

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Oxbryta 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg vokselatora.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svjetložute do žute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete veličine približno 18 mm × 10 mm, s oznakom „GBT 500“ utisnutom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Oxbryta, u monoterapiji ili u kombinaciji s hidroksikarbamidom, indiciran je za liječenje hemolitičke anemije kao posljedice bolesti srpastih stanica u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u liječenju bolesti srpastih stanica.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Oxbryta iznosi 1500 mg (tri filmom obložene tablete od 500 mg), a uzima se peroralno jednom dnevno.

Ako se propusti doza, liječenje je potrebno nastaviti sljedećeg dana.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina preporučena doza lijeka Oxbryta jednaka je kao i u odraslih.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Oxbryta u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije ne preporučuje se prilagodba doze. Lijek Oxbryta nije procijenjen u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti kojima je potrebna dijaliza (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ne preporučuje se prilagodba doze lijeka Oxbryta. Preporučena doza vokselatora u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C) iznosi 1000 mg (dvije filmom obložene tablete od 500 mg) jednom dnevno (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Oxbryta filmom obložene tablete treba progutati cijele s vodom. Oxbryta se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Zbog neugodnog okusa tablete se ne smiju rezati, drobiti ili žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti u < 1% bolesnika liječenih vokselotorom. Kliničke manifestacije mogu uključivati generalizirani osip, urtikariju, blagi nedostatak zraka, blago oticanje lica i eozinofiliju (vidjeti dio 4.8).

Ako se razviju reakcije preosjetljivosti, potrebno je prekinuti primjenu vokselatora i uvesti odgovarajuću medikamentnu terapiju. S primjenom vokselatora ne smije se nastaviti u bolesnika koji su imali te simptome tijekom prethodne primjene.

Utjecaj na laboratorijske nalaze

Primjena lijeka Oxbryta može ometati mjerenje podtipova hemoglobina (HbA, HbS i HbF) tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC). Ako je potrebno precizno kvantificirati vrste hemoglobina, kromatografiju treba provesti nakon što bolesnik nije primao terapiju lijekom Oxbryta prethodnih 10 dana.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici vokselatora u ispitanika bez bolesti srpastih stanica s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Prilagodba doze nije potrebna. Sigurnost primjene vokselatora nije procijenjena u bolesnika s bolešću srpastih stanica i završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijeva dijalizu.

Oštećenje jetrene funkcije

Ograničeni su podaci o sigurnosti primjene vokselatora u bolesnika s bolešću srpastih stanica i različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije. Na temelju farmakokinetičkih podataka u ispitanika bez bolesti srpastih stanica, teško oštećenje jetrene funkcije povećava izloženost vokselotoru (vidjeti dio 5.2). Stoga je u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C) dozu vokselatora potrebno prilagoditi (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena jakih induktora CYP3A4

Zbog rizika od smanjene djelotvornosti vokselatora, istodobnu primjenu lijeka Oxbryta i jakih induktora CYP3A4 treba izbjeći (vidjeti dio 4.5).

Genotipovi bolesti srpastih stanica

U ključnom ispitivanju faze 3 većina bolesnika (90,5%) imala je bolest srpastih stanica genotipa HbSS (75,2%) ili HbS/ β^0 -talasemiju (15,3%). Stoga su podaci o sigurnosti i djelotvornosti za druge genotipove bolesti srpastih stanica ograničeni.

Stariji

Klinička ispitivanja vokselatora nisu uključivala bolesnike starije od 65 godina.

Terapija u kombinaciji s hidroksikarbamidom

Kada se lijek Oxbryta primjenjuje u kombinaciji s hidroksikarbamidom, potrebno je pogledati informacije o propisivanju hidroksikarbamida.

Imunosupresivni učinci

Vokselotor je smanjio humoralni imunski odgovor na antigene u štakora i majmuna. Klinički značaj tih promjena u bolesnika koji su već imunokompromitirani ili u bolesnika koji se liječe imunosupresivnim lijekovima ne može se isključiti.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 1500 mg (dnevna doza), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na vokselotor

Jaki induktori CYP3A4

Istodobna primjena jakih induktora CYP3A4 može smanjiti izloženost vokselotoru i dovesti do smanjene djelotvornosti.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu vokselatora i jakih induktora CYP3A4 (tj. rifampicina, fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina i ekstrakta gospine trave).

Ostale ispitane interakcije

Itrakonazol (jaki inhibitor CYP3A4), omeprazol (smanjuje sekreciju želučane kiseline) i hidroksikarbamid nisu utjecali na farmakokinetiku vokselatora.

Učinak vokselatora na druge lijekove

Supstrati CYP3A4

Vokselotor je povećao sistemsku izloženost midazolamu (osjetljivom supstratu CYP3A4). Pri supterijskoj dozi vokselatora, izloženost midazolamu, supstratu CYP3A4, povećala se u zdravih ispitanika 1,6 puta (za vokselotor su zabilježeni C_{max} 7,0 – 8,0 $\mu\text{g/ml}$ i AUC 126,3 – 148,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Očekuje se da će učinak pune doze vokselatora biti veći. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu vokselatora s osjetljivim supstratima CYP3A4 uske terapijske širine (tj. alfentanilom, sirolimusom i takrolimusom). Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, valja razmotriti sniženje doze osjetljivih supstrata CYP3A4.

Supstrati CYP2B6

In vitro ispitivanja pokazala su da vokselotor djeluje kao inhibitor i induktor CYP2B6 (vidjeti dio 5.2). Budući da klinički značaj toga trenutno nije poznat, preporučuje se oprez kad se vokselotor primjenjuje istodobno s osjetljivim supstratima CYP2B6 kao što su bupropion i efavirenz.

