενο όρο. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες ^α	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία στο φάρμακο	όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Κοιλιακό άλγος ^β Ναυτία	πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ^γ	πολύ συχνές
	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)	μη γνωστές

- α. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βαθμού 1 ή 2 κατά NCI εκτός από τις ακόλουθες που ήταν βαθμού 3: διάρροια (n = 1), ναυτία (n = 1), εξάνθημα (n = 1), γενικευμένο εξάνθημα (n = 3) και υπερευαισθησία (n = 1).
 β. Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει: κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας.
 γ. Το εξάνθημα περιλαμβάνει: εξάνθημα, κνίδωση, γενικευμένο εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες και εξάνθημα βλατιδώδες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Στη βασική μελέτη φάσης 3, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα ήταν διάρροια, κοιλιακό άλγος και ναυτία, με τη διάρροια και τη ναυτία να επιδεικνύουν δόσοεξαρτώμενη επίδραση. Η πλειονότητα των αναφερόμενων συμβάντων του γαστρεντερικού ήταν βαθμού 1 ή 2, ήταν διαχειρίσιμα χωρίς την ανάγκη προσωρινής διακοπής της χορήγησης δόσης, μείωσης της δόσης ή οριστικής διακοπής της θεραπείας, και υποχώρησαν με τη συνεχιζόμενη χρήση του φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα που οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης σημειώθηκαν στο 4,5% των ασθενών. Η διάρροια ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και αναφέρθηκε στο 22,7% και στο 11,0% των ασθενών, στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Υπήρξε 1 (1,1%) αναφορά για διάρροια βαθμού 3. Μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ναυτίας που οδήγησε σε νοσοκομειακή νοσηλεία σημειώθηκε σε 1 (1,1%) ασθενή στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg.

Υπερευαισθησία στο φάρμακο

Στη βασική μελέτη φάσης 3, 1 ασθενής (1,1%) παρουσίασε υπερευαισθησία στο φάρμακο την ημέρα 40 της μελέτης. Τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν γενικευμένο ιλαροειδές εξάνθημα, κνίδωση, ήπια δυσκολία στην αναπνοή, ήπιο πρήξιμο του προσώπου, πυρεξία, κεφαλαλγία και διάρροια. Παρατηρήθηκαν αυξημένα ηωσινόφιλα. Τα συμπτώματα μετριάστηκαν μετά τη

διακοπή χορήγησης της βοξελοτόρης και παρατηρήθηκε επανεμφάνισή τους μετά την επανέναρξη της βοξελοτόρης. Το συμβάν απέδραμε με αντιισταμινικό και από του στόματος κορτικοστεροειδή.

Εξάνθημα

Στη βασική μελέτη φάσης 3, εξάνθημα αναφέρθηκε στο 14,8% και στο 11,0% των ασθενών στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των συμβάντων εξανθήματος ήταν παρόμοιας εμφάνισης (συμβατά με τυπικά κηλιδοβλατιδώδη φαρμακευτικά εξανθήματα) και κατανομής, δεν συσχετίστηκαν με εξωδερματικά συμπτώματα και ήταν κλινικά διαχειρίσιμα με ή χωρίς θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων από του στόματος αντιισταμινικών ή τοπικών κορτικοστεροειδών. Η ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική σχέση δόσης-ανταπόκρισης ή έκθεσης-ανταπόκρισης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που έλαβαν βοξελοτόρη στις κλινικές μελέτες ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξε μία αναφορά υπερδοσολογίας στη βασική μελέτη φάσης 3, κατά την οποία ένας ασθενής έλαβε συνολικά μεμιάς 3.000 mg βοξελοτόρης. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αυτό το συμβάν.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αιματολογικοί παράγοντες, κωδικός ATC: B06AX03

Μηχανισμός δράσης

Η βοξελοτόρη είναι ένας αναστολέας του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης S (HbS) που προσδένεται στην HbS με στοιχειομετρία 1:1 και επιδεικνύει επιλεκτικό καταμερισμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυξάνοντας τη συγγένεια της Hb για το οξυγόνο, η βοξελοτόρη επιδεικνύει δοσοεξαρτώμενη αναστολή του πολυμερισμού της HbS. Η βοξελοτόρη αναστέλλει τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και βελτιώνει την ικανότητά τους να αλλάζουν σχήμα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση της θεραπείας με βοξελοτόρη κατέδειξε δοσοεξαρτώμενη αύξηση στη συγγένεια της Hb για το οξυγόνο, όπως καθορίζεται από τη μεταβολή στην p20 και την p50 (μερική πίεση οξυγόνου στην οποία επιτυγχάνεται κορεσμός της Hb με οξυγόνο κατά 20% ή 50%) η οποία συσχετίστηκε γραμμικά με την έκθεση στη βοξελοτόρη οδηγώντας σε αναστολή του πολυμερισμού της HbS. Ο αντίκτυπος της επίδρασης κατά του πολυμερισμού είναι η μείωση των δεικτών της

αιμόλυσης (έμμεση χολερυθρίνη) με ταυτόχρονη μείωση του ποσοστού των δικτυοερυθροκυττάρων και αύξηση στην Hb, τα οποία συνάδουν με βελτίωση της αιμολυτικής αναιμίας.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 2 φορές υψηλότερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η βοξελοτόρη δεν παρατείνει το διάστημα QT σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

