

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Oxbryta 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg voxelotoru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlo žltá až žltá, bikonvexná filmom obalená tableta oválneho tvaru o veľkosti približne 18 mm x 10 mm s vyrazeným označením „GBT 500“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Oxbryta je indikovaný na liečbu hemolytickej anémie v dôsledku kosáčikovitej anémie (sickle cell disease, SCD) dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 12 rokov a starším vo forme monoterapie alebo v kombinácii s hydroxykarbamidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať lekári so skúsenosťami v liečbe SCD.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Oxbryta je 1 500 mg (tri 500 mg filmom obalené tablety) užívaných perorálne raz denne.

V prípade vynechania dávky sa má v liečbe pokračovať v deň nasledujúci po vynechaní dávky.

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka lieku Oxbryta u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov je rovnaká ako u dospelých.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Oxbryta u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky. Liek Oxbryta nebol hodnotený u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD) vyžadujúcim dialýzu (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky lieku Oxbryta. Odporúčaná dávka voxelotoru u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) je 1 000 mg (dve 500 mg filmom obalené tablety) užívaných raz denne (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety Oxbryta sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou. Oxbryta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa nemajú rozlamovať, drviť ani žuvať kvôli ich nepríjemnej chuti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti

U < 1 % pacientov liečených voxelotorom v klinických štúdiách sa pozorovali závažné reakcie z precitlivenosti. Klinické prejavy môžu zahŕňať generalizovanú vyrážku, žihľavku, miernu dýchavičnosť, mierny opuch tváre a eozinofiliu (pozri časť 4.8).

Ak sa objavia reakcie z precitlivenosti, voxelotor sa musí vysadiť a musí sa podať vhodná liečba. U pacientov, u ktorých sa tieto príznaky objavili pri predchádzajúcom užívaní, sa voxelotor nesmie opätovne nasadiť.

Interferencia s výsledkami laboratórnych vyšetrení

Podávanie lieku Oxbryta môže interferovať so stanovovaním hodnôt podtypov (HbA, HbS a HbF) hemoglobínu (Hb) pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (high-performance liquid chromatography, HPLC). Ak sa vyžaduje presná kvantifikácia typov Hb, chromatografia sa má vykonať v čase, kedy pacient neužil liek Oxbryta počas bezprostredne predchádzajúcich 10 dní.

Porucha funkcie obličiek

U jedincov bez SCD s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike voxelotoru (pozri časť 5.2). Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Bezpečnosť voxelotoru nebola hodnotená u pacientov s SCD s ESRD vyžadujúcim dialýzu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s SCD s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje týkajúce sa bezpečnosti voxelotoru. Závažná porucha funkcie pečene, na základe farmakokinetických údajov u jedincov bez SCD, zvyšuje expozície voxelotoru (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa má dávka voxelotoru upraviť (pozri časť 4.2).

Súbežne užívanie silných induktorov CYP3A4

Súbežnému užívaniu silných induktorov CYP3A4 s liekom Oxbryta sa má predísť z dôvodu rizika zníženej účinnosti voxelotoru (pozri časť 4.5).

Genotypy SCD

V pivotnej štúdií fázy 3 mala väčšina pacientov (90,5 %) genotyp SCD HbSS (75,2 %) alebo talasémiu-HbS/ β^0 (15,3 %). Údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti pri iných genotypoch SCD sú preto obmedzené.

Starší pacienti

Do klinických štúdií voxelotoru neboli zahrnutí pacienti vo veku > 65 rokov.

Kombinovaná liečba s hydroxykarbamidom

Ak sa Oxbryta podáva v kombinácii s hydroxykarbamidom, je potrebné prečítať si informácie o lieku s obsahom hydroxykarbamidu.

Imunosupresívne účinky

Voxelotor spôsobil pokles humorálnej imunitnej odpovede voči antigénom u potkanov a aj opíc. Klinický význam u pacientov s už oslabeným imunitným systémom alebo u pacientov liečených imunosupresívami nie je možné vylúčiť.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 500 mg (denná dávka), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na voxelotor

Silné induktory CYP3A4

Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 môže znížiť expozície voxelotoru a môže viesť k zníženej účinnosti.

