

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Oxbryta 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg vokselatora (*voxelotor*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši dzeltena vai dzeltena, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete (aptuveni 18 mm × 10 mm) ar iespiestu uzrakstu “GBT 500” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Oxbryta ir paredzēta sirpjveida šūnu slimības (*sickle cell disease, SCD*) izraisītas hemolītiskās anēmijas ārstēšanai pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem no 12 gadu vecuma, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar hidroksikarbamīdu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk SCD ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Ieteicamā Oxbryta deva ir 1500 mg (trīs 500 mg apvalkotās tabletes) iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja deva ir izlaista, ārstēšana jāturpina ar parasto devu nākamajā dienā pēc izlaistās devas.

Pediatrikā populācija

Ieteicamā Oxbryta deva pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem neatšķiras no devas pieaugušajiem.

Oxbryta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta. Oxbryta lietošana pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Oxbryta devas pielāgošana netiek ieteikta. Ieteicamā vokselatora deva pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir 1000 mg (divas 500 mg apvalkotās tabletes) vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Oxbryta apvalkotās tabletes ir jānorij veselas, uzdzertot ūdeni. Oxbryta var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes nedrīkst sagriezt, sasmalcināt vai košļāt, jo tām ir nepatīkama garša.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Būtiskas paaugstinātas jutības reakcijas ir novērotas < 1% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos saņēma ārstēšanu ar vokselotoru. Klīniskās izpausmes var ietvert ģeneralizētus izsitumus, nātreni, vieglu aizdusu, viegli izteiktu sejas tūsku un eozinofiliju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja rodas paaugstinātas jutības reakcijas, vokselatora lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Vokselatora lietošanu nedrīkst atsākt pacientiem, kuriem iepriekšējā lietošanas reizē novēroti minētie simptomi.

Mijiedarbība ar laboratorijas testiem

Oxbryta lietošana var ietekmēt hemoglobīna (Hb) veidu (HbA, HbS un HbF) noteikšanu, izmantojot augsti efektīvo šķidrums hromatogrāfiju (*high-performance liquid chromatography*, HPLC). Ja nepieciešama precīza Hb veidu kvantitatīvā noteikšana, hromatogrāfija jāveic, ja pacients pēdējo 10 dienu laikā pirms tās nav saņēmis Oxbryta terapiju.

Nieru darbības traucējumi

Netika novērotas klīniski nozīmīgas vokselatora farmakokinētikas izmaiņas pētāmajām personām bez SCD ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Devas pielāgošana nav nepieciešama. Vokselatora drošums pacientiem ar SCD un nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, nav pētīts.

Aknu darbības traucējumi

Dati par vokselatora drošumu pacientiem ar SCD un dažāda smaguma aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem par pētāmajām personām bez SCD, smagi aknu darbības traucējumi palielina vokselatora iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nepieciešams pielāgot vokselatora devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Jāizvairās lietot Oxbryta vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, jo pastāv vokselatora efektivitātes samazināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

SCD genotipi

Vairākumam pacientu (90,5%) pīvotālajā 3. fāzes pētījumā bija noteikts SCD HbSS genotips (75,2%) vai HbS/ β^0 talasēmija (15,3%). Šī iemesla dēļ dati par zāļu drošumu un efektivitāti citu SCD genotipu gadījumā ir ierobežoti.

Gados vecāki cilvēki

Vokselatora klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti > 65 gadu vecumā.

Kombinēta terapija ar hidroksikarbamīdu

Lietojot Oxbryta kombinācijā ar hidroksikarbamīdu, nepieciešams iepazīties ar hidroksikarbamīda parakstīšanas informāciju.

Imūnsupresīva iedarbība

Vokselotors samazināja humorālo imūno atbildi pret antigēniem žurkām un pērtiķiem. Nevar izslēgt šīs atrades klīnisko nozīmi jau imūnkompromitētiem pacientiem vai pacientiem, kurus ārstē ar imūnsupresīvām zālēm.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 1500 mg (dienas devā) – būtībā tas ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz vokselotoru

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošana var samazināt vokselotora iedarbību un izraisīt efektivitātes samazināšanos.

Jāizvairās no vokselotora lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (t.i., rifampicīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāles ekstraktu).

Cita pētītā mijiedarbība

Itrakonazols (spēcīgs CYP3A4 inhibitors), omeprazols (kuņģa skābes izdalīšanos mazinošs līdzeklis) un hidroksikarbamīds pētījumos neietekmēja vokselotora farmakokinētiku.

Vokselotora ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 substrāti

Vokselotors palielināja midazolāma (jutīga CYP3A4 substrāta) sistēmisko iedarbību. Veselām pētāmajām personām novēroja CYP3A4 substrāta midazolāma iedarbības palielināšanos 1,6 reizes, lietojot vokselotoru subterapeitiskā devā (novērotā vokselotora C_{max} vērtība 7,0–8,0 mikrogrami/ml un AUC 126,3–148,9 mikrogrami-h/ml). Paredzams, ka iedarbība pēc pilnas vokselotora devas lietošanas būs lielāka. Jāizvairās no vokselotora lietošanas vienlaicīgi ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (t.i., alfentanilu, sirolimu un takrolimu). Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāapsver jutīgā CYP3A4 substrāta(-u) devas samazināšana.

CYP2B6 substrāti

In vitro pētījumi liecina, ka vokselotors darbojas kā CYP2B6 inhibitors un induktors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šīs atrades klīniskā nozīme šobrīd nav zināma, tāpēc ir ieteicams ievērot piesardzību, lietojot vokselotoru vienlaicīgi ar jutīgiem CYP2B6 substrātiem, piemēram, bupropionu un efavirenu.

CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 substrāti

Vokselotors maksimālajā sistēmiskajā koncentrācijā *in vitro* ir CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 inhibitors. Veseliem brīvprātīgajiem nenovēroja S-varfarīna (CYP2C9 substrāta) un omeprazola (CYP2C19 substrāta) iedarbības izmaiņas, lietojot vokselotoru subterapeitiskā devā (novērotā vokselotora C_{\max} vērtība 7,0–8,0 mikrogrami/ml un AUC 126,3–148,9 mikrogrami·h/ml). Iedarbība pēc pilnas vokselotora devas lietošanas šobrīd nav zināma. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot vokselotoru vienlaicīgi ar jutīgiem CYP enzīmu substrātiem.

Transportproteīnu mediētā zāļu mijiedarbība

In vitro pētījumi liecina, ka vokselotors var darboties kā OATP1B1, OAT3 un MATE1 transportproteīnu inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, lietojot vokselotoru vienlaicīgi ar jutīgiem šo transportproteīnu substrātiem, it sevišķi ar tiem substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss.

Lietojuot vokselotoru vienlaicīgi ar digoksīnu (P-gp substrātu), nenovēroja klīniski nozīmīgas digoksīna farmakokinētikas izmaiņas. Vokselotors neinhībē žults sāļu izvades sūkni (*bile salt export pump*, BSEP). Nav zināms, vai vokselotors ietekmē krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrātu uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi un citi steroīdu līdzekļi

Nav veikti īpaši pētījumi par zāļu mijiedarbību ar perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem. Tomēr, pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, nav sagaidāma nevēlama vokselotora ietekme uz kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Cita pētītā mijiedarbība

Vokselotors neietekmēja kofeīna (CYP1A2 substrāta) un metoprolola (CYP2D6 substrāta) sistēmisko iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par vokselotora lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos vēlams atturēties no Oxbryta lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vokselotors/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par vokselotora izdalīšanos pienā, turklāt vēlāk tas atklāts mazuļu organismā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Vokselotoru nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par vokselotora ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Žurkām novērota ietekme uz spermatozoīdu kustīgumu un morfoloģiju. Tomēr šie novērojumi neietekmēja reproduktīvās funkcijas rādītājus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atrades nozīme cilvēkam nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Oxbryta neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņoto nevēlamo blakusparādību skaitā ir galvassāpes (31,8%), caureja (22,7%) un sāpes vēderā (22,7%). Būtiskas nevēlamās blakusparādības ietver galvassāpes (1,1%) un paaugstinātu jutību pret zālēm (1,1%). Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta 2,3% pacientu.

Devas pielāgošana (devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana) nevēlamo blakusparādību dēļ bija nepieciešama 13,6% pacientu, kuri pivotālajā pētījumā saņēma ārstēšanu ar vokselotoru. Nevēlamās blakusparādības, kuru gadījumā bija nepieciešama devas pielāgošana, bija izsitumi (4,5%), caureja (3,4%), galvassāpes (2,3%), slikta dūša (2,3%), sāpes vēderā (1,1%) un paaugstināta jutība pret zālēm (1,1%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Zāļu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pivotālā 3. fāzes klīniskajā pētījumā, kura laikā pacienti (n=88) 72 nedēļu periodā lietoja 1500 mg vokselatora, ir norādītas 1. tabulā.

Ziņotās vokselatora nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un ieteiktajiem terminiem. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši biežuma kategorijām. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem klīnisko pētījumu datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības ^a	Biežuma kategorija
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Sāpes vēderā ^b Slikta dūša	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^c	Ļoti bieži

^a. Nevēlamās blakusparādības atbilda 1. vai 2. pakāpei pēc Nacionālā Vēža institūta (*National Cancer Institute*, NCI) kritērijiem, izņemot šādas 3. pakāpes blakusparādības: caureja (n=1), slikta dūša (n=1), izsitumi (n=1), ģeneralizēti izsitumi (n=3) un paaugstināta jutība (n=1).

^b. Sāpes vēderā ietvēra sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā un sāpes vēdera apakšējā daļā.

^c. Izsitumi ietvēra izsitumus, nātreni, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, niezošus izsitumus un papulozus izsitumus.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā biežākās ziņotās kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības bija caureja, sāpes vēderā un slikta dūša, turklāt caurejas un sliktas dūšas gadījumā novērota no devas atkarīga ietekme. Lielākoties ziņotās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības atbilda 1. vai 2. pakāpei, tās varēja novērst bez nepieciešamības izlaist vai samazināt zāļu devu vai pārtraukt ārstēšanu, un tās izzuda, turpinot ārstēšanu. Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības, kuru gadījumā bija nepieciešama devas samazināšana, novērotas 4,5% pacientu. Caureja bija biežākā novērotā nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņoja attiecīgi 22,7% pacientu vokselatora 1500 mg lietotāju grupā un 11,0% pacientu placebo grupā. Tika ziņots par vienu (1,1%) 3. pakāpes caurejas gadījumu. Būtiska

nevēlamā blakusparādība, kas izpaužas kā slikta dūša un kuras gadījumā bija nepieciešama hospitalizācija, ziņota vienam (1,1%) pacientam vokselatora 1500 mg devas lietotāju grupā.

Paaugstināta jutība pret zālēm

Pivotālā 3. fāzes pētījuma 40. dienā vienam pacientam (1,1%) tika ziņota paaugstināta jutība pret zālēm. Novērotie simptomi ietvēra ģeneralizētus, masalām līdzīgus izsitumus, nātreni, vieglu aizdusu, viegli izteiktu sejas tūsku, drudzi, galvassāpes un caureju. Tika konstatēts paaugstināts eozinofilo leukocītu skaits. Simptomi izzuda pēc vokselatora lietošanas pārtraukšanas un atkārtojās, atsākot vokselatora lietošanu. Nevēlamā blakusparādība tika novērsta, izmantojot antihistamīna līdzekli un perorāli lietojamus kortikosteroīdus.