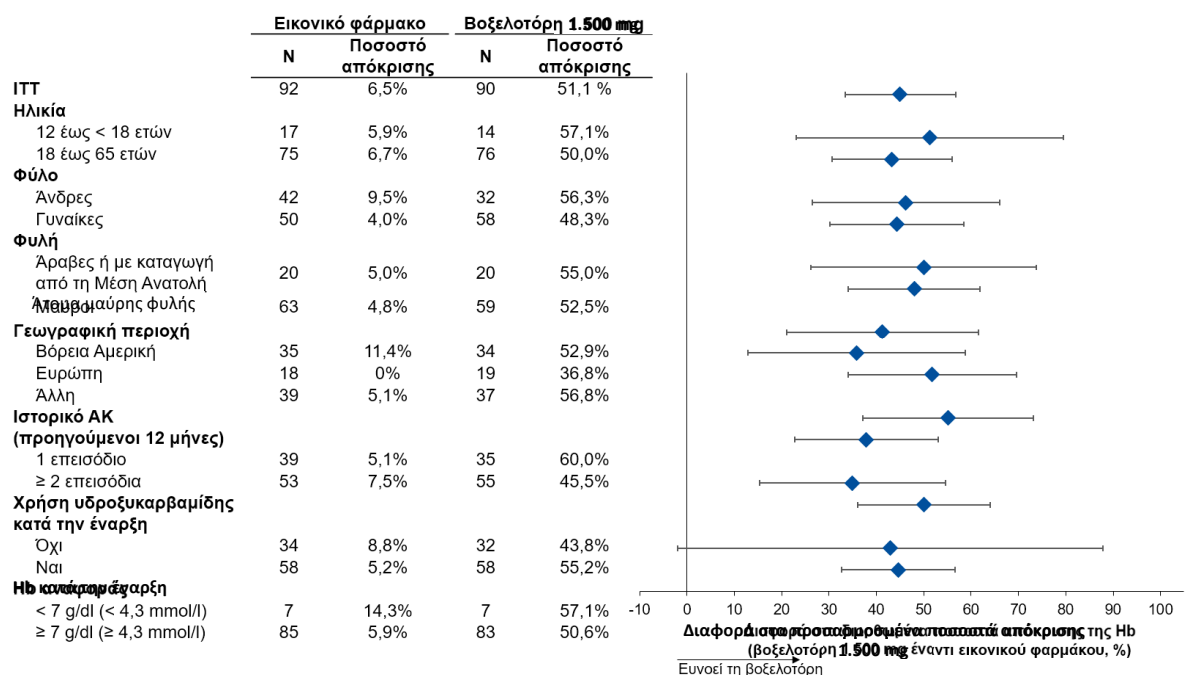
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βοξελοτόρης σε ασθενείς με ΔN αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη (EudraCT2016-003370-40). Σε αυτήν τη μελέτη, 274 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε καθημερινή από του στόματος χορήγηση βοξελοτόρης 1.500 mg (N = 90), βοξελοτόρης 900 mg (N = 92) ή εικονικού φαρμάκου (N = 92). Οι ασθενείς εντάσσονταν εάν είχαν Hb κατά την έναρξη $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) έως $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) και 1 έως 10 συμβάντα αγγειοαποφρακτικής κρίσης (ΑΚ) (vaso-occlusive crisis, VOC) εντός 12 μηνών πριν την ένταξη. Οι κατά τα άλλα επιλέξιμοι ασθενείς που λάμβαναν σταθερές δόσεις υδροξυκαρβαμίδης για τουλάχιστον 90 ημέρες μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση ασθενείς που λάμβαναν ήδη υδροξυκαρβαμίδα (ναι, όχι), γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, άλλη) και ηλικία (12 έως < 18 ετών, 18 έως 65 ετών). Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ασθενείς που (1) λάμβαναν τακτικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, (2) είχαν λάβει μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός 60 ημερών, (3) είχαν λάβει ερυθροποιητίνη εντός 28 ημερών από την ένταξη, (4) είχαν γνωστή ενεργό ηπατίτιδα A, B ή C ή ήταν γνωστό ότι ήταν θετικοί στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), (5) είχαν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, (6) είχαν μη ελεγχόμενη ηπατική νόσο, (7) κυοφορούσαν ή (8) θήλαζαν.