Súbežnému podávaniu voxelotoru so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a extrakt z ľubovníka bodkovaného) sa má predísť.

Iné skúmané interakcie

Itrakonazol (silný inhibítor CYP3A4), omeprazol (antacidum) a hydroxykarbamid nemajú žiaden vplyv na farmakokinetiku voxelotoru.

Vplyv voxelotoru na iné lieky

Substráty CYP3A4

Voxelotor zvyšuje systémovú expozíciu midazolamu (citlivý substrát CYP3A4). Pozorované zvýšenie expozície substrátu CYP3A4 midazolamu bolo 1,6-násobné u zdravých jedincov pri subterapeutickej dávke voxelotoru (pozorovaná C_{max} voxelotoru 7,0 - 8,0 mikrogramov/ml a AUC 126,3 - 148,9 mikrogramov-hod/ml). Očakáva sa, že vplyv na úrovni plnej dávky voxelotoru bude väčší. Súbežnému podávaniu voxelotoru s citlivými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanyl, sirolimus a takrolimus) sa má predísť. Ak súbežnému podávaniu nie je možné predísť, má sa zvážiť zníženie dávky citlivého substrátu (citlivých substrátov) CYP3A4.

Substráty CYP2B6

Štúdie *in vitro* naznačujú, že voxelotor účinkuje ako inhibítor a induktor CYP2B6 (pozri časť 5.2). Klinický význam je v súčasnosti neznámy a pri súbežnom podávaní voxelotoru s citlivými substrátmi CYP2B6 ako je napr. bupropión a efavirez sa odporúča opatrnosť.

Substráty CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19

Voxelotor je inhibítor CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 *in vitro* pri maximálnych systémových koncentráciách. Nepozorovala sa žiadna zmena v expozícii S-warfarínu (substrátu CYP2C9) a omeprazolu (substrát CYP2C19) u zdravých dobrovoľníkov pri subterapeutickej dávke voxelotoru (pozorovaná C_{max} 7,0 - 8,0 mikrogramov/ml a AUC 126,3 - 148,9 mikrogramov·hod/ml). Vplyv na úrovni plnej dávky voxelotoru v súčasnosti nie je známy. Pri súbežnom podávaní voxelotoru s citlivými substrátmi enzýmov CYP sa odporúča opatrnosť.

Liekové interakcie sprostredkované prenášačmi

Štúdie *in vitro* naznačujú, že voxelotor môže účinkovať ako inhibítor prenášačov OATP1B1, OAT3 a MATE1 (pozri časť 5.2). Pri súbežnom podávaní voxelotoru s citlivými substrátmi týchto prenášačov, najmä substrátov s úzkym terapeutickým indexom, sa preto odporúča opatrnosť.

Súbežné užívanie voxelotoru s digoxínom (substrát P-gp) nespôsobilo zmeny digoxínu v klinicky významnom rozsahu. Voxelotor nie je inhibítorom exportnej pumpy žlčových solí (bile salt export pump, BSEP). Nie je známe, či voxelotor ovplyvňuje vstrebávanie substrátov proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP) po perorálnom podaní.

Perorálna antikoncepcia a iné steroidné liečivá

Špecifické interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou neboli vykonané. Na základe výsledkov štúdií *in vitro* sa však neočakáva negatívny vplyv voxelotoru na účinnosť antikoncepcie.

Iné skúmané interakcie

Voxelotor nespôsobil zmenu systémovej expozície kofeínu (substrát CYP1A2) a metoprololu (substrát CYP2D6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití voxelotoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Oxbryta počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa voxelotor/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie voxelotoru do mlieka a jeho následný prenos na mláďatá (viac informácií, pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Voxelotor sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa vplyvu voxelotoru na fertilitu u ľudí. U potkanov sa pozorovali účinky na pohyblivosť a morfológiu spermíí. Tieto účinky však nemali vplyv na reprodukčný výkon (pozri časť 5.3). Význam pre ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Oxbryta nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú bolesť hlavy (31,8 %), hnačku (22,7 %) a bolesť brucha (22,7 %). Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú bolesť hlavy (1,1 %) a precitlivosť na liek (1,1 %). K trvalému vysadeniu lieku z dôvodu výskytu nežiaducej reakcie došlo u 2,3 % pacientov.