Izsitumi

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā izsitumu rašanos ziņoja attiecīgi 14,8% pacientu vokselatora 1500 mg lietotāju grupā un 11,0% pacientu placebo grupā. Lielākoties izsitumi bija līdzīgi izskata (tipiski zāļu izraisīti makulopapulozi izsitumi) un izvietojuma ziņā, nebija saistīti ar izpausmēm ārpus ādas un bija novēršami gan ar perorāli lietojamiem antihistamīna līdzekļiem vai lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem, gan bez ārstēšanas. Iedarbības-atbildes reakcijas analīze neuzrādīja statistiski nozīmīgu attiecību starp devu vai iedarbību un atbildes reakciju.

Pediatriskā populācija

Drošuma profils pediatrijas pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, lietojot vokselotoru klīniskajos pētījumos, bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pivotālā 3. fāzes pētījumā ziņots par vienu pārdozēšanas gadījumu, kad pacients bija lietojis 3000 mg vokselatora vienā reizē. Šis notikums neizraisīja nekādas nevēlamas blakusparādības.

Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jāsaņem simptomātiska ārstēšana un nepieciešamības gadījumā jāveic uzturošās terapijas pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi hematoloģiski līdzekļi, ATĶ kods: B06AX03

Darbības mehānisms

Vokselotors ir S hemoglobīna (HbS) polimerizācijas inhibitori, kas piesaistās HbS stohiometriskā attiecībā 1:1, un tam raksturīgs preferenciāls sadalījums eritrocītos. Palielinot Hb saistīšanās spēju ar skābekli, vokselotoram raksturīga no devas atkarīga HbS polimerizācijas inhibīcija. Vokselotors inhibē eritrocītu pārveidošanos sirpjveida formā un uzlabo eritrocītu deformēšanās spējas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Vokselotora farmakodinamiskā iedarbība izpaužas kā no devas atkarīga Hb skābekļa saistīšanās spējas palielināšanās, vērtējot izmaiņas p20 un p50 rādītājos (skābekļa parciālais spiediens, kura gadījumā

sasniegtā Hb skābekļa saturācija ir 20% vai 50%), kas lineārā veidā korelē ar vokselatora iedarbību, izraisot HbS polimerizācijas inhibīciju. Polimerizācijas inhibīcijas ietekmē samazinās hemolīzes rādītāji (netiešā bilirubīna līmenis) un vienlaicīgi samazinās arī procentuālais retikulocītu skaits un paaugstinās Hb līmenis, kas liecina par hemolītiskās anēmijas izpausmju mazināšanos.

Sirds elektrofizioloģija

Vokselatora koncentrācija plazmā, kas aptuveni 2 reizes pārsniedza terapeitiskās devas radīto koncentrāciju, neizraisīja klīniski nozīmīgu QT intervāla pagarināšanos.