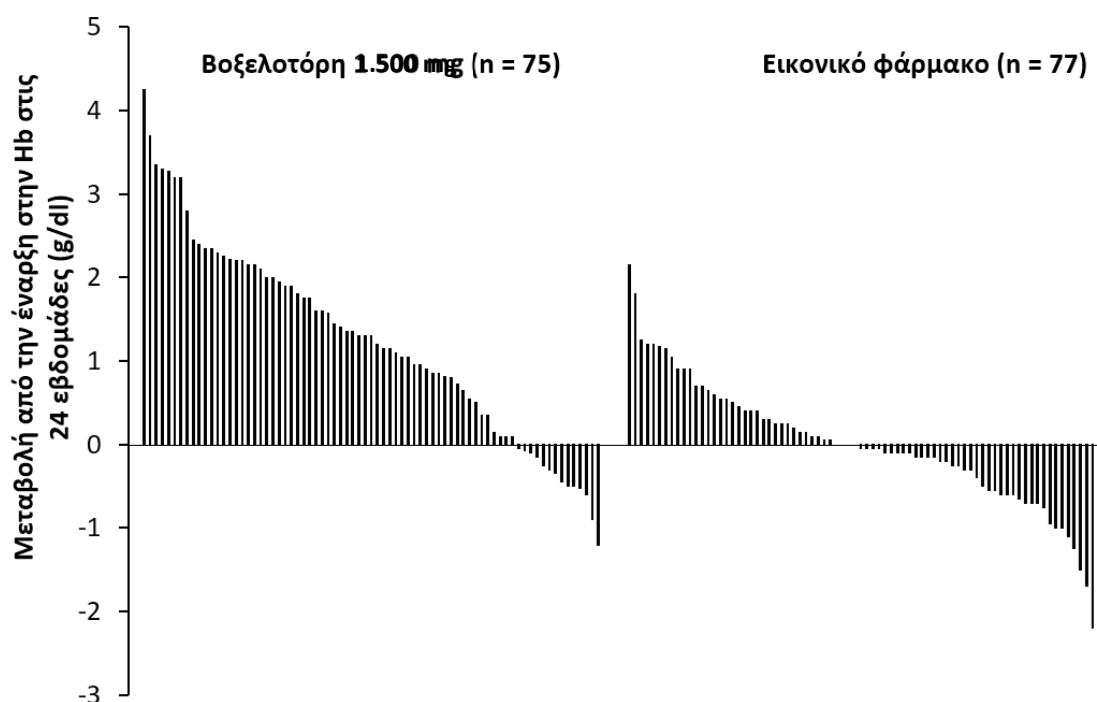
Το εβδομήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχε γονότυπο HbSS, το 15% είχε HbS/ β^0 -θαλασσαιμία, το 4% HbS/ β^+ -θαλασσαιμία, το 3% HbSC και το 3% άλλους γονότυπους της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Η πλειονότητα λάμβανε θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδα (65%). Η διάμεση ηλικία ήταν 24 ετών (εύρος: 12 έως 64 ετών), ενώ 46 (17%) ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως < 18 ετών. Η διάμεση Hb κατά την έναρξη ήταν 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 έως 10,8 g/dl [3,66 έως 6,70 mmol/l]). Εκατόν δεκαπέντε (42%) είχαν 1 συμβάν ΑΚ και 159 (58%) είχαν 2 έως 10 συμβάντα εντός 12 μηνών πριν την ένταξη. Από τους 274 ασθενείς, οι 75 (27,4%) διέκοψαν πρόωρα τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Οι κύριοι λόγοι της διακοπής ήταν η απόσυρση της συγκατάθεσης (10,2%) και ανεπιθύμητες ενέργειες (8,4%).

Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στο ακόλουθο πρωτεύον καταληκτικό σημείο: το ποσοστό απόκρισης της Hb που ορίστηκε ως αύξηση της Hb > 1 g/dl (0,62 mmol/l) από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με βοξελοτόρη 1.500 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό απόκρισης για τη βοξελοτόρη 1.500 mg ήταν 51,1% (46/90) σε σύγκριση με 6,5% (6/92) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Δεν παρατηρήθηκαν υποομάδες ακραίων τιμών (σχήμα 1). Παρατηρήθηκε ότι η αύξηση στην Hb ξεκινούσε την εβδομάδα 2 και διατηρούνταν έως την εβδομάδα 72. Η κατανομή της μεταβολής της Hb από την έναρξη για κάθε ασθενή που είχε ολοκληρώσει 24 εβδομάδες θεραπείας με τη βοξελοτόρη 1.500 mg ή το εικονικό φάρμακο απεικονίζεται στο σχήμα 2.

Σχήμα 1: Απόκριση της αιμοσφαιρίνης την εβδομάδα 24 ανά υποομάδα (βοξελοτόρη 1.500 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου) (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία [ITT])



Σχήμα 2: Μεταβολή στην αιμοσφαιρίνη από την έναρξη σε επίπεδο συμμετέχοντα κατά την εβδομάδα 24 σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει 24 εβδομάδες θεραπείας^{α,β}



^α. Περίπου το 83% των τυχαιοποιημένων ασθενών ολοκλήρωσε 24 εβδομάδες θεραπείας.

^β. Στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI), το εύρος της Hb -3 έως 5 g/dl στον άξονα Y ισούται με -1,86 mmol/l έως 3,10 mmol/l με βάση έναν συντελεστή μετατροπής 0,6206.

Η πρόσθετη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβανε τη μεταβολή στην Hb και την ποσοστιαία μεταβολή στην έμμεση χολερυθρίνη και το ποσοστό των δικτυοερυθροκυττάρων από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 και την εβδομάδα 72 (πίνακας 2).