K úpravám dávky (zníženie dávky alebo prerušenie podávania) z dôvodu výskytu nežiaducej reakcie došlo u 13,6 % pacientov, ktorí užívali voxelotor v pivotnej štúdii. Nežiaduce reakcie, pri ktorých sa vyžadovali úpravy dávky, zahŕňali vyrážku (4,5 %), hnačku (3,4 %), bolesť hlavy (2,3 %), nevoľnosť (2,3 %), bolesť brucha (1,1 %) a precitlivosť na liek (1,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce liekové reakcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených voxelotorom v dávke 1 500 mg počas 72-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej pivotnej štúdie fázy 3 (n = 88).

Nežiaduce reakcie hlásené pri voxelotore sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a preferovanej terminológie. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod kategóriami frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nedá sa stanoviť z údajov dostupných z klinických štúdií). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie^a	Kategória frekvencie
Poruchy imunitného systému	precitlivosť na liek	menej časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka bolesť brucha ^b nevoľnosť	veľmi časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ^c	veľmi časté

^a. Nežiaduce reakcie boli 1. alebo 2. stupňa podľa NCI okrem hnačky (n = 1), nevoľnosti (n = 1), vyrážky (n = 1), generalizovanej vyrážky (n = 3) a precitlivosti (n = 1), ktoré boli 3. stupňa.

^b. Bolesť brucha zahŕňala bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v dolnej časti brucha.

^c. Vyrážka zahŕňala vyrážku, žihľavku, generalizovanú vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, svrbiacu vyrážku a papulárnu vyrážku.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho (GI) traktu

V pivotnej štúdii fázy 3 boli najčastejšie hlásenými GI nežiaducimi reakciami hnačka, bolesť brucha a nevoľnosť s hnačkou a nevoľnosť preukazujúca vplyv závislosti od dávky. Väčšina hlásených GI udalostí bola 1. alebo 2. stupňa a tieto boli zvládnuteľné bez potreby prerušenia, zníženia dávky alebo vysadenia liečby a odzneli pri pokračovaní v užívaní. Gastrointestinálne nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky sa objavili u 4,5 % pacientov. Hnačka bola najčastejšou nežiaducou reakciou a bola hlásená u 22,7 % pacientov v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg a u 11,0 % pacientov v skupine s placebom. Objavilo sa 1 (1,1 %) hlásenie hnačky 3. stupňa. Závažná nežiaduca reakcia nevoľnosti vedúca k hospitalizácii sa objavila u 1 (1,1 %) pacienta v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg.

Precitlivenosť na liek

V pivotnej štúdii fázy 3 sa precitlivenosť na liek objavila u 1 pacienta (1,1 %) na 40. deň štúdie. Pozorované príznaky zahŕňali generalizovanú morbiliformnú vyrážku, žihľavku, miernu dýchavičnosť, mierny opuch tváre, pyrexiu, bolesť hlavy a hnačku. Zaznamenal sa zvýšený počet eozinofilov. Príznaky odzneli po vysadení voxelotoru a po opätovnom nasadení voxelotoru sa opakovane objavili. Udalosť bola vyriešená podaním antihistaminika a perorálnych kortikosteroidov.

Vyrážka

V pivotnej štúdii fázy 3 bola vyrážka hlásená u 14,8% pacientov v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg a u 11,0 % pacientov v skupine s placebo. Vo väčšine prípadov mala vyrážka podobný vzhľad (zhodovala sa s typickými makulopapulárnymi liekovými erupciami) a miesto výskytu, nebola spojená s extradermálnymi príznakmi a bola klinicky zvládnuteľná liečbou zahŕňajúcou perorálne podávané antihistaminiká alebo lokálne podávané kortikosteroidy, alebo bez liečby. V analýze vzťahu medzi expozíciou a odpoveďou sa neodhalil štatisticky významný vzťah medzi dávkou a odpoveďou alebo medzi expozíciou a odpoveďou.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pozorovaný u pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov liečených voxelotorom v klinických štúdiách bol podobný s profilom pozorovaným u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V pivotnej štúdii fázy 3 sa objavilo jedno hlásenie predávkovania, kedy pacient užil celkovo 3 000 mg voxelotoru naraz. S touto udalosťou neboli spojené žiadne nežiaduce reakcie.