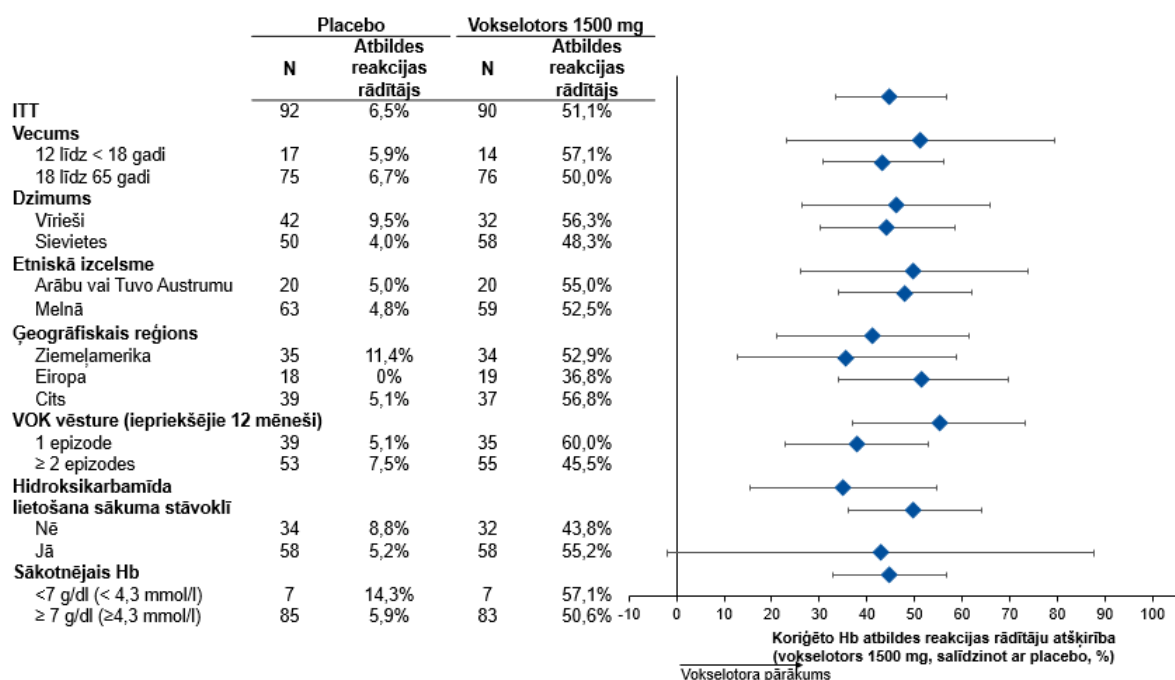
Klīniskā efektivitāte un drošums

Vokselatora efektivitāti un drošumu pacientiem ar SCD vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru pētījumā (EudraCT2016-003370-40). Šajā pētījumā 274 pacienti tika randomizēti 1500 mg vokselatora lietošanai iekšķīgi katru dienu (N=90), 900 mg vokselatora lietošanai iekšķīgi katru dienu (N=92) vai placebo lietošanai (N=92). Pētījumā iekļāva pacientus, kuriem sākotnējais Hb līmenis bija $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) līdz $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) un kuriem 12 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā bija konstatēti no 1 līdz 10 vazookluzīvas krīzes (VOK) notikumi. Iekļaušanai piemērotajiem pacientiem, kuri vismaz 90 dienas bija lietojuši stabilas hidroksikarbamīda devas, bija atļauts turpināt hidroksikarbamīda terapiju pētījuma laikā. Randomizācija tika stratificēta pēc hidroksikarbamīda lietošanas (jā, nē), ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika, Eiropa, cits) un vecuma (12 līdz < 18 gadi, 18 līdz 65 gadi). Galvenie izslēgšanas kritēriji iekļāva pacientus, kuri: (1) bija saņēmuši regulāras eritrocītu transfūzijas, (2) saņēmuši eritrocītu transfūzijas 60 dienu laikā, (3) saņēmuši eritropoetīnu 28 dienu laikā pirms iekļaušanas pētījumā, (4) kuriem bija aktīvs A, B vai C vīrushepatīts vai kuri bija zināmi kā cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) pozitīvi, (5) kuriem bija smaga nieru mazspēja, (6) nekontrolēta aknu slimība, (7) grūtniecība vai (8) kuri baroja bērnu ar krūti.

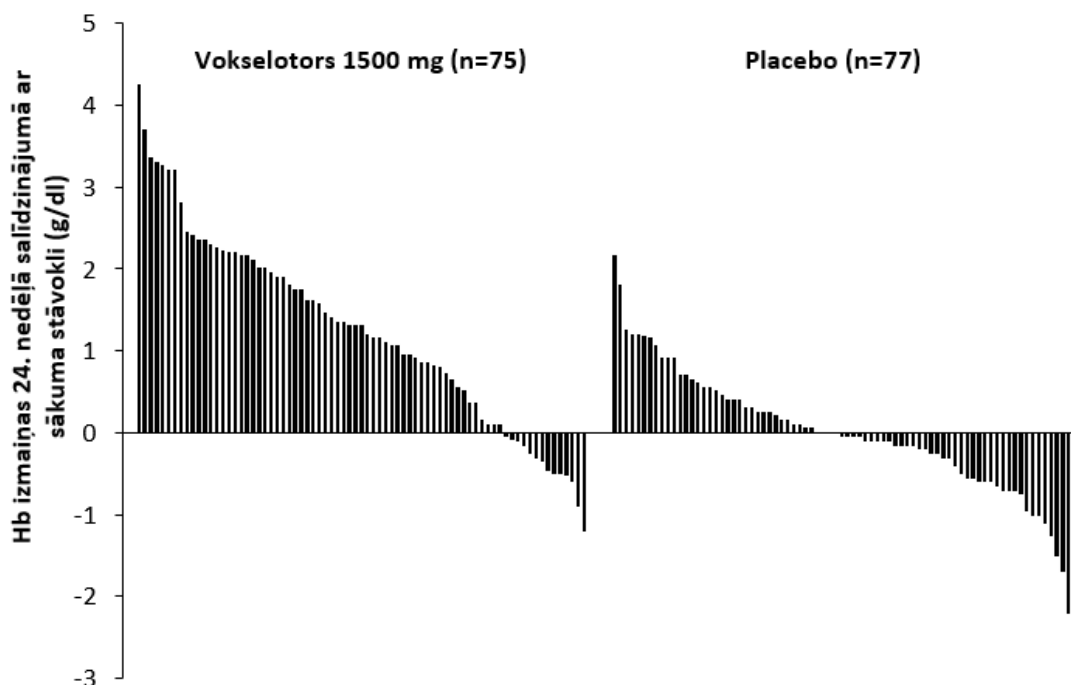
Septiņdesmit pieciem procentiem pacientu bija apstiprināts HbSS genotips, 15% bija HbS/ β^0 talasēmija, 4% HbS/ β^+ talasēmija, 3% bija HbSC un 3% bija citi sirpjveida šūnu varianti. Lielākā daļa saņēma hidroksikarbamīda terapiju (65%). Vecuma mediāna bija 24 gadi (diapazons: 12 līdz 64 gadi); 46 (17%) pacienti bija vecumā no 12 līdz < 18 gadiem. Sākotnējā Hb līmeņa mediāna bija 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 līdz 10,8 g/dl [3,66 līdz 6,70 mmol/l]). Starp pētījumā iekļautajiem pacientiem 115 (42%) bija 1 VOK notikums un 159 (58%) pacientu bija 2 līdz 10 VOK notikumi 12 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā. No 274 pacientiem 75 (27,4%) priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā. Galvenie priekšlaicīgas izstāšanās iemesli bija piekrišanas atsauksana (10,2%) un nevēlami notikumi (8,4%).

Efektivitātes novērtējumam izmantoja šādu primāro mērķa kritēriju: Hb atbildes reakcijas rādītājs, definēts kā Hb pieaugums 24. nedēļā par > 1 g/dl (0,62 mmol/l) salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar 1500 mg vokselatora, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Atbildes reakcijas rādītājs, lietojot 1500 mg vokselatora, bija 51,1% (46/90), salīdzinot ar 6,5% (6/92) placebo grupā ($p < 0,001$). Apakšgrupas ar izlecošām vērtībām netika novērotas (1. attēls). Hb līmeņa pieaugums sākās 2. nedēļā un saglabājās līdz 72. nedēļai. Hb izmaiņu sadalījums salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni atsevišķiem pacientiem pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas ar 1500 mg vokselatora vai placebo ir redzams 2. attēlā.

1. attēls. Hemoglobīna atbildes reakcija 24. nedēļā katrā apakšgrupā (vokselotors 1500 mg salīdzinot ar placebo) (ārstēšanai paredzētā [intent-to-treat, ITT] populācija)



2. attēls. Hemoglobīna izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pētāmo personu līmenī pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas^{a,b}



- ^{a.} Aptuveni 83% no visiem randomizētajiem pacientiem saņēma ārstēšanu 24 nedēļas.
- ^{b.} Starptautiskajā mērvienību sistēmā (*International System of Units, SI*) Hb diapazons no -3 līdz 5 g/dl uz Y ass atbilst no -1,86 mmol/l līdz 3,10 mmol/l diapazonam, pamatojoties uz pārrēķināšanas koeficientu 0,6206.