Πίνακας 2: Προσαρμοσμένη μέση (SE) μεταβολή από την έναρξη έως τις εβδομάδες 24 και 72 στην αιμοσφαιρίνη και τους κλινικούς δείκτες της αιμόλυσης (πληθυσμός ITT)

	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 72	
	Oxbryta 1.500 mg άπαξ ημερησίως (N = 90)	Εικονικό φάρμακο (N = 92)	Oxbryta 1.500 mg άπαξ ημερησίως (N = 90)	Εικονικό φάρμακο (N = 92)
Αιμοσφαιρίνη g/dl mmol/l	1,13 (0,13) 0,70 (0,08)	-0,10 (0,13) -0,06 (0,08)	1,02 (0,15) 0,63 (0,09)	0,02 (0,15) 0,01 (0,09)
P-value	< 0,001		< 0,001	
% έμμεσης χολερυθρίνης	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
% δικτυοερυθροκυττάρων	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = τυπικό σφάλμα

Ο συνολικός αριθμός και ο ανά έτος ρυθμός επίπτωσης (IR) των ΑΚ κατά τη θεραπεία είχαν ως εξής: 219 συμβάντα με προσαρμοσμένο IR 2,4 συμβάντα/έτος στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg και 293 συμβάντα με προσαρμοσμένο IR 2,8 συμβάντα/έτος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ των ομάδων θεραπείας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, ωστόσο η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη για να ανιχνεύσει διαφορά.

Στη βασική μελέτη, παρατηρήθηκαν έλκη κάτω άκρων κατά την έναρξη: 4 στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg, 3 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα της βοξελοτόρης, και οι 4 ασθενείς με έλκη κάτω άκρων κατά την έναρξη βελτιώθηκαν μετά τη θεραπεία (σε 3 ασθενείς υποχώρησαν έως την εβδομάδα 72 και σε 1 ασθενή με μέτρια βαρύτητα κατά την έναρξη σημειώθηκε βελτίωση σε ήπια βαρύτητα). Ένας ασθενής ανέπτυξε νέα έλκη κάτω άκρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αντίθετα, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, μόνο 1 από τους 3 ασθενείς με έλκη κάτω άκρων κατά την έναρξη σημείωσε βελτίωση και 5 ασθενείς ανέπτυξαν νέα έλκη κάτω άκρων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη βοξελοτόρη στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας από τη γέννηση έως < 6 μηνών για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας που οφείλεται σε ΔΝ. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη βοξελοτόρη στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας από 6 μηνών έως < 12 ετών για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας που οφείλεται σε ΔΝ, καθώς και περαιτέρω δεδομένων από μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 18 ετών. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Μελέτη GBT440 007

Η μελέτη GBT440 007 είναι μια υπό εξέλιξη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη εφάπαξ δόσης και πολλαπλών δόσεων, φάσης 2, σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας, της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) και της αποτελεσματικότητας της βοξελοτόρης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΔΝ. Εδώ εξετάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

από το ολοκληρωμένο τμήμα πολλαπλών δόσεων της μελέτης σε ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με ΔΝ (HbSS ή HbS/β⁰-θαλασσαιμία) που έλαβαν βοξελοτόρη 900 mg ή 1.500 mg για 24 εβδομάδες.

Συνολικά, 25 ασθενείς έλαβαν βοξελοτόρη 900 mg και 15 ασθενείς έλαβαν βοξελοτόρη 1.500 mg. Η διάμεση ηλικία στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg ήταν τα 14 έτη (εύρος: 12-17 ετών), το 33% ήταν άρρενες και το 73% ήταν έγχρωμοι. Οι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα των 1.500 mg είχαν γονότυπο HbSS (80%) και κατά την έναρξη όλοι λάμβαναν υδροξυκαρβαμίδα. Το 33% δεν είχε ιστορικό ΑΚ εντός των 12 μηνών πριν τη διαλογή (screening) και το 33% είχε 1 ή 2 ΑΚ στους 12 μήνες πριν από τη διαλογή. Το επίπεδο της διάμεσης Hb αναφοράς ήταν 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Το 88,0% των ασθενών στην ομάδα της βοξελοτόρης 900 mg και το 80,0% των ασθενών στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg ολοκλήρωσαν τη μελέτη με 24 εβδομάδες χορήγησης δόσης. Ένας ασθενής στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg διέκοψε τη συμμετοχή του λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (διάρροια βαθμού 1).

Οι αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν κλινικούς δείκτες μέτρησης της αναιμίας (Hb) και της αιμόλυσης (ποσοστό δικτυοερυθροκυττάρων και έμμεση χολερυθρίνη). Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 3 για τη βοξελοτόρη, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στην Hb μόλις από την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 24: η διάμεση μεταβολή στην Hb από την έναρξη της θεραπείας έως την εβδομάδα 20/εβδομάδα 24 κατά μέσο όρο ήταν 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) για την ομάδα των 1.500 mg, η μείωση στο ποσοστό των δικτυοερυθροκυττάρων στις 24 εβδομάδες ήταν -17,4% (-35,6, -36,5) και η μείωση στην έμμεση χολερυθρίνη ήταν -42,8% (-50,5, -15,4) στην ομάδα της βοξελοτόρης 1.500 mg. Το προφίλ ασφάλειας ήταν συμβατό με εκείνο που παρατηρήθηκε στη μελέτη φάσης 3.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο διάμεσος T_{max} στο πλάσμα και το πλήρες αίμα για τη βοξελοτόρη μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 2 ώρες. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλήρες αίμα και τα ερυθρά αιμοσφαίρια παρατηρούνται μεταξύ 6 και 18 ωρών μετά την από του στόματος χορήγηση. Η ΦΚ είναι γραμμική στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 2.800 mg. Η σταθερή κατάσταση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση επιτυγχάνεται εντός 8 ημερών και η έκθεση στη βοξελοτόρη στο πλάσμα και το πλήρες αίμα (πίνακας 3) είναι συμβατές με τη συσσώρευση που προβλέπεται βάσει των δεδομένων εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με ΔΝ.