V prípade predávkovania je potrebné pacienta liečiť symptomaticky a podľa potreby sa má začať s podpornými opatreniami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné hematologické liečivá, ATC kód: B06AX03

Mechanizmus účinku

Voxelotor je inhibítor polymerizácie hemoglobínu S (HbS), ktorý sa viaže na HbS v stechiometrickom pomere 1:1 a vykazuje prednostné oddelenie k erytrocytom (red blood cells, RBC). Zvýšením afinity Hb ku kyslíku, voxelotor vykazuje inhibíciu polymerizácie HbS závislú od dávky. Voxelotor inhibuje tvorbu kosáčikovitého tvaru RBC a zlepšuje deformovateľnosť RBC.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický účinok liečby voxelotorom preukázal od dávky závislé zvýšenie afinity kyslíka k Hb na základe stanovenia zmeny v p20 a p50 (parciálny tlak kyslíka, pri ktorom sa dosiahne 20 % alebo 50 % saturácia Hb kyslíkom), ktorá lineárne korelovala s expozíciou voxelotoru vedúcou k inhibícii polymerizácie HbS. Antipolymerizačný účinok má za následok zníženie hodnôt parametrov

hemolýzy (nepriamy bilirubín) so súbežným percentuálnym poklesom počtu retikulocytov a zvýšením hladiny Hb v súlade so zlepšením hemolytickej anémie.

Elektrofyziológia srdca

Pri plazmatických koncentráciách približne 2-násobne vyšších ako sú terapeutické koncentrácie, voxelotor nespôsobuje predĺženie QT intervalu v žiadnom klinicky významnom rozsahu.

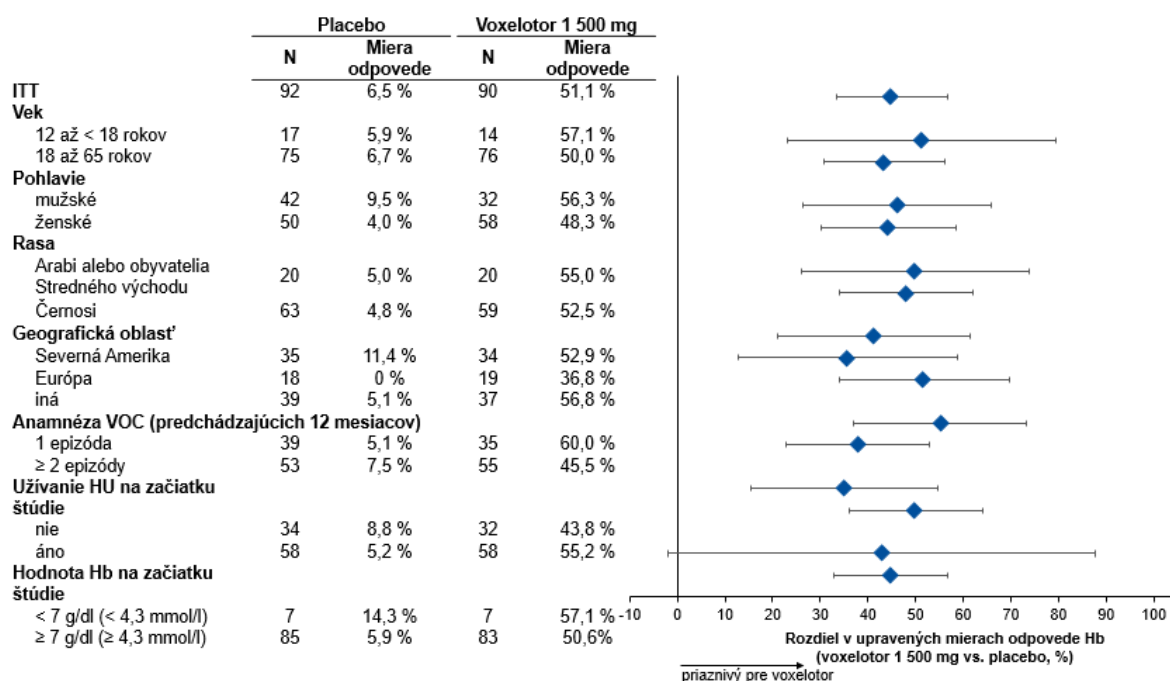
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť voxelotoru u pacientov s SCD bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií (EudraCT2016-003370-40). V tejto štúdií bolo 274 pacientov randomizovaných na denné perorálne podávanie voxelotoru v dávke 1 500 mg (N = 90), voxelotoru v dávke 900 mg (N = 92) alebo placebo (N = 92). Pacienti boli zaradení do štúdie, ak mali východiskovú hodnotu Hb $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) až $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) a výskyt 1 až 10 príhod vazookluzívnej krízy (vaso-occlusive crisis, VOC) počas 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. Inak vhodným pacientom, ktorí užívali stabilné dávky hydroxykarbamidu počas minimálne 90 dní, bolo dovolené pokračovať v liečbe hydroxykarbamidom počas celej štúdie. Randomizácia bola stratifikovaná podľa toho, či už pacienti užívali hydroxykarbamid (áno, nie), geografického regiónu (Severná Amerika, Európa, iné krajiny) a veku (12 až < 18, 18 až 65 rokov). Kľúčové kritériá na vyradenie zo štúdie zahŕňali pacientov, ktorí (1) dostávali pravidelné transfúzie RBC, (2) dostali transfúzie RBC počas 60 dní, (3) dostali erytropoetín počas 28 dní od zaradenia, (4) mali diagnostikovanú aktívnu formu hepatitídy A, B alebo C alebo potvrdenú pozitivitu na vírus ľudskej imunodeficiencie (human immunodeficiency virus, HIV), (5) mali závažné zlyhanie obličiek, (6) mali nekontrolované ochorenie pečene, (7) boli gravidné ženy alebo (8) boli dojčiacie ženy.