Papildu efektivitātes novērtējums ietvēra Hb izmaiņas un procentuālās netiešā bilirubīna un procentuālās retikulocītu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai un 72. nedēļai (2. tabula).

2. tabula. Hemoglobīna un hemolīzes klīnisko rādītāju koriģētās vidējās (SK) izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 24. nedēļai un 72. nedēļai (ITT populācija)

	24. nedēļa		72. nedēļa	
	Oxbryta 1500 mg vienu reizi dienā (N=90)	Placebo (N=92)	Oxbryta 1500 mg vienu reizi dienā (N=90)	Placebo (N=92)
Hemoglobīns 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 vērtība	< 0,001		< 0,001	
Netiešais bilirubīns %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Retikulocītu procentuālais skaits %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SK = standartkļūda

Ārstēšanas laikā novēroto VOK notikumu kopējais skaits un ikgadējā saslimstība (*incidence rate, IR*) bija šāda: 219 notikumi ar koriģēto IR 2,4 notikumi/gadā vokselatora 1500 mg grupā un 293 notikumi ar koriģēto IR 2,8 notikumi/gadā placebo grupā. Starp ārstēšanas grupām netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība; tomēr pētījums nebija veidots ar mērķi noteikt atšķirību.

Pivotālā pētījuma sākumā pacientiem tika konstatētas kāju čūlas: 4 gadījumi vokselatora 1500 mg devas lietotāju grupā, 3 gadījumi placebo grupā. Vokselatora lietotāju grupā visiem 4 pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija kāju čūlas, pēc ārstēšanas novēroja uzlabošanos (3 pacientiem 72. nedēļā konstatēja atveseļošanos, un 1 pacientam vidēji smagas pakāpes čūla sākuma stāvoklī uzlabojās līdz vieglai pakāpei). Vienam pacientam ārstēšanas laikā radās jaunas kāju čūlas. Savukārt placebo grupā tikai 1 no 3 pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija kāju čūlas, novēroja uzlabošanos, un 5 pacientiem radās jaunas kāju čūlas.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus vokselotoram pediātriskajā populācijā no dzimšanas līdz < 6 mēnešu vecumam SCD izraisītas hemolītiskās anēmijas ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus vokselotoram pediātriskajā populācijā no 6 mēnešu līdz < 12 gadu vecumam SCD izraisītas hemolītiskās anēmijas ārstēšanai, kā arī papildu pētījumu datus pediātriskajā populācijā līdz 18 gadu vecumam. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pētījums GBT440 007

Pētījums GBT440 007 ir joprojām notiekošs 2. fāzes, daudzcentru, atklāts, vienas un vairāku devu pētījums, paredzēts vokselatora drošuma, panesamības, farmakokinētikas un efektivitātes novērtējumam pediātriskās populācijas pacientiem ar SCD. Šajā tekstā ir apkopoti efektivitātes un drošuma dati no pabeigtās pētījuma vairāku devu daļas pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar SCD (HbSS vai HbS/β⁰ talasēmiju), kuri saņēma 900 mg vai 1500 mg vokselatora 24 nedēļas.

Kopumā 25 pacienti lietoja 900 mg vokselatora un 15 pacienti lietoja 1500 mg vokselatora. Vecuma mediāna vokselatora 1500 mg devas lietotāju grupā bija 14 gadi (diapazons: 12–17 gadi), 33% bija vīriešu dzimuma, un 73% bija melnādainie. Vairākumam pacientu 1500 mg grupā bija HbSS genotips (80%), un visi pētījuma sākumā saņēma hidroksikarbamīda terapiju. Trīsdesmit trim procentiem (33%)

nebija konstatēti VOK notikumi 12 mēnešu laikā pirms atlasses, un 33% bija zināms 1 vai 2 VOK notikumi 12 mēnešu laikā pirms atlasses. Sākotnējā Hb līmeņa mediāna bija 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Astoņdesmit astoņi procenti (88,0%) pacientu vokselatora 900 mg grupā un 80,0% pacientu vokselatora 1500 mg grupā saņēma pilnu ārstēšanas kursu pētījuma 24 nedēļu periodā. Viens patients vokselatora 1500 mg devas grupā priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu nevēlamas blakusparādības (1. pakāpes caurejas) dēļ.

Efektivitātes novērtējums ietvēra anēmijas (Hb) un hemolīzes klīniskos rādītājus (procentuālais retikulocītu skaits un netiešais bilirubīns). Atbilstoši 3. fāzes vokselatora pētījuma rezultātiem Hb līmeņa uzlabošanās novēroja jau 2. nedēļā un šī ietekme saglabājās līdz 24. nedēļai: vokselatora 1500 mg grupā Hb izmaiņu mediāna no sākotnējā līmeņa līdz 20. nedēļas/24. nedēļas vidējai vērtībai bija 0,7 g/dl (0,43 mmol/l), procentuālā retikulocītu skaita samazināšanās 24. nedēļā bija -17,4% (-35,6; -36,5) un netiešā bilirubīna samazināšanās bija -42,8% (-50,5; -15,4). Drošuma profils atbilda 3. fāzes pētījumā novērotajam drošuma profilam.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vokselatora plazmas un pilnasins T_{max} mediāna pēc perorālas lietošanas ir 2 stundas. Vidējo maksimālo koncentrāciju asinīs un eritrocītos novēro 6 līdz 18 stundas pēc perorālas lietošanas. Devu diapazonā no 100 mg līdz 2800 mg farmakokinētika (FK) ir lineāra. Līdzsvara koncentrācija pēc atkārtotas zāļu lietošanas tiek sasniegta 8 dienu laikā, un vokselatora iedarbība plazmā un asinīs (3. tabula) atbilst prognozētajam uzkrāšanās līmenim, pamatojoties uz datiem par pacientiem ar SCD pēc vienas devas lietošanas.