Πίνακας 3: Φαρμακοκινητικές παράμετροι της βοξελοτόρης στο πλάσμα και το πλήρες αίμα (άτομα με ΔΝ)

ΦΚ Παράμετρος	Γεωμετρικός μέσος για τη βοξελοτόρη 1.500 mg (%CV)
ΦΚ πλάσματος	
AUC _{0-24h} (μικρογραμμάρια·ώρα/ml)	278 (28,4)
C _{max} (μικρογραμμάρια/ml)	14 (24,5)
Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	38,7 (30,2)
ΦΚ πλήρους αίματος	
AUC _{0-24h} (μικρογραμμάρια·ώρα/ml)	3.830 (33,5)
C _{max} (μικρογραμμάρια/ml)	180 (31)

Επίδραση της τροφής

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση εφάπαξ δόσης Oxbritya 900 mg με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά οδήγησε σε μια αύξηση 45% και 42% στη C_{max} και την AUC πλήρους αίματος, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Σε κλινικές μελέτες, άτομα με ΔΝ έλαβαν βοξελοτόρη χωρίς οδηγίες όσον αφορά την πρόσληψη τροφής και είχαν έκθεση στη βοξελοτόρη στο πλάσμα και το πλήρες αίμα παρόμοιες με εκείνη στα άτομα με ΔΝ που έλαβαν βοξελοτόρη μετά από ολονύχτια νηστεία. Η διαφορά είναι μικρότερη από 20% για καθεμία από τις παραμέτρους και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Συνεπώς, η βοξελοτόρη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η βοξελοτόρη απορροφάται στο πλάσμα και κατόπιν κατανέμεται κατά κύριο λόγο στα ερυθρά αιμοσφαίρια εξαιτίας της επιλεκτικής της πρόσδεσης στην Hb. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της βοξελοτόρης στο κεντρικό και το περιφερικό διαμέρισμα, σε ασθενείς με ΔΝ, είναι 333 l και 72,3 l στο πλάσμα, αντίστοιχα. Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες είναι 99,8% *in vitro*. Ο λόγος της συγκέντρωσης στο αίμα ως προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι περίπου 15:1 στους ασθενείς με ΔΝ.

Η φαρμακοκινητική της βοξελοτόρης σε υγιή άτομα είναι διαφορετική από ό,τι στους ασθενείς με ΔΝ εξαιτίας των διαφορών στον λόγο καταμερισμού αίμα / πλάσμα (αναλογία 32:1). Ο όγκος κατανομής σε υγιή άτομα είναι περίπου 754 l.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι συντελείται εκτεταμένος μεταβολισμός της βοξελοτόρης μέσω της φάσης I (οξειδωση και αναγωγή), της φάσης II (γλυκουρονιδίωση) και συνδυασμών των μεταβολικών φάσεων I και II. Η οξειδωση της βοξελοτόρης διενεργείται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4, με μικρή συνεισφορά των CYP2C19, CYP2B6 και CYP2C9. Η θείωση της βοξελοτόρης διενεργείται κατά κύριο λόγο από το SULT1B1 και το SULT1C4 και η άμεση γλυκουρονιδίωση της βοξελοτόρης διενεργείται από το UGT1A1 και το UGT1A9. Ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα προκύπτει από Ο-απαλκυλίωση-θείωση και αντιπροσωπεύει το 16,8% του σχετικού με τη βοξελοτόρη υλικού στο πλάσμα. Πέντε ακόμη μεταβολίτες αντιπροσωπεύουν συνολικά το 23% του σχετικού με τη βοξελοτόρη υλικού στο πλάσμα, με τον καθένα να συνεισφέρει έως 9%. Όλοι οι άλλοι μεταβολίτες ήταν κάτω του 5%.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής της βοξελοτόρης είναι ο μεταβολισμός, με επακόλουθη απέκκριση των μεταβολιτών στα ούρα και τα κόπρανα. Η απέκκριση της αμετάβλητης βοξελοτόρης είναι ελάχιστη (< 1% της δόσης στα ούρα). Ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) του χρόνου ημίσειας ζωής κατά την τελική φάση αποβολής για τη βοξελοτόρη σε ασθενείς με ΔΝ είναι 38,7 ώρες (30,2%) με παράλληλη μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και το πλήρες αίμα. Η φαινομενική κάθαρση της βοξελοτόρης μετά την από του στόματος χορήγηση εκτιμήθηκε σε 6,1 l/ώρα στο πλάσμα σε ασθενείς με ΔΝ.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στην απέκκριση της βοξελοτόρης σε άτομα χωρίς ΔΝ και ασθενείς με ΔΝ. Μετά από εφάπαξ δόση βοξελοτόρης των 900 mg, η έκθεση στο πλήρες αίμα σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/λεπτό/1,73 m²) ήταν 25% χαμηλότερη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι συγκεντρώσεις του μη δεσμευμένου φαρμάκου στο πλάσμα ήταν συγκρίσιμες. Σε ασθενείς με ΔΝ, παρατηρήθηκε μια τάση για υψηλότερη έκθεση στη βοξελοτόρη σε χαμηλότερα επίπεδα της Κυστατίνης C (Cystatin C). Τα υψηλότερα επίπεδα της Κυστατίνης C που τυπικά

παρατηρούνται στη νεφρική δυσλειτουργία δεν συσχετίστηκαν με υψηλότερη έκθεση στη βοξελοτόρη.