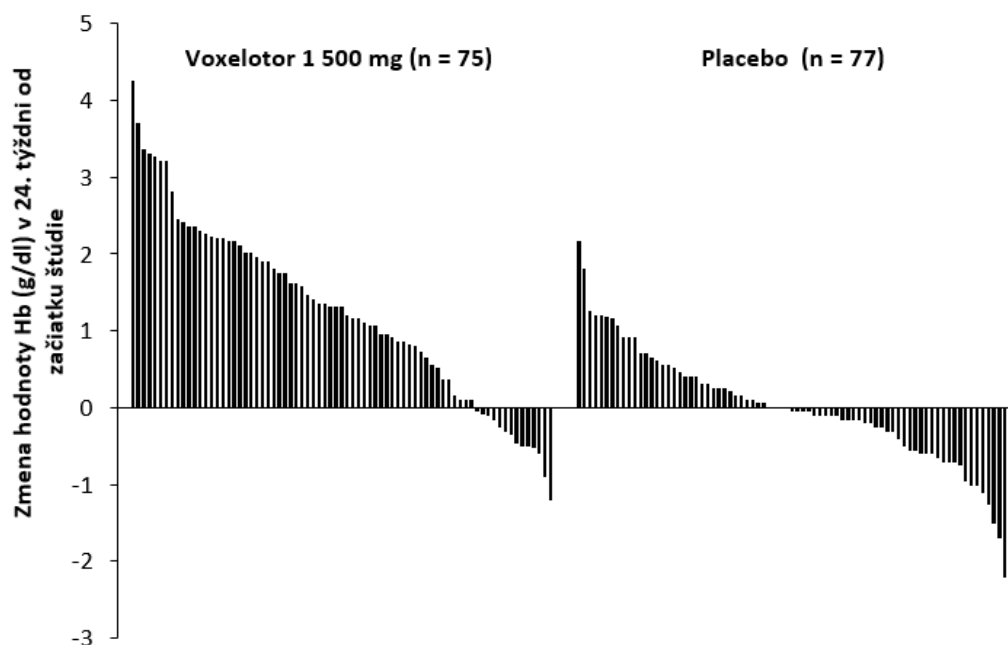
Sedemdesiatpäť percent pacientov malo genotyp HbSS, 15 % malo talasémiu-HbS/ β^0 , 4 % talasémiu-HbS/ β^+ , 3 % HbSC a 3 % iné varianty kosáčikovitých buniek. Väčšina pacientov bola liečená hydroxykarbamidom (65 %). Medián veku bol 24 rokov (rozmedzie: 12 až 64 rokov); 46 (17 %) pacientov bolo vo veku 12 až < 18 rokov. Medián východiskovej hodnoty Hb bol 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 až 10,8 g/dl [3,66 až 6,70 mmol/l]). U 115 (42 %) pacientov došlo k výskytu 1 udalosti VOC a u 159 (58 %) došlo k 2 až 10 udalostiam počas 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. Z 274 pacientov štúdiu predčasne ukončilo 75 (27,4 %). Hlavnými dôvodmi ukončenia bolo stiahnutie súhlasu (10,2 %) a nežiaduce udalosti (8,4 %).