Supstrati CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19

Vokselotor je *in vitro* inhibitor CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 pri maksimalnim sistemskim koncentracijama. Primjenom supsterapijskih doza vokselotora u zdravih ispitanika, nije opažena promjena u izloženosti S-varfarinu (supstrat CYP2C9) i omeprazolu (supstrat CYP2C19) (za vokselotor zabilježeni su C_{max} 7,0 – 8,0 $\mu\text{g/ml}$ i AUC 126,3 – 148,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Učinak pune doze vokselotora trenutačno nije poznat. Preporučuje se oprez kad se vokselotor primjenjuje istodobno s osjetljivim supstratima enzima CYP.

Interakcije lijekova posredovane prijenosnicima

U *in vitro* ispitivanjima pokazalo se da vokselotor može djelovati kao inhibitor prijenosnika OATP1B1, OAT3 i MATE1 (vidjeti dio 5.2). Stoga se preporučuje oprez kad se vokselotor primjenjuje istodobno s osjetljivim supstratima tih prijenosnika, a osobito sa supstratima uske terapijske širine.

Istodobna primjena vokselotora s digoksinom (supstratom P-gp-a) nije izmijenila digoksin u klinički značajnoj mjeri. Vokselotor nije inhibitor pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP). Nije poznato utječe li vokselotor na oralnu apsorpciju supstrata proteina rezistencije raka dojke (BCRP).

Oralni kontraceptivi i drugi steroidni lijekovi

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima. Međutim, prema rezultatima dobivenim u *in vitro* ispitivanjima, ne očekuje se negativan utjecaj vokselotora na djelotvornost kontraceptiva.

Ostale ispitivane interakcije

Vokselotor nije promijenio sistemsku izloženost kofeinu (supstrat CYP1A2) i metoprololu (supstrat CYP2D6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni vokselotora u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Oxbryta tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se vokselotor/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se vokselotor izlučuje u mlijeko i zatim ga sisanjem unosi mladunčad (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Vokselotor se ne smije primjenjivati tijekom razdoblja dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku vokselotora na plodnost u ljudi. U štakora su opaženi učinci na pokretljivost i morfologiju spermija. Međutim, ti učinci nisu utjecali na sposobnost reprodukcije (vidjeti dio 5.3). Značaj tih nalaza za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oxbryta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave uključuju glavobolju (31,8%), dijareju (22,7%) i bol u abdomenu (22,7%). Ozbiljne nuspojave uključuju glavobolju (1,1%) i preosjetljivost na lijek (1,1%). Do trajnog prestanka primjene zbog nuspojava došlo je u 2,3% bolesnika.

U ključnom ispitivanju doza je zbog nuspojava bila prilagođena (doza je snižena ili je primjena doze privremeno prekinuta) u 13,6% bolesnika koji su primali vokselotor. Nuspojave zbog kojih je bila potrebna prilagodba doze uključivale su osip (4,5%), dijareju (3,4%), glavobolju (2,3%), mučninu (2,3%), bol u abdomenu (1,1%) i preosjetljivost na lijek (1,1%).

Tablični popis nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave lijeka koje su se razvile u bolesnika liječenih vokselotorom u dozi od 1500 mg tijekom 72-tjednog randomiziranog, dvostruko slijepog, ključnog ispitivanja faze 3 kontroliranog placebom (n = 88).

Nuspojave zabilježene kod primjene vokselatora navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenom izrazu. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene prema kategorijama učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka iz kliničkog ispitivanja). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacije organskih sustava	Nuspojave ^a	Kategorija učestalosti
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost na lijek	manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	dijareja bol u abdomenu ^b mučnina	vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^c	vrlo često

^a. Prema kriterijima američkog Nacionalnog instituta za rak, nuspojave su bile 1. ili 2. stupnja, osim dijareje (n = 1), mučnine (n = 1), osipa (n = 1), generaliziranog osipa (n = 3) i preosjetljivosti (n = 1) koje su bile 3. stupnja.

^b. Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu i bol u donjem abdomenu.

^c. Osip je uključivao osip, urtikariju, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, pruritički osip i papularni osip.

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji probavnog sustava

U ključnom ispitivanju faze 3 najčešće zabilježene nuspojave u probavnom sustavu bile su dijareja, bol u abdomenu i mučnina, s time da se za dijareju i mučninu pokazala ovisnost o dozi. Većina zabilježenih događaja u probavnom sustavu bila je 1. ili 2. stupnja, moglo ih se kontrolirati bez potrebe za prekidom primjene doze, sniženjem doze ili prestankom liječenja, a povukli su se s nastavkom primjene. Nuspojave u probavnom sustavu koje su dovele do sniženja doze zabilježene su u 4,5% bolesnika. Najčešća nuspojava bila je dijareja i zabilježena je u 22,7% bolesnika liječenih vokselotorom u dozi od 1500 mg i 11,0% bolesnika koji su primali placebo. Dijareja je u 1 (1,1%) slučaju bila 3. stupnja. U skupini koja je primala vokselotor od 1500 mg u 1 (1,1%) bolesnika zabilježena je mučnina kao ozbiljna nuspojava, što je rezultiralo hospitalizacijom.

Preosjetljivost na lijek

U ključnom ispitivanju faze 3 u 1 bolesnika (1,1%) razvila se reakcija preosjetljivosti 40. dan ispitivanja. Opaženi simptomi uključivali su generalizirani morbiliformni osip, urtikariju, blagi nedostatak zraka, blago oticanje lica, pireksiju, glavobolju i dijareju. Opažene su povišene vrijednosti eozinofila. Simptomi su se smanjili nakon što je vokselotor obustavljen, ali su se s nastavkom primjene vokselatora ponovno pojavili. Povukli su se uz primjenu antihistaminika i oralnih kortikosteroida.