Η βοξελοτόρη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (NNTΣ) που χρειάζονται αιμοκάθαρση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Στο πλάσμα, η C_{max} ήταν 1,2 φορές υψηλότερη σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A κατά Child Pugh), 1,5 φορές υψηλότερη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου B κατά Child Pugh) και 1,4 φορές υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου C κατά Child Pugh), ενώ η AUC_{inf} ήταν 1,1 φορές υψηλότερη σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 1,2 φορές υψηλότερη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 1,9 φορές υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Στο πλήρες αίμα, η αύξηση στην έκθεση ήταν παρόμοια με εκείνη στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται η μείωση της ημερήσιας δόσης της βοξελοτόρης στα 1.000 mg σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Οι τιμές της C_{max} στο πλάσμα και το πλήρες αίμα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μετά από προσαρμογή της δόσης αναμένεται να είναι παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που λαμβάνουν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 1.500 mg ημερησίως. Η AUC του πλάσματος και του πλήρους αίματος αναμένεται να είναι ~25% υψηλότερες σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μετά από προσαρμογή της δόσης σε σύγκριση με εκείνες σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που λαμβάνουν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 1.500 mg ημερησίως.

Επίδραση του φύλου, της φυλής και του σωματικού βάρους

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βοξελοτόρης με βάση το φύλο, τη φυλή και το σωματικό βάρος (28 έως 135 kg).

Επίδραση της ηλικίας

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βοξελοτόρης με βάση την ηλικία (12 έως 59 ετών).

Επίδραση του αιματοκρίτη

Ο καταμερισμός αίματος προς πλάσμα για τη βοξελοτόρη αυξάνεται με την αύξηση του αιματοκρίτη. Καθώς ο αιματοκρίτης αυξήθηκε από 30,5% στους ασθενείς με ΔN (διάμεση τιμή στα 1.500 mg ημερησίως) στον μέγιστο αιματοκρίτη που μετρήθηκε στα 1.500 mg ημερησίως (35,1%), ο λόγος καταμερισμού αίματος προς πλάσμα αυξήθηκε από 14,8 σε 16,4 (αύξηση 11%).

Ασθενείς με γονότυπο HbSC

Η AUC και η C_{max} σταθερής κατάστασης στο πλήρες αίμα για τη βοξελοτόρη ήταν 50% και 45% υψηλότερες στους ασθενείς με γονότυπο HbSC (n = 11) σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο HbSS (n = 220), ενώ η AUC και η C_{max} σταθερής κατάστασης στο πλάσμα για τη βοξελοτόρη ήταν 23% και 15% υψηλότερες στους ασθενείς με γονότυπο HbSC σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο HbSS.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων in vitro

Ένζυμα CYP: In vitro, η βοξελοτόρη είναι αναστολέας και επαγωγέας του CYP2B6 και αναστολέας των CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Η κλινική σημασία είναι προς το παρόν άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ένζυμα UGT: Δεδομένα in vitro υποδεικνύουν ότι η βοξελοτόρη δεν είναι αναστολέας των UGT1A1, UGT1A9 και UGT2B7 σε μέγιστη συστηματική συγκέντρωση. Λόγω ζητημάτων διαλυτότητας, δεν κατέστη δυνατόν να διερευνηθούν για το UGT1A1 συγκεντρώσεις έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο έντερο. Έως τα 100 μικρογραμμομόρια (την ανώτατη συγκέντρωση που διερευνήθηκε), δεν παρατηρήθηκε καμία αναστολή προς το UGT1A1.

Μεσολαβούμενες από μεταφορείς αλληλεπιδράσεις: Η βοξελοτόρη δεν είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K ή BSEP. Η βοξελοτόρη δρα ως αναστολέας των