Účinnosť bola založená na nasledujúcich primárnych cieľových ukazovateľoch: Miera odpovede Hb definovaná ako zvýšenie hodnoty Hb o > 1 g/dl (0,62 mmol/l) od východiskovej hodnoty do 24. týždňa u pacientov liečených voxelotorom v dávke 1 500 mg oproti placebo. Miera odpovede pri voxelotore v dávke 1 500 mg bola 51,1 % (46/90) v porovnaní s 6,5 % (6/92) v skupine s placebom ($p < 0,001$). Nepozorovali sa žiadne odlišné vychýlené podskupiny (obrázok 1). Zvýšenie hodnoty Hb bolo pozorované na začiatku 2. týždňa a do 72. týždňa sa udržalo. Rozdelenie zmeny Hb od východiskovej hodnoty u jednotlivých pacientov, ktorí dokončili 24-týždňovú liečbu voxelotorom v dávke 1 500 mg alebo placebom, je uvedené na obrázku 2.

Obrázok 1: Odpoveď hemoglobínu v 24. týždni podľa podskupiny (voxelotor v dávke 1 500 mg vs. placebo) (populácia so zámerom liečiť [Intent-to-treat, ITT])



Obrázok 2: Zmena príslušnej hladiny hemoglobínu od východiskovej hodnoty v 24. týždni liečby na úrovni účastníka u pacientov, ktorí dokončili 24 týždňov liečby^{a,b}



- a. Približne 83 % všetkých randomizovaných pacientov dokončilo 24-týždňovú liečbu.
 b. V Medzinárodnom systéme jednotiek (System of Units, SI), sa Hb v rozmedzí -3 až 5 g/dl na osi Y rovná -1,86 mmol/l až 3,10 mmol/l na základe konverzného faktora 0,6206.

Ďalšie hodnotenie účinnosti zahŕňalo zmenu hodnoty Hb a percentuálnu zmenu nepriameho bilirubínu a percentuálny počet retikulocytov od východiskového stavu do 24. a 72. týždňa (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Upravená priemerná (SE) zmena hodnoty hemoglobínu a klinických parametrov hemolýzy od východiskového stavu do 24. a 72. týždňa (populácia ITT)

	24. týždeň		72. týždeň	
	Oxbryta 1 500 mg raz denne (N = 90)	Placebo (N = 92)	Oxbryta 1 500 mg raz denne (N = 90)	Placebo (N = 92)
hemoglobín g/dl	1,13 (0,13)	-0,10 (0,13)	1,02 (0,15)	0,02 (0,15)
mmol/l	0,70 (0,08)	-0,06 (0,08)	0,63 (0,09)	0,01 (0,09)
hodnota p	< 0,001		< 0,001	
nepriamy bilirubín %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
percentuálny počet retikulocytov %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = štandardná chyba

Celkový počet a ročná miera výskytu (incidence rate, IR) VOC počas liečby boli nasledovné: 219 udalostí s upravenou IR 2,4 udalostí/rok v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg a 293 udalostí s upravenou IR 2,8 udalostí/rok v skupine s placebo. Medzi liečebnými skupinami sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel; štúdia však nebola navrhnutá tak, aby sa v nej identifikoval rozdiel.