Osip

U ključnom ispitivanju faze 3 osip je zabilježen u 14,8% bolesnika iz skupine koja je liječena vokselotorom u dozi od 1500 mg i 11,0% bolesnika iz skupine koja je primala placebo. Većina događaja osipa bila je sličnog izgleda (u skladu s tipičnim makulopapularnim erupcijama izazvanima lijekom) i rasprostranjenosti, nije bila povezana s ekstradermalnim simptomima i mogla se klinički kontrolirati bez terapije ili terapijom uključujući oralne antihistaminike ili topikalne kortikosteroide. Analizom izloženosti i odgovora nije ustanovljen statistički značajan odnos između doze ili izloženosti i odgovora.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil opažen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina liječenih vokselotorom u kliničkim ispitivanjima bio je sličan onom u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U ključnom ispitivanju faze 3 zabilježen je jedan slučaj predoziranja kada je bolesnik odjednom uzeo ukupno 3000 mg vokselatora. S tim događajem nisu bile povezane nikakve nuspojave.

U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski i prema potrebi uvesti mjere potpornog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi hematološki lijekovi, ATK oznaka: B06AX03

Mehanizam djelovanja

Vokselotor je inhibitor polimerizacije hemoglobina S (HbS) koji se veže na HbS u stehiometrijskom omjeru 1 : 1 i preferencijalno raspodjeljuje u eritrocite. Povećanjem afiniteta hemoglobina za kisik, vokselotor ovisno o dozi inhibira polimerizaciju hemoglobina S. Vokselotor inhibira promjenu eritrocita u srpasti oblik i poboljšava njihovu fleksibilnost.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak liječenja vokselotorom pokazao je povećanje afiniteta Hb za kisik, ovisno o dozi, kako je utvrđeno na temelju promjene vrijednosti p20 i p50 (parcijalni tlak kisika pri kojem se postiže zasićenost hemoglobina kisikom od 20% ili 50%) koja je bila u linearnoj korelaciji s izloženošću vokselotoru, što je dovelo do inhibicije polimerizacije HbS. Sprječavanjem polimerizacije smanjuje se hemoliza (nekonjugirani bilirubin kao pokazatelj) uz istodobno smanjenje postotnog udjela retikulocita i povećanje Hb, što se podudara s poboljšanjem hemolitičke anemije.

Elektrofiziologija srca

Pri koncentracijama u plazmi približno 2 puta većim od terapijskih koncentracija, vokselotor nije produljio QT interval u klinički značajnoj mjeri.

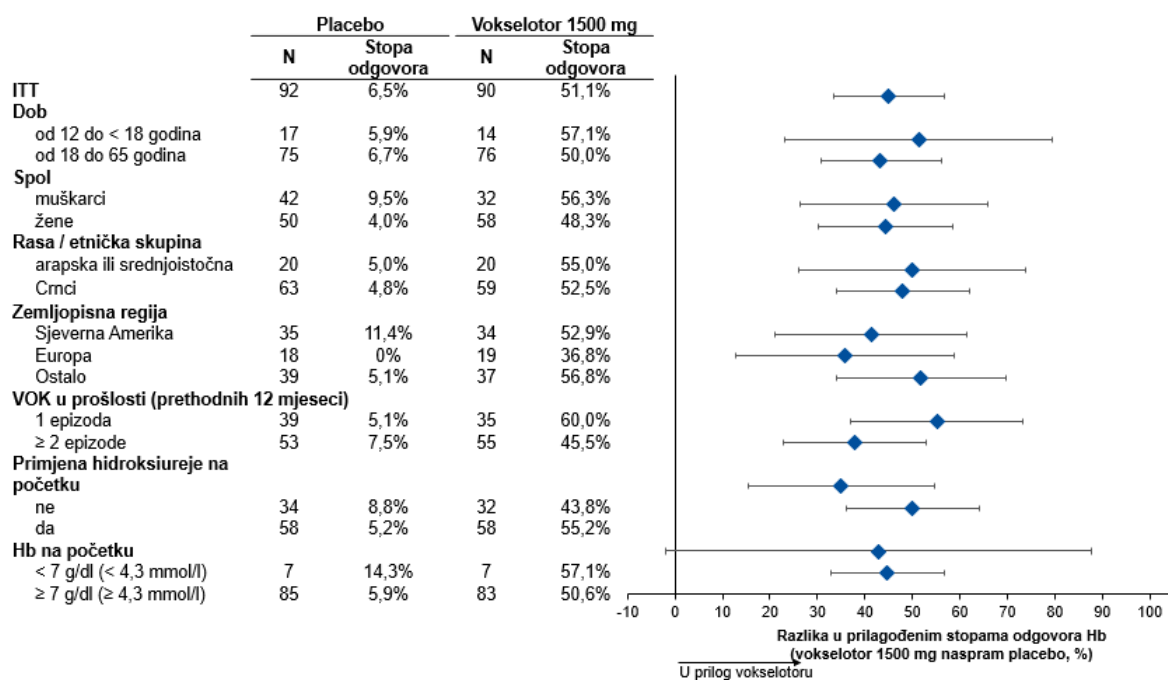
Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene vokselatora u bolesnika s bolešću srpastih stanica procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju kontroliranom placebom (EudraCT2016-003370-40). U tom je ispitivanju 274 bolesnika randomizirano u skupine koje su peroralno primale dnevnu dozu vokselatora od 1500 mg (N = 90) ili 900 mg (N = 92) ili placebo (N = 92). Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje ako su na početku imali vrijednosti Hb \geq 5,5 g/dl (3,41 mmol/l) do \leq 10,5 g/dl (6,52 mmol/l), a tijekom 12 mjeseci prije uključanja između 1 i 10 događaja vazookluzivne krize (VOK). Prikladni bolesnici na stabilnim dozama hidroksikarbamida najmanje 90 dana, mogli su nastaviti terapiju hidroksikarbamidom tijekom cijelog ispitivanja. Randomizacija je bila stratificirana prema tome prima li već bolesnik hidroksikarbamid (da, ne), prema zemljopisnoj regiji (Sjeverna Amerika, Europa, ostalo) i dobi (od 12 do < 18 godina, od 18 do 65 godina). Ključni kriteriji isključivanja obuhvaćali su bolesnike (1) koji su redovito primali transfuzije eritrocita, (2) primali transfuzije eritrocita unutar proteklih 60 dana, (3) primili eritropoetin unutar 28 dana od uključanja, (4) koji imaju aktivan hepatitis A, B ili C ili za koje je poznato da su pozitivni na virus humane imunodeficijencije (HIV), (5) imaju tešku bubrežnu insuficijenciju, (6) imaju bolest jetre koja nije kontrolirana, (7) bolesnice koje su trudne ili (8) bolesnice koje doje.