μεταφορέων OATP1B1, OAT3 και MATE1 (βλ. παράγραφο 4.5). Η βοξελοτόρη δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ή BSEP.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Το κύριο εύρημα που συσχετίστηκε με τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων βοξελοτόρης ήταν η αντισταθμιστική ερυθροποίηση που εκδηλώθηκε ως αυξημένη μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) η οποία συσχετίστηκε, στη μικροσκοπική εξέταση, με υπερκυτταρικό μυελό των οστών και σπληνικό ερυθρό πολφό και αυξημένο βάρος του σπλήνα σε αρουραίους, ποντικούς και πιθήκους cynomolgus. Στους πιθήκους, πρώιμα στάδια αυτής της επίδρασης παρατηρήθηκαν σε επίπεδα δόσης συγκρίσιμα με την κλινική έκθεση (πολλαπλάσιο έκθεσης $\sim 0,6$ με βάση τις τιμές της C_{max} στο πλάσμα). Η βοξελοτόρη προκάλεσε επίσης δυσανεξία στο γαστρεντερικό σύστημα αποδιδόμενη σε τοπικό ερεθισμό. Άλλα ευρήματα που αποδόθηκαν στη βοξελοτόρη περιλαμβάνουν την επαγωγή των ενζύμων CYP στο ήπαρ ποντικών και αρουραίων, τροποποιημένη απόκριση σε αντιγόνα εξαρτώμενη από T-κύτταρα σε τρωκτικά και πιθήκους και παράταση διορθωμένων διαστημάτων QT (QTc) σε πιθήκους. Μετά την ανοσοποίηση με αιμοκυανίνη «keyhole limpet» (KLH), η βοξελοτόρη προκάλεσε τους σημαντικά μειωμένους τίτλους IgG (αρουραίοι, πίθηκοι) και IgM (πίθηκοι), μια όψιμη κορύφωση στην αντισωματική απόκριση (πίθηκοι) και τις μεταβολές στη σχετική κατανομή των λεμφοκυττάρων (αρουραίοι). Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν στο πολλαπλάσιο έκθεσης της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης $\sim 0,6$ στους πιθήκους και $\sim 4,0$ στους αρουραίους, με βάση την τιμή της C_{max} στο πλάσμα. Η θεραπεία με βοξελοτόρη στο πολλαπλάσιο έκθεσης $\sim 2,5$ της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης οδήγησε σε παράταση των διαστημάτων QT και QTc στους πιθήκους.

Αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η θεραπεία αρουραίων με βοξελοτόρη σε πολλαπλάσιο έκθεσης ~ 4 της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης προκάλεσε μειωμένη κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και αυξημένο ποσοστό μη φυσιολογικών σπερματοζωαρίων, καθώς και αυξημένο βάρος των όρχεων και του προστάτη και μειωμένο βάρος των σπερματοδόχων κύστεων. Ωστόσο, αυτές οι επιδράσεις δεν επηρέασαν την αναπαραγωγική απόδοση. Η βοξελοτόρη δεν είχε τερατογόνο δράση στους αρουραίους και τα κουνέλια σε επίπεδα έκθεσης που προκαλούν τοξικότητα στη μητέρα (πολλαπλάσιο έκθεσης με βάση την AUC αίματος 2,8 στους αρουραίους και 0,3 στα κουνέλια). Η βοξελοτόρη απεκκρίνεται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Η έκθεση στο γάλα ήταν έως και 0,4 φορές υψηλότερη της έκθεσης στο πλάσμα στις μητέρες, οδηγώντας σε επακόλουθη έκθεση στο πλάσμα στους απογόνους. Στη μελέτη τοξικότητας στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη, σε προβλεπόμενο πολλαπλάσιο έκθεσης $\sim 2,6$ της αναμενόμενης έκθεσης για τον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στους απογόνους, που εκδηλώθηκαν ως μειωμένος δείκτης βιωσιμότητας των νεογνών και επίμονα χαμηλότερο βάρος των νεογνών.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι η βοξελοτόρη δεν είναι βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική για το περιβάλλον, ωστόσο έχει τη δυνατότητα να εμμένει σε ιζήματα (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)
Πυρίτιο, κολλοειδές άνδρο (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και επαγωγική σφράγιση από αλουμίνιο. Η φιάλη περιέχει επίσης δοχείο με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Συσκευασία των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να εμμένει στο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1622/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14/02/2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Ή

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oxbrvta 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βοξελοτόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg βοξελοτόρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1622/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Oxbryta 500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oxbrvta 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βοξελοτόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg βοξελοτόρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1622/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό, στο κουτί.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Oxbryta 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία βοξελοτόρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Oxbryta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Oxbryta
3. Πώς να πάρετε το Oxbryta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Oxbryta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Oxbryta και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Oxbryta και πώς λειτουργεί

Το Oxbryta περιέχει τη δραστική ουσία βοξελοτόρη. Η βοξελοτόρη δρα σε μια πρωτεΐνη στα ερυθρά αιμοσφαίρια που ονομάζεται αιμοσφαιρίνη για να τη βοηθήσει να προσλάβει το οξυγόνο που τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να παρέχουν σε όλο το σώμα.

Οι ασθενείς με μια πάθηση που ονομάζεται δρεπανοκυτταρική νόσος έχουν μια παραλλαγμένη μορφή της αιμοσφαιρίνης που ονομάζεται δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρίνη και διαφέρει από τη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη. Όταν η δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρίνη αποδεσμεύει οξυγόνο στους ιστούς, συνενώνεται σχηματίζοντας μακριές ράβδους και οδηγεί τα ερυθρά αιμοσφαίρια να αλλάξουν σχήμα παίρνοντας μορφή μισοφέγγαρου, κάτι που τα κάνει άκαμπτα και όμοια με δρεπάνια. Τα δρεπανοειδή ερυθρά αιμοσφαίρια δεν μπορούν να χορηγήσουν οξυγόνο το ίδιο καλά με τα υγιή ερυθρά αιμοσφαίρια, και επίσης διαλύονται πιο γρήγορα, πράγμα που οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτική αναιμία). Βελτιώνοντας τον τρόπο με τον οποίο η παραλλαγμένη αιμοσφαιρίνη συγκρατεί το οξυγόνο, το Oxbryta βελτιώνει τη λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων και παρατείνει τη διάρκεια ζωής τους.