3. tabula. Vokselatora farmakokinētikas rādītāji plazmā un asinīs (pētāmās personas ar SCD)

FK rādītājs	Vokselators 1500 mg, ģeometriskais vidējais (%CV)
FK plazmā	
AUC _{0-24h} (mikrogrami·h/ml)	278 (28,4)
C _{max} (mikrogrami/ml)	14 (24,5)
Eliminācijas pusperiods (stundas)	38,7 (30,2)
FK asinīs	
AUC _{0-24h} (mikrogrami·h/ml)	3830 (33,5)
C _{max} (mikrogrami/ml)	180 (31)

Uztura ietekme

Veseliem brīvprātīgajiem vienas Oxbryta 900 mg devas lietošana kopā ar taukvielām bagātu maltīti izraisīja C_{max} un AUC palielināšanos asinīs attiecīgi par 45% un 42%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Klīniskajos pētījumos pētāmās personas ar SCD lietoja vokselotoru bez īpašiem norādījumiem attiecībā uz uztura uzņemšanu un vokselatora iedarbība plazmā un asinīs bija līdzīga rādītājiem personām ar SCD, kuri lietoja vokselotoru pēc gavēšanas kopš iepriekšējā vakara. Nevienam no rādītājiem atšķirība nebija lielāka par 20%, un tās neuzskatīja par klīniski nozīmīgām. Tāpēc vokselotoru var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Izkliede

Vokselators uzsūcas plazmā un vēlāk galvenokārt izkļiedējas eritrocītos, jo preferenciāli piesaistās hemoglobīnam. Vokselatora šķietamais izkļiedes tilpums plazmā centrālajā nodalījumā un perifērajā nodalījumā pacientiem ar SCD ir attiecīgi 333 l un 72,3 l. Saistīšanās ar proteīniem *in vitro* apstākļos ir 99,8%. Pacientiem ar SCD zāļu asins/plazmas koncentrācijas attiecība ir aptuveni 15:1.

Vokselatora farmakokinētika veseliem brīvprātīgajiem atšķiras no farmakokinētikas pacientiem ar SCD, jo vērojama atšķirīga asins/plazmas koncentrācijas attiecība (32:1). Izklīdes tilpums veseliem brīvprātīgajiem ir aptuveni 754 l.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka vokselotors plaši metabolizējas I fāzes (oksidēšanās un reducēšanās), II fāzes (glikuronizācijas) un kombinētā I fāzes un II fāzes metabolisma ceļā. Vokselatora oksidēšanās notiek galvenokārt ar CYP3A4 starpniecību, lai gan vērojama arī neliela CYP2C19, CYP2B6 un CYP2C9 enzīmu līdzdalība. Vokselatora sulfatācija notiek galvenokārt ar SUL1B1 un SUL1C4 starpniecību, savukārt tiešā glikuronizācija notiek ar UGT1A1 un UGT1A9 starpniecību. Galvenais metabolīts plazmā rodas O-dealkilēšanas-sulfācijas ceļā un veido 16,8% no materiālā plazmā, kas saistīts ar vokselotoru. Vēl pieci citi metabolīti veido kopumā 23% no materiāla plazmā, kas saistīts ar vokselotoru, turklāt individuālais ieguldījums sasniedz līdz 9%. Visi pārējie metabolīti bija mazāk par 5%.

Eliminācija

Vokselatora eliminācija notiek pamatā metabolisma ceļā, savukārt metabolīti vēlāk izdalās urīnā un fecēs. Vokselatora izvadīšana neizmainītā veidā ir niecīga (< 1% no devas izdalās urīnā). Vokselatora terminālā eliminācijas pusperioda ģeometriskā vidējā vērtība (%CV) pacientiem ar SCD ir 38,7 stundas (30,2%), turklāt koncentrācija plazmā un asinīs samazinās paralēlā veidā. Šķietamais vokselatora perorālais klīrenss plazmā pacientiem ar SCD bija 6,1 l/h.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Vērtējot nieru darbības ietekmi uz vokselatora izvadīšanu personām bez SCD un pacientiem ar apstiprinātu SCD, klīniski nozīmīga ietekme netika novērota. Pēc vienas vokselatora 900 mg devas lietošanas zāļu koncentrācija asinīs personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) bija par 25% mazāka, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem kontroles grupā. Nesaistītās vielas koncentrācija plazmā bija salīdzināma. Pacientiem ar SCD novēroja saistību starp vokselatora iedarbības palielināšanos un zemu cistatīna C līmeni. Nav konstatēta sakarība starp paaugstinātu cistatīna C līmeni, kas raksturīgs nieru darbības traucējumiem, un vokselatora iedarbības palielināšanos.

Vokselatora iedarbība pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, nav pētīta.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

C_{max} plazmā bija 1,2 reizes lielāka personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), 1,5 reizes lielāka personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 1,4 reizes lielāka personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), savukārt AUC_{inf} vērtība bija 1,1 lielāka personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem, 1,2 reizes lielāka personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un 1,9 reizes lielāka personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Iedarbības palielināšanās asinīs bija līdzīga plazmā novērotajiem rādītājiem. Personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, taču personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ieteicams samazināt vokselatora dienas devu līdz 1000 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu). Paredzams, ka C_{max} vērtības plazmā un asinīs pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pēc devas pielāgošanas būs līdzīgas tām, kas novērotas pacientiem ar normālu aknu darbību, lietojot ieteicamo devu 1500 mg dienā. Personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem paredzamās AUC vērtības plazmā un asinīs pēc devas pielāgošanas ir ~25% lielākas, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, lietojot ieteicamo devu 1500 mg dienā.

Dzimuma, etniskās izcelsmes un ķermeņa masas ietekme

Netika novērotas klīniski nozīmīgas vokselatora farmakokinētikas atšķirības saistībā ar dzimumu, etnisko izcelsmi un ķermeņa masu (28 līdz 135 kg).