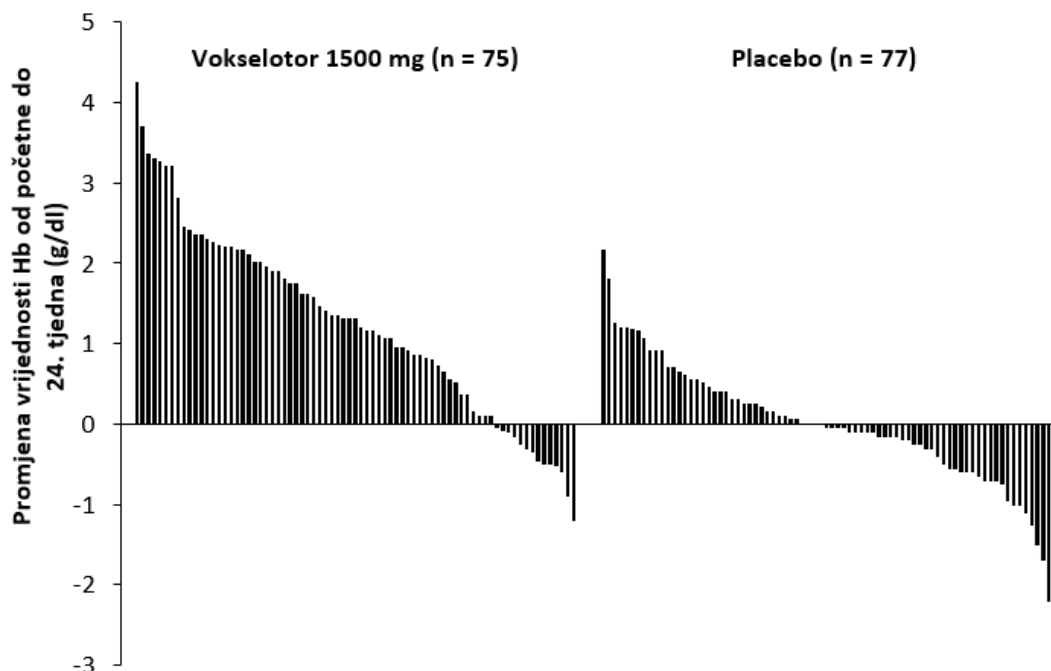
Sedamdeset i pet posto bolesnika imalo je genotip HbSS, 15% imalo je HbS/ β^0 -talasemiju, 4% HbS/ β^+ -talasemiju, 3% HbSC, a 3% druge varijante srpastih stanica. Većina ih je primala terapiju hidroksikarbamidom (65%). Medijan dobi iznosio je 24 godine (raspon: od 12 do 64 godine); 46 (17%) bolesnika bilo je u dobi od 12 do < 18 godina. Medijan početne vrijednosti Hb bio je 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (od 5,9 do 10,8 g/dl [od 3,66 do 6,70 mmol/l]). Tijekom 12 mjeseci prije uključanja u ispitivanje 115 bolesnika (42%) imalo je 1 događaj VOK-a, a 159 bolesnika (58%) imalo je od 2 do 10 takvih događaja. Od 274 bolesnika, sudjelovanje u ispitivanju prijevremeno je prekinulo 75 bolesnika (27,4%). Glavni razlozi prekida bili su povlačenje pristanka (10,2%) i štetni događaji (8,4%).

Djelotvornost se temeljila na sljedećoj mjeri primarnog ishoda: stopa odgovora za Hb definirana kao porast razine Hb $>$ 1 g/dl (0,62 mmol/l) od početne vrijednosti do 24. tjedna u bolesnika liječenih vokselotorom u dozi od 1500 mg naspram placeba. Stopa odgovora za vokselotor u dozi od 1500 mg iznosila je 51,1% (46/90) u odnosu na 6,5% (6/92) u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). Nisu opažene podskupine s većim odstupanjem odgovora (slika 1). Porast razine Hb opažen je počevši u 2. tjednu i održao se do kraja 72. tjedna. Raspodjela promjene razine Hb u odnosu na početnu, zabilježena u pojedinačnih bolesnika koji su završili 24-tjedno razdoblje primjene vokselatora u dozi od 1500 mg ili placeba, prikazana je na slici 2.

Slika 1: Odgovor hemoglobina u 24. tjednu po podskupinama (vokselotor 1500 mg naspram placebo) (populacija predviđena za liječenje [ITT])



Slika 2: Promjena hemoglobina u 24. tjednu u odnosu na početak na razini pojedinca u bolesnika koji su završili 24-tjedno razdoblje ispitivanja^{a, b}



^{a.} Približno 83% svih randomiziranih bolesnika završilo je razdoblje ispitivanja od 24 tjedna.