Ποια είναι η χρήση του Oxbryta

Το Oxbryta, μόνο του ή μαζί με υδροξυκαρβαμίδη (γνωστή και ως υδροξουρία), χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **αιμολυτικής αναιμίας** σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 12 ετών με **δρεπανοκυτταρική νόσο**.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Oxbrvta

Μην πάρετε το Oxbrvta

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βοξελοτόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Oxbrvta εάν έχετε:

- σοβαρά νεφρικά προβλήματα
- σοβαρά ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του Oxbrvta.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε σύμπτωμα αλλεργικής αντίδρασης, σταματήστε να παίρνετε το Oxbrvta και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή ζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια. Συμπτώματα αποτελούν, για παράδειγμα, το εξάνθημα (όπως το κνιδωτικό εξάνθημα ή αλλιώς κνίδωση), η δυσκολία στην αναπνοή και το πρήξιμο του προσώπου.

Σοβαρή δερματική αντίδραση όπως η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), έχει αναφερθεί σε συσχέτιση με τη θεραπεία με Oxbrvta. Σταματήστε τη χρήση του Oxbrvta και ζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή τη σοβαρή δερματική αντίδραση που περιγράφεται στην παράγραφο 4.

Εάν υποβάλλεστε σε μεταγγίσεις αίματος, συζητήστε με τον γιατρό σας τις πιθανές δυσκολίες στην ερμηνεία ορισμένων αιματολογικών εξετάσεων όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων για αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Oxbrvta

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Oxbrvta ή μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας και άλλων παθήσεων)
- σιρόλιμους, τακρόλιμους (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση)
- βαλσαμόχορτο (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης)
- αλφεντανύλη (ένα παυσίπονο που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης με αναισθητικό)

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε ιατρική πράξη ή χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον γιατρό σας ότι παίρνετε το Oxbrvta.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Κύηση**
Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Oxbrvta κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- **Θηλασμός**
Μη θηλάσετε για όσο καιρό παίρνετε το Oxbrvta, επειδή δεν είναι γνωστό εάν η βοξελοτόρη περνάει στο μητρικό γάλα και θα μπορούσε να επηρεάσει το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Oxbrvta δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Oxbrvta περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση τριών δισκίων, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Oxbrvta

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και παιδιά από 12 ετών είναι:

Τρία δισκία των 500 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα από το στόμα.

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, με ή χωρίς τροφή. Μην κόβετε, μη συνθλίβετε και μη μασάτε τα δισκία, επειδή έχουν δυσάρεστη γεύση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Oxbrvta από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Oxbrvta

Συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα δόσης την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Oxbrvta

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε το Oxbrvta καθημερινά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το Oxbrvta και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή ζητήστε επείγοντος ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- **αλλεργικές αντιδράσεις**
Συμπτώματα αποτελούν, για παράδειγμα, το εξάνθημα (που περιλαμβάνει το κνιδωτικό εξάνθημα ή αλλιώς κνίδωση), η δυσκολία στην αναπνοή και το πρήξιμο του προσώπου.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).

Μπορεί να παρουσιαστούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- διάρροια
- κοιλιακός πόνος
- ναυτία
- εξάνθημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Oxbrvta

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Oxbrvta

- Η δραστική ουσία είναι η βοξελοτόρη. Ένα δισκίο περιέχει 500 mg βοξελοτόρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)

- καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
- νάτριο λαουρυλοθειϊκό (E487)
- πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο (E551)
- μαγνήσιο στεατικό (E470b)
- πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
- τιτανίου διοξείδιο (E171)
- πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
- τάλκης (E553b)
- σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Εμφάνιση του Oxbrvta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Ανοιχτά κίτρινα έως κίτρινα, ωσειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένο το «GBT 500» στη μία πλευρά. Διαστάσεις δισκίων: περίπου 18 mm × 10 mm.

Το Oxbrvta είναι συσκευασμένο σε πλαστική φιάλη με πάμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Η φιάλη περιέχει επίσης σπείρωμα και δοχείο με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος για να διατηρεί το φάρμακό σας στεγνό. Η φιάλη διατίθεται μέσα σε κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Ή

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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 A.E.
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 A.E. (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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη βοξελοτόρη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Με βάση την ανασκόπηση δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα που διενήργησε η PRAC, η PRAC θεωρεί ότι η σχέση κινδύνου-οφέλους των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βοξελοτόρη παραμένει αμετάβλητη, αλλά συνιστά τροποποίηση στους όρους της (των) άδειας(ών) κυκλοφορίας ως εξής:

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη *Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)*, και συγκεκριμένα 3 αυθόρμητες αναφορές που περιλαμβάνουν μια στενή χρονική συσχέτιση, μια θετική απόκριση σε διακοπή ή/και σε επαναχορήγηση του φαρμάκου (positive de-challenge and/or re-challenge), η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιολογική σχέση μεταξύ της βοξελοτόρης και της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο πόρισμα ότι οι πληροφορίες για τα προϊόντα που περιέχουν βοξελοτόρη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη βοξελοτόρη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βοξελοτόρη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.