Vecuma ietekme

Netika novērotas klīniski nozīmīgas vokselatora farmakokinētikas atšķirības saistībā ar vecumu (12 līdz 59 gadi).

Hematokrīta ietekme

Pieaugot hematokrītam, vokselatora asins/plazmas koncentrācijas attiecība palielinās. Kad hematokrīts SCD pacientiem palielinājās no 30,5% (mediānā vērtība, lietojot 1500 mg reizi dienā) līdz maksimālajai hematokrīta vērtībai, lietojot 1500 mg dienā (35,1%), zāļu asins/plazmas koncentrācijas attiecība palielinājās no 14,8 līdz 16,4 (pieaugums par 11%).

Pacienti ar HbSC genotipu

Vokselatora AUC un C_{max} vērtības asinīs līdzsvara koncentrācijā pacientiem ar HbSC genotipu (n=11) bija par 50% un 45% lielākas, salīdzinot ar pacientiem ar HbSS genotipu (n=220), un vokselatora AUC un C_{max} vērtības plazmā līdzsvara koncentrācijā pacientiem ar HbSC genotipu bija par 23% un 15% lielākas, salīdzinot ar pacientiem ar HbSS genotipu.

Zāļu mijiedarbība in vitro

CYP enzīmi: in vitro vokselotors ir CYP2B6 inhibitors un induktors un CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 inhibitors. Klīniskā nozīme šobrīd nav zināma (skatīt 4.5. apakšpunktu).

UGT enzīmi: in vitro dati norāda, ka vokselotors maksimālajā sistēmiskajā koncentrācijā nav UGT1A1, UGT1A9 un UGT2B7 inhibitors. Ierobežotās šķīdības dēļ nevarēja izpētīt koncentrācijas ietekmi uz UGT1A1 diapazonā līdz maksimālajai zarnu koncentrācijai. Netika novērota UGT1A1 inhibīcija koncentrācijas diapazonā līdz 100 mikromoliem (augstākā izpētītā koncentrācija).

Transportproteīnu mediētā zāļu mijiedarbība: vokselotors nav P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K vai BSEP inhibitors. Vokselotors darbojas kā OATP1B1, OAT3 un MATE1 transportproteīnu inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vokselotors nav P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 vai BSEP substrāts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nevēlamās blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem iedarbības līmenī, kas ir līdzīgs klīniskajam iedarbības līmenim, un ar iespējamu klīnisko nozīmi, ir šādas.

Atkārtotu devu toksicitāte

Būtiskās atrades, kas saistītas ar vokselatora atkārtotu devu lietošanu, bija kompensējoša eritropoēze, kas izpaudās kā palielināta eritrocītu masa (\uparrow eritrocīti, hematokrīts, Hb, retikulocīti) un mikroskopijas atradēs korelēja ar hipercelulārām kaulu smadzenēm un liesas sarkano pulpu, un palielināts liesas svars žurkām, pelēm un makaka sugas pērtiķiem. Pērtiķiem šo ietekmi agrīni novēroja pie devām, kas ir salīdzināmas ar klīniski iedarbīgajām (iedarbība \sim 0,6 reizes lielāka, pamatojoties uz plazmas C_{max} vērtībām). Vokselotors izraisīja arī kuņģa-zarnu trakta traucējumus, kas tika saistīti ar lokālu kairinājumu. Citas ar vokselatora lietošanu saistītās atrades ietver CYP enzīmu indukciju peļu un žurku aknās, izmainītu T šūnu atkarīgo imūno atbildi pret antigēnu grauzējiem un pērtiķiem un koriģētā QT (QTc) intervāla pagarināšanos pērtiķiem. Pēc imunizācijas ar *keyhole limpet* hemocianīnu (KLH) vokselotors izraisīja ievērojami mazāku IgG (žurkām, pērtiķiem) un IgM (pērtiķiem) antivielu tītru, novēlotu antivielu veidošanās maksimumu (pērtiķiem) un izmaiņas relatīvajā limfocītu sadalījumā (žurkām). Šo iedarbību novēroja, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkiem paredzamo klīnisko iedarbību, – \sim 0,6 reizes pērtiķiem un \sim 4,0 reizes žurkām, pamatojoties uz plazmas C_{max} vērtību. Vokselatora lietošana pērtiķiem, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkiem paredzamo klīnisko iedarbību \sim 2,5 reizes, izraisīja QT un QTc intervālu pagarināšanos.

Reproduktivitāte un attīstība

Vokselatora lietošana žurkām, izmantojot devas, kas pārsniedza cilvēkiem paredzamo klīnisko iedarbību ~4 reizes, izraisīja spermatozoīdu kustīguma samazināšanos un anomālo spermatozoīdu procentuālā skaita palielināšanos, kā arī lielāku sēklinieku un prostatas svaru un mazāku sēklas pūslīšu svaru. Tomēr šie efekti neietekmēja reproductīvās funkcijas rādītājus. Vokselators nebija teratogēns žurkām un trušiem, lietojot devas ar toksisku ietekmi mātītēm (pamatojoties uz AUC vērtību asinīs, devas pārsniedza cilvēkiem paredzamo klīnisko iedarbību 2,8 reizes žurkām un 0,3 reizes trušiem). Vokselators izdalās laktējošu žurku pienā. Koncentrācija pienā bija līdz 40% no koncentrācijas plazmā mātītēm, izraisot vielas parādīšanos plazmā mazuļiem. Prenatālās un postnatālās attīstības toksicitātes pētījumā novēroja nevēlamu ietekmi pēcnācējiem, kas izpaudās kā samazināts mazuļu dzīvotspējas indekss un noturīgi mazāka mazuļu ķermeņa masa, lietojot devas, kas pārsniedza cilvēkiem paredzamo klīnisko iedarbību ~2,6 reizes

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi liecina, ka vokselators nav bioakumulatīvs un toksisks videi; tomēr tam piemīt potenciāls būt noturīgam nogulsnēs (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrijs sāls (E468)
Nātrijs laurilsulfāts (E487)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Polietilēnglikols (E1521)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un hermētisku alumīnija aizdari. Pudele satur arī silikagela desikantu un poliestera gredzenu.