^{b.} Prema Međunarodnom sustavu mjernih jedinica (SI), raspon Hb od -3 do 5 g/dl na osi Y odgovara rasponu od -1,86 mmol/l do 3,10 mmol/l na temelju faktora konverzije od 0,6206.

Dodatna procjena djelotvornosti uključila je promjenu Hb i postotnu promjenu udjela nekonjugiranog bilirubina i postotka udjela retikulocita do 24. tjedna i 72. tjedna u odnosu na početak (tablica 2).

Tablica 2: Prilagođena srednja vrijednost (SE) promjene hemoglobina i kliničkih pokazatelja hemolize u 24. i 72. tjednu u odnosu na početak (ITT populacija)

	24. tjedan		72. tjedan	
	Oxbryta 1500 mg svaki dan (N = 90)	Placebo (N = 92)	Oxbryta 1500 mg svaki dan (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)
P-vrijednost	< 0,001		< 0,001	
Nekonjugirani bilirubin %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Postotni udio retikulocita %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = standardna pogreška

Ukupni broj i godišnja stopa incidencije VOK-a tijekom liječenja bili su sljedeći: 219 događaja s prilagođenom stopom incidencije od 2,4 događaja godišnje u skupini liječenoj vokselotorom u dozi od 1500 mg i 293 događaja s prilagođenom stopom incidencije od 2,8 događaja godišnje u skupini koja je primala placebo. Između terapijskih skupina nisu opažene statistički značajne razlike, ali ispitivanje nije ni bilo namijenjeno za otkrivanje razlike.

Na početku ključnog ispitivanja zabilježeni su ulkusi nogu; 4 slučaja ulkusa u skupini liječenoj vokselotorom u dozi od 1500 mg i 3 u skupini koja je primala placebo. U skupini liječenoj vokselotorom, nakon liječenja došlo je do poboljšanja u sva 4 bolesnika s ulkusima nogu na početku (u 3 bolesnika ulkusi su nestali do 72. tjedna, a u 1 se bolesnika umjereno težak ulkus na početku poboljšao do blagog oblika). U jednog su se bolesnika tijekom liječenja razvili novi ulkusi nogu. Nasuprot tomu, u skupini koja je primala placebo samo je u 1 od 3 bolesnika došlo do poboljšanja, a u 5 bolesnika razvili su se novi ulkusi nogu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vokselotor u pedijatrijskoj populaciji od rođenja do < 6 mjeseci u liječenju hemolitičke anemije zbog bolesti srpastih stanica. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vokselotor u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 mjeseci do < 12 godina u liječenju hemolitičke anemije zbog bolesti srpastih stanica, kao i daljnje podatke iz ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 18 godina. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Ispitivanje GBT440 007

Ispitivanje GBT440 007 multicentrično je otvoreno ispitivanje faze 2 s jednom i višestrukim dozama, koje još traje, a namjena mu je procijeniti sigurnost, podnošljivost, farmakokinetiku i djelotvornost vokselatora u pedijatrijskih bolesnika s bolešću srpastih stanica. Ovdje prikazani podaci djelotvornosti i sigurnosti odnose se na završeni dio ispitivanja višestrukih doza u bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s bolešću srpastih stanica (HbSS ili HbS/β⁰-talasemija) koji su primali vokselotor u dozi od 900 mg ili 1500 mg tijekom 24 tjedna.

Ukupno 25 bolesnika primalo je vokselotor u dozi od 900 mg, a 15 bolesnika u dozi od 1500 mg. Medijan dobi u skupini koja je primala vokselotor 1500 mg bio je 14 godina (raspon: 12 – 17 godina), 33% bili su muškog spola i 73% crnci. Većina bolesnika u skupini koja je primala 1500 mg imala je genotip HbSS (80%) i svi su na početku uzimali hidroksikarbamid. Tijekom 12 mjeseci prije probira, 33% bolesnika nije imalo VOK, dok je 33% imalo u tom razdoblju 1 ili 2 VOK-a. Medijan početne razine Hb iznosio je 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Ispitivanje je nakon 24 tjedna završilo 88,0% bolesnika iz skupine koja je primala vokselotor od 900 mg i 80,0% bolesnika iz skupine koja je primala vokselotor od 1500 mg. Jedan bolesnik iz skupine koja je primala vokselotor od 1500 mg prekinuo je sudjelovanje zbog nuspojave (dijareja 1. stupnja).

Procjene djelotvornosti uključivale su kliničke pokazatelje anemije (Hb) i hemolize (postotak udjela retikulocita i nekonjugiranog bilirubina). U skladu s rezultatima ispitivanja vokselatora faze 3, poboljšanja Hb opažena su već u 2. tjednu i održala su se do kraja 24. tjedna; u odnosu na početnu vrijednost Hb, medijan promjene do prosjeka u 20./24. tjednu iznosio je 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) u skupini koja je primala vokselotor u dozi od 1500 mg, smanjenje broja retikulocita u 24. tjednu iznosilo je -17,4% (-35,6; -36,5), a smanjenje nekonjugiranog bilirubina iznosilo je -42,8% (-50,5; -15,4) u toj skupini. Sigurnosni profil podudara se s onim u ispitivanju faze 3.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vrijednosti T_{max} vokselatora u plazmi i punoj krvi nakon peroralne primjene iznosi 2 sata. Srednje vrijednosti vršnih koncentracija u punoj krvi i eritrocitima opažene su između 6 i 18 sati nakon peroralne primjene. Farmakokinetika je linearna u rasponu doza od 100 mg do 2800 mg. Stanje dinamičke ravnoteže nakon ponavljane primjene postiže se unutar 8 dana, a izloženost vokselotoru u plazmi i punoj krvi (tablica 3) podudara se s vrijednostima akumulacije predviđenima na temelju primjene jedne doze u bolesnika s bolešću srpastih stanica.