V pivotnej štúdií boli na začiatku pozorované vredy na nohe: 4 v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg, 3 v skupine s placebo. V skupine s voxelotorom sa u všetkých 4 pacientov s vredmi na nohe na začiatku zlepšil stav po liečbe (3 pacienti sa zotavili do 72. týždňa a u 1 pacienta sa stredne závažným stav na začiatku zmiernil na mierny). Nové vredy na nohe sa počas liečby objavili u jedného pacienta. Naproti tomu, v skupine s placebo sa len u 1 z 3 pacientov s vredmi na nohe na začiatku zlepšil stav a u 5 pacientov sa objavili nové vredy na nohe.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s voxelotorom v pediatrickej populácii vo veku od narodenia do < 6 mesiacov pri liečbe hemolytickej anémie v dôsledku SCD. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s voxelotorom v pediatrickej populácii vo veku od 6 mesiacov do < 12 rokov pri liečbe hemolytickej anémie v dôsledku SCD ako aj ďalšie údaje zo štúdií v pediatrickej populácii mladšej ako 18 rokov. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Štúdia GBT440 007

Štúdia GBT440 007 je prebiehajúcou multicentrickou, otvorenou štúdiou jednorazovej a viacnásobnej dávky fázy 2 navrhnutou na vyhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti, FK a účinnosti voxelotoru u pediatrických pacientov s SCD. Obsahuje údaje týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti z dokončenej časti s viacnásobnou dávkou u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov s SCD (HbSS alebo talasémia-HbS/β⁰), ktorí užívali voxelotor v dávke 900 mg alebo 1 500 mg počas 24 týždňov.

Celkovo 25 pacientov užívalo voxelotor v dávke 900 mg a 15 pacientov užívalo voxelotor v dávke 1 500 mg. Medián veku v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg bol 14 rokov (rozmedzie: 12 – 17 rokov), 33 % bolo mužov a 73 % bolo čiernej pleti. Väčšina pacientov v skupine s dávkou 1 500 mg malo genotyp HbSS (80 %) a všetci na začiatku užívali hydroxykarbamid. Tridsaťtri percent (33 %) pacientov nemalo VOC v anamnéze počas 12 mesiacov pred skrúingom a 33 % malo 1 alebo 2 VOC počas 12 mesiacov pred skrúingom. Medián východiskovej hladiny Hb bol 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Osemdesiatosem percent (88 %) pacientov v skupine s voxelotorom v dávke 900 mg a 80 % pacientov v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg dokončilo štúdiu s dávkovaním počas

24. týždňov. Jeden pacient v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg štúdiu ukončil z dôvodu nežiaducej reakcie (hnačka 1. stupňa).

Hodnotenia účinnosti zahŕňali klinické parametre anémie (Hb) a hemolýzy (percentuálny počet retikulocytov a nepriamy bilirubín). V súlade s výsledkami štúdie voxelotoru fázy 3 sa pozorovali zlepšenia hladín Hb už od 2. týždňa a do 24. týždňa sa udržali: medián zmeny hladiny Hb od východiskovej hodnoty do 20./24. týždňa bol 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) pri skupine v dávke 1 500 mg, pokles percentuálneho počtu retikulocytov v 24. týždni bol -17,4 % (-35,6; -36,5) a pokles hodnoty nepriameho bilirubínu bol -42,8 % (-50,5; -15,4) v skupine s voxelotorom v dávke 1 500 mg. Bezpečnostný profil bol rovnaký ako profil pozorovaný v štúdiu fázy 3.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Medián T_{max} voxelotoru v plazme a plnej krvi po perorálnom podaní je 2 hodiny. Priemerné maximálne koncentrácie v plnej krvi a RBC sa pozorujú medzi 6 a 18 hodinami po perorálnom podaní. FK je lineárna v rozmedzí dávky 100 mg až 2 800 mg. Ustálený stav po opakovanom podávaní sa dosiahol do 8 dní a expozície voxelotoru v plazme a plnej krvi (tabuľka 3) sú totožné s akumuláciou predpovedanou na základe údajov týkajúcich sa jednorazovej dávky u pacientov s SCD.