Iepakojumā ir 90 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var saglabāties apkārtējā vidē (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1622/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 14. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Oxbryta 500 mg apvalkotās tabletes
voxelotor

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg vokselotora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1622/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Oxbryta 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Oxbryta 500 mg apvalkotās tabletes
voxelotor

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg vokselotora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Nenorīt desikantu.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1622/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators uz kastītes.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Oxbryta 500 mg apvalkotās tabletes voxelotor

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Oxbryta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Oxbryta lietošanas
3. Kā lietot Oxbryta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Oxbryta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Oxbryta un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Oxbryta un kā tā darbojas

Oxbryta satur aktīvo vielu voxelotoru. Vokselotors iedarbojas uz sarkano asins šūnu proteīnu hemoglobīnu, lai palīdzētu tam uzņemt skābekli, ko sarkanās asins šūnas var nogādāt visā organismā.

Pacienti, kuriem ir stāvoklis, ko sauc par sirpjveida šūnu slimību, ir izmainīta hemoglobīna forma, ko sauc par sirpjveida hemoglobīnu, kas atšķiras no normāla hemoglobīna. Kad sirpjveida hemoglobīns pārnes skābekli uz audiem, tas sablīvējas un veido garas nūjiņveida struktūras, kas liek sarkanajām asins šūnām (eritrocīti) mainīt savu formu līdz pusmēness formai, padarot šīs šūnas stingras un sirpjveida. Sirpjveida sarkanās asins šūnas nespēj pārnēsāt skābekli tikpat labi kā veselie eritrocīti un arī ātrāk noārdās, izraisot sarkano asins šūnu skaita pazemināšanos (hemolītisku anēmiju). Uzlabojot veidu, kā izmainītais hemoglobīns piesaista skābekli, Oxbryta uzlabo eritrocītu funkciju un pagarina to dzīvotspēju.

Kādam nolūkam Oxbryta lieto

Oxbryta vienu pašu vai kopā ar hidroksikarbamīdu (pazīstams arī kā hidroksiurīnviela) lieto **hemolītiskās anēmijas** ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma ar **sirpjveida šūnu slimību**.

2. Kas Jums jāzina pirms Oxbryta lietošanas

Nelietojiet Oxbryta šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret voxelotoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Oxbryta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- smagi nieru darbības traucējumi;
- smagi aknu darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt nepieciešams pielāgot Oxbryta devu.

Ja Jums rodas jebkādi alerģisku reakciju simptomi, pārtrauciet Oxbryta lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību. Simptomi ir, piemēram, izsitumi, tostarp nātrene, elpas trūkums un sejas pietūkums.

Ja saņemat asins pārlišanu, konsultējieties ar ārstu par iespējamām grūtībām noteiktu asins analīžu interpretācijā, lietojot šīs zāles.

Bērni, kas jaunāki par 12 gadiem

Šīs zāles nav ieteicamas bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, jo trūkst datu par šo vecuma grupu.

Citas zāles un Oxbryta

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var ietekmēt Oxbryta iedarbību vai palielināt blakusparādību rašanās iespējamību. Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- rifampicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns (lieto epilepsijas un citu slimību ārstēšanai);
- sirolīms, takrolīms (lieto, lai novērstu orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas);
- asinszāle (augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai);
- alfentanils (pretsāpju līdzeklis, ko lieto operācijas laikā kopā ar anestēzijas līdzekļiem).

Pastāstiet ārstam, ka lietojat Oxbryta, ja Jums tiek veikta medicīniska procedūra vai operācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Grūtniecība**
Jūsu ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai Oxbryta lietošana grūtniecības laikā būtu jāpārtrauc.
- **Barošana ar krūti**
Nebarojiet bērnu ar krūti Oxbryta lietošanas laikā, jo nav zināms, vai vokselotors izdalās mātes pienā un vai varētu ietekmēt bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Oxbryta neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Oxbryta satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) trīs tablešu devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Oxbryta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma ir
Trīs 500 mg tabletes iekšķīgi vienu reizi dienā.

Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens, kopā ar uzturu vai neatkarīgi no tā. Negrieziet, nesmalciniet vai nekošļājiet tabletes nepatīkamās garšas dēļ.

Ja esat lietojis Oxbryta vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Oxbryta

Nākamajā dienā turpiniet lietot nākamo paredzēto devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Oxbryta

Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja neesat iepriekš konsultējies ar ārstu. Oxbryta ir svarīgi lietot katru dienu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, **pārtrauciet Oxbryta lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību: retāk** (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- **alerģiskas reakcijas.**
Simptomi ir, piemēram, izsitumi, tostarp nātrene, elpas trūkums un sejas pietūkums.

Var rasties citas blakusparādības ar šādu sastopamības biežumu:
ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- izsitumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Oxbryta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Oxbryta satur

- Aktīvā viela ir vokselotors. Viena tablete satur 500 mg vokselotora.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - mikrokristāliskā celuloze (E460);
 - kroskarmelozes nātrija sāls (E468);
 - nātrija laurilsulfāts (E487);
 - bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551);
 - magnija stearāts (E470b);
 - polivinilspirts (E1203);
 - titāna dioksīds (E171);
 - polietilēnglikols (E1521);
 - talks (E553b);
 - dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Oxbryta ārējais izskats un iepakojums

Gaiši dzeltenas vai dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "GBT 500" vienā pusē. Tabletes izmēri: aptuveni 18 mm × 10 mm.

Oxbryta ir iepakota plastmasas pudelē ar bērniem neatveramu vāciņu. Katra pudele satur 90 apvalkotās tabletes. Pudele satur arī gredzenu un silikagela desikantu, kas palīdz saglabāt zāles sausas. Pudele tiek piegādāta kastītē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

vai

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Beļģija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.