Tablica 3: Farmakokinetički parametri vokselatora u plazmi i punoj krvi (ispitanici s bolešću srpastih stanica)

Farmakokinetički parametar	Vokselotor 1500 mg Geometrijska sredina (%CV)
Farmakokinetika u plazmi	
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	278 (28,4)
C _{max} (µg/ml)	14 (24,5)
Poluvijek (sati)	38,7 (30,2)
Farmakokinetika u punoj krvi	
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	3830 (33,5)
C _{max} (µg/ml)	180 (31)

Učinak hrane

U zdravih je ispitanika jedna doza lijeka Oxbryta od 900 mg uzeta s obrokom s visokim udjelom masti rezultirala povećanjem vrijednosti C_{max} i AUC u punoj krvi od 45% odnosno 42% u usporedbi s primjenom natašte.

U kliničkim ispitivanjima, ispitanici s bolešću srpastih stanica uzimali su vokselotor bez uputa s obzirom na hranu, i njihove vrijednosti izloženosti vokselotoru u plazmi i punoj krvi bile su slične onima u ispitanika bez bolesti srpastih stanica koji su uzimali vokselotor nakon posta navečer i tijekom noći. Za sve parametre razlika je manja od 20% i ne smatra se klinički značajnom. Stoga se vokselotor može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Vokselotor se apsorbira u plazmu, a zatim se raspodjeljuje pretežno u eritrocite zbog preferencijalnog vezanja za Hb. U bolesnika s bolešću srpastih stanica, prividni volumen distribucije vokselatora u središnjem odjeljku i perifernom odjeljku iznosi 333 l odnosno 72,3 l u plazmi. Vezanje za proteine *in vitro* iznosi 99,8%. U bolesnika s bolešću srpastih stanica, omjer koncentracija u krvi i plazmi približno je 15 : 1.

Farmakokinetika vokselatora u zdravih ispitanika razlikuje se od farmakokinetike u bolesnika s bolešću srpastih stanica zbog različite raspodjele između krvi i plazme (omjer 32 : 1). Volumen distribucije u zdravih osoba iznosi približno 754 l.

Biotransformacija

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazuju da se vokselotor ekstenzivno metabolizira reakcijama I. faze (oksidacija i redukcija), II. faze (glukuronidacija) i kombinacijom reakcija I. i II. faze metabolizma. Oksidacija vokselatora posredovana je prvenstveno enzimom CYP3A4, uz manji doprinos enzima CYP2C19, CYP2B6 i CYP2C9. U sulfataciji vokselatora posreduju prvenstveno SULT1B1 i SULT1C4, a u izravnoj glukuronidaciji vokselatora posreduju UGT1A1 i UGT1A9. Glavni metabolit u plazmi posljedica je O-dealkilacije i O-sulfacije i čini u plazmi 16,8% materijala povezanog s vokselotorom. Na pet daljnjih metabolita odnosi se ukupno 23% materijala povezanog s vokselotorom u plazmi, pri čemu je njihov pojedinačni doprinos do 9%. Na sve druge metabolite odnosi se manje od 5%.

Eliminacija

Glavni put eliminacije vokselatora jest metabolizam s kasnijim izlučivanjem metabolita u urin i feces. Vokselotor se minimalno izlučuje u nepromijenjenom obliku (< 1% doze u urinu). Geometrijska sredina (%CV) terminalnog poluvijeka eliminacije vokselatora u bolesnika s bolešću srpastih stanica iznosi 38,7 sati (30,2%) s time da se koncentracije u plazmi i punoj krvi snižavaju paralelno. U bolesnika s bolešću srpastih stanica, prividni oralni klirens vokselatora procijenjen je kao 6,1 l/h u plazmi.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Bubrežna funkcija nije klinički značajno utjecala na izlučivanje vokselatora ni u bolesnika koji nisu imali bolest srpastih stanica ni u onih s bolešću srpastih stanica. Nakon jedne doze od 900 mg izloženost vokselotoru u punoj krvi u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bila je 25% niža od izloženosti u zdravih kontrolnih ispitanika. Nevezane koncentracije u plazmi bile su slične. U bolesnika s bolešću srpastih stanica opažen je trend prema većoj izloženosti vokselotoru pri nižim razinama cistatina C. Više razine cistatina C koje se obično opažaju pri oštećenju bubrežne funkcije, nisu bile povezane s većom izloženosti vokselotoru.

Vokselotor nije procijenjen u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijeva dijalizu.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

U plazmi, vrijednost C_{\max} bila je 1,2 puta viša u ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A), 1,5 puta viša u ispitanika s umjerenim oštećenjem (Child-Pugh B) i 1,4 puta viša u onih s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C), dok je vrijednost AUC_{inf} bila 1,1 puta viša u ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije, 1,2 puta viša u onih s umjerenim oštećenjem i 1,9 puta viša u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Povećanje izloženosti u punoj krvi bilo je slično povećanju izloženosti u plazmi. U ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba doze, ali se u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije preporučuje sniziti dnevnu dozu vokselatora na 1000 mg (vidjeti dio 4.2). Očekuje se da će u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, nakon prilagodbe doze, vrijednosti C_{\max} u plazmi i punoj krvi biti slične onima u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom koji su liječeni preporučenom dozom od 1500 mg dnevno. Nakon prilagodbe doze, očekuje se da će vrijednosti AUC-a u plazmi i punoj krvi u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije biti ~25% više nego u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom koji su liječeni preporučenom dozom od 1500 mg dnevno.

Učinak spola, rasne/etničke pripadnosti i tjelesne težine

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici vokselatora na temelju spola, rasne/etničke pripadnosti i tjelesne težine (od 28 do 135 kg).

Učinak dobi

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici vokselatora na temelju dobi (od 12 do 59 godina).

Učinak hematokrita

Koncentracija vokselatora u krvi u odnosu na plazmu povećava se s porastom vrijednosti hematokrita. Kad se u bolesnika s bolešću srpastih stanica vrijednost hematokrita povećala od 30,5% (medijan pri 1500 mg dnevno) do maksimalne izmjerene vrijednosti hematokrita pri 1500 mg dnevno (35,1%), koncentracija u krvi u odnosu na plazmu povećala se od 14,8 do 16,4 (povećanje od 11%).

Bolesnici s genotipom HbSC

U punoj krvi, vrijednosti AUC i C_{\max} vokselatora u stanju dinamičke ravnoteže bile su 50% i 45% više u bolesnika s genotipom HbSC (n = 11) nego u bolesnika s genotipom HbSS (n = 220), dok su vrijednosti AUC i C_{\max} vokselatora u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi bile 23% i 15% više u bolesnika s genotipom HbSC nego u bolesnika s genotipom HbSS.

Interakcije lijeka in vitro

Enzimi CYP: Vokselotor je *in vitro* inhibitor i induktor CYP2B6 te inhibitor CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Klinički značaj toga trenutačno nije poznat (vidjeti dio 4.5).

Enzimi UGT: Podaci dobiveni *in vitro* pokazuju da vokselotor nije inhibitor UGT1A1, UGT1A9 i UGT2B7 pri maksimalnoj sistemskoj koncentraciji. Zbog problema s topljivošću, za UGT1A1 nije bilo moguće ispitati koncentracije do maksimalnih koncentracija u crijevima. Do 100 μmol (najveća ispitivana koncentracija) nije opažena inhibicija UGT1A1.

Interakcije lijekova posredovane prijenosnicima Vokselotor nije inhibitor P-gp-a, BCRP-a, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K ili BSEP-a. Vokselotor djeluje kao inhibitor prijenosnika OATP1B1, OAT3 i MATE1 (vidjeti dio 4.5). Vokselotor nije supstrat P-gp-a, BCRP-a, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ili BSEP-a.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Toksičnost ponovljenih doza

Glavni nalazi povezani s ponavljanom primjenom doza vokselatora bili su kompenzacijska eritropoeza, koja se očitovala kao povećana količina eritrocita (\uparrow E, HCT, Hb, RET) mikroskopski u korelaciji s hipercelularnom koštanom srži i crvenom pulpom slezene i povećanom težinom slezene u štakora, miševa i makaki majmuna. U majmuna su prvi stupnjevi ovoga učinka primijećeni pri razinama doze usporedivim s kliničkom izloženošću (višeputnik izloženosti $\sim 0,6$ na temelju vrijednosti C_{\max} u plazmi). Vokselator je također uzrokovao gastrointestinalnu nepodnošljivost koja se pripisivala lokalnoj iritaciji. Ostali nalazi pripisani vokselatoru uključuju indukciju enzima CYP u jetri miševa i štakora, promijenjeni odgovor na antigene ovisan o T-stanicama u glodavaca i majmuna i produljenje korigiranih QT (QTc) intervala u majmuna. Nakon imunizacije hemocijaninom iz morskih puževa (engl. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH), vokselator je prouzročio značajno sniženi titar imunoglobulina IgG (štakori, majmuni) i IgM (majmuni), odgođenu pojavu vrška u odgovoru protutijela (majmuni) i promjene relativne distribucije limfocita (štakori). Ti su učinci opaženi pri višeputniku izloženosti za očekivanu kliničku izloženost od $\sim 0,6$ u majmuna i $\sim 4,0$ u štakora na temelju vrijednosti C_{\max} u plazmi. Liječenje vokselatorom pri višeputniku izloženosti $\sim 2,5$ očekivane kliničke izloženosti, dovelo je u majmuna do produljenja QT i QTc intervala.

Reprodukcija i razvoj

Liječenje štakora vokselatorom pri višeputniku izloženosti ~ 4 očekivane kliničke izloženosti prouzročilo je smanjenu pokretljivost spermija i povećanje postotka abnormalnih spermija, a također i povećanje težine testisa i prostate, i smanjenje težine sjemenih mjehurića. Međutim, ti učinci nisu utjecali na sposobnost reprodukcije. Vokselator nije bio teratogen u štakora i kunića pri razinama izloženosti koje uzrokuju maternalnu toksičnost (višeputnik izloženosti na temelju AUC-a u krvi od 2,8 u štakora i 0,3 u kunića). Vokselator se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. Izloženost u mlijeku bila je do 0,4 puta izloženosti ženki u plazmi, što je kasnije dovelo do izloženosti u plazmi mladunčadi. U ispitivanju prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti, nuspojave u potomstvu koje su se očitovale kao smanjeni indeks vijabilnosti mladunčadi i ustrajno manja težina mladunčadi, ustanovljene su pri predviđenom višeputniku izloženosti od $\sim 2,6$ u odnosu na očekivanu izloženost u ljudi.

Procjena rizika za okoliš

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da vokselator nije bioakumulativan i toksičan za okoliš, međutim ima potencijal zadržavanja u sedimentima (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalinična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
natrijev laurilsulfat (E487)
silicijev dioksid, koloidni bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Film-ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem od polipropilena sigurnim za djecu i toplinski zabrtvljenim pokrovom od aluminijske folije. Bočica sadrži i spremnik sa sredstvom za sušenje od silikagela i spiralni navoj od poliestera.

Veličina pakiranja od 90 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može perzistirati u okolišu (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1622/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Oxbryta 500 mg filmom obložene tablete
vokselotor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg vokselotora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1622/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Oxbryta 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Oxbryta 500 mg filmom obložene tablete
vokselotor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg vokselotora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1622/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži na kutiji 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Oxbryta 500 mg filmom obložene tablete vokselotor

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Oxbryta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Oxbryta
3. Kako uzimati lijek Oxbryta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Oxbryta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Oxbryta i za što se koristi

Što je Oxbryta i kako djeluje

Oxbryta sadrži djelatnu tvar vokselotor. Vokselotor djeluje na protein u crvenim krvnim stanicama koji se naziva hemoglobin i pomaže mu preuzeti kisik kako bi ga crvene krvne stanice mogle prenositi po tijelu.

U bolesnika s bolešću pod nazivom bolest srpastih stanica, hemoglobin je promijenjenog oblika i naziva se hemoglobin srpastih stanica, a razlikuje se od normalnog hemoglobina. Kada hemoglobin srpastih stanica otpušta kisik u tkivo, postaje slijepljen oblikujući duga vlakna i uzrokuje promjenu crvenih krvnih stanica u oblik polumjeseca, zbog čega te stanice postaju krute i srpastog oblika. Srpaste crvene krvne stanice ne mogu prenositi kisik jednako dobro kao zdrave crvene krvne stanice i brže se raspadaju, zbog čega se smanjuje njihov broj u krvi (hemolitička anemija). Poboljšavanjem načina na koji izmijenjeni hemoglobin zadržava kisik, Oxbryta poboljšava funkciju crvenih krvnih stanica i produžuje im životni vijek.

Za što se Oxbryta koristi

Lijek Oxbryta primjenjuje se sam ili s hidrosikarbamidom (poznatim kao hidroksiureja) za liječenje **hemolitičke anemije** u odraslih i djece u dobi od 12 i više godina s **bolešću srpastih stanica**.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Oxbryta

Nemojte uzimati lijek Oxbryta

- ako ste alergični na vokselotor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Oxbryta ako imate:

- velike tegobe s bubrezima
- velike tegobe s jetrom. Liječnik Vam možda treba prilagoditi dozu lijeka Oxbryta.

Ako dobijete simptome alergijske reakcije, prestanite uzimati lijek Oxbryta i obratite se liječniku ili odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć. Simptomi su primjerice osip, uključujući koprivnjaču (urtikariju), nedostatak zraka i oticanje lica.

Ako primete transfuzije krvi, obratite se liječniku zbog mogućih teškoća u tumačenju određenih pretraga krvi kada uzimate ovaj lijek.

Djeca mlađa od 12 godina

Ovaj se lijek ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina zbog nedovoljno podataka za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Oxbryta

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje lijek Oxbryta ili mogu pridonijeti pojavi nekih nuspojava. Posebice kažite liječniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- rifampicin (primjenjuje se za liječenje bakterijskih infekcija)
- fenobarbital, karbamazepin, fenitoin (primjenjuju se za liječenje epilepsije i drugih bolesti)
- sirolimus, takrolimus (primjenjuju se kako bi se spriječilo odbacivanje organa nakon transplantacije)
- gospina trava (biljni lijek za liječenje depresije)
- alfentanil (lijek protiv bolova koji se primjenjuje tijekom kirurških zahvata s anestetima).

Kažite liječniku da uzimate lijek Oxbryta ako se podvrgavate nekom medicinskom postupku ili kirurškom zahvatu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Trudnoća**
Liječnik će Vam pomoći u donošenju odluke o tome trebate li prekinuti uzimanje lijeka Oxbryta tijekom trudnoće.
- **Dojenje**
Nemojte dojit dok uzimate lijek Oxbryta jer nije poznato prelazi li vokselotor u majčino mlijeko i može li naštetiti djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Oxbryta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Oxbryta sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od tri tablete, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Oxbryta

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle i djecu od 12 i više godina:

Tri tablete od 500 mg uzeti jednom dnevno na usta.

Tabletu progutajte cijelu s čašom vode, s hranom ili bez nje. Tablete su neugodnog okusa, pa ih nemojte rezati, drobiti ili žvakati.

Ako uzmete više lijeka Oxbryta nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Oxbryta

Nastavite s normalnim rasporedom uzimanja doze sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Oxbryta

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez savjetovanja s liječnikom. Lijek Oxbryta važno je uzimati svaki dan.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati lijek Oxbryta i obratite se liječniku ili odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć ako osjetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- **alergijske reakcije**
Simptomi su primjerice osip, uključujući koprivnjaču (urtikariju), nedostatak zraka i oticanje lica.

Ostale nuspojave mogu imati sljedeću učestalost:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- mučnina
- osip

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Oxbryta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake EXP ili Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Oxbryta sadrži

- Djelatna tvar je vokselotor. Jedna tableta sadrži 500 mg vokselotora.
- Drugi sastojci su:
 - celuloza, mikrokristalinična (E460)
 - karmelozanatrij, umrežena (E468)
 - natrijev laurilsulfat (E487)
 - silicijev dioksid, koloidni bezvodni (E551)
 - magnezijev stearat (E470b)
 - poli(vinilni alkohol) (E1203)
 - titanijev dioksid (E171)
 - polietilenglikol (E1521)
 - talk (E553b)
 - željezov oksid, žuti (E172)

Kako Oxbryta izgleda i sadržaj pakiranja

Svjetložute do žute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom „GBT 500“ utisnutom na jednoj strani. Dimenzije tablete: približno 18 mm × 10 mm.

Lijek Oxbryta pakiran je plastičnoj bočici sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna bočica sadrži 90 filmom obloženih tableta. Bočica sadrži i spiralni navoj i spremnik sa sredstvom za sušenje od silikagela kako bi se lijek zaštitio od vlage. Bočica se isporučuje u kutiji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

ili

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10

1930 Zaventem
Belgija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.