Tabuľka 3: Farmakokinetické parametre voxelotoru v plazme a plnej krvi (jedinci s SCD)

FK parameter	voxelotor v dávke 1 500 mg geometrický priemer (%CV)
FK plazmy	
AUC _{0-24hod} (mikrogramov·hod/ml)	278 (28,4)
C _{max} (mikrogramov/ml)	14 (24,5)
Biologický polčas (hodiny)	38,7 (30,2)
FK plnej krvi	
AUC _{0-24hod} (mikrogramov·hod/ml)	3 830 (33,5)
C _{max} (mikrogramov/ml)	180 (31)

Vplyv jedla

U zdravých jedincov viedlo podanie jednorazovej dávky 900 mg lieku Oxbryta s jedlom s vysokým obsahom tuku k 45 % zvýšeniu C_{max} a 42 % zvýšeniu AUC v plnej krvi v porovnaní so stavmi nalačno.

V klinických štúdiách jedinci s SCD užívali voxelotor bez pokynov týkajúcich sa konzumácie jedla a mali podobné expozície voxelotoru v plazme a plnej krvi ako jedinci s SCD, ktorí užívali voxelotor po celonočnom hladovaní. Rozdiel je menej ako 20 % pri každom z parametrov a nepovažuje sa za klinicky významný. Voxelotor sa preto môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Voxelotor sa vstrebáva do plazmy a následne je distribuovaný najmä do RBC z dôvodu jeho prednostnej väzby na Hb. Zdanlivý distribučný objem centrálného a periférneho kompartmentu pri voxelotore u pacientov s SCD bol 333 l a 72,3 l, v plazme, v danom poradí. Väzba na bielkoviny *in vitro* je 99,8 %. Pomer krvi k plazme u pacientov s SCD je približne 15:1.

Farmakokinetika voxelotoru u zdravých jedincov je rozdielna od farmakokinetiky pacientov s SCD z dôvodu rozdielov v rozdelení medzi krvou a plazmou (pomer 32:1). Distribučný objem u zdravých jedincov je približne 754 l.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že sa voxelotor vo veľkej miere metabolizuje počas I. fázy (oxidácia a redukcia), II. fázy (glukuronidácia) a kombinácie I. a II. fázy metabolizmu. Oxidácia voxelotoru je sprostredkovaná primárne CYP3A4 s malým príspevkom CYP2C19, CYP2B6 a CYP2C9. Sulfatácia voxelotoru je sprostredkovaná primárne SULT1B1 a SULT1C4 a priama glukuronidácia voxelotoru je sprostredkovaná UGT1A1 a UGT1A9. Hlavný metabolit v plazme je tvorený O-dealkyláciou a sulfatáciou a predstavuje 16,8 % látok súvisiacich s voxelotorom v plazme. Päť metabolitov tvorilo celkovo 23 % látok súvisiacich s voxelotorom v plazme, pričom podiel jednotlivých metabolitov bol až do 9 %. Všetky ostatné metabolity predstavovali menej ako 5 %.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie voxelotoru je metabolizmus s následným vylúčením metabolitov do moču a stolice. Vylučovanie nezmeneného voxelotoru je minimálne (< 1 % dávky v moči). Geometrický priemer (%CV) terminálneho polčasu eliminácie voxelotoru u pacientov s SCD je 38,7 hodín (30,2 %) s paralelne klesajúcimi koncentráciami v plazme a plnej krvi. Zdanlivý klírens voxelotoru v plazme po perorálnom podaní u pacientov s SCD bol odhadnutý na 6,1 l/hod.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Neobjavil sa žiaden klinicky významný vplyv funkcie obličiek na vylučovanie voxelotoru u jedincov s SCD a pacientov bez SCD. Po jednorazovej dávke 900 mg voxelotoru boli expozície v plnej krvi u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) o 25 % nižšie v porovnaní s kontrolnými skupinami so zdravými jedincami. Plazmatické koncentrácie neviazaného liečiva boli porovnateľné. U pacientov s SCD sa pozorovala tendencia k vyššej expozícii voxelotoru s nižšími hladinami cystatínu C. Vyššie hladiny cystatínu C typicky pozorované pri poruche funkcie obličiek neboli spojené s vyššou expozíciou voxelotoru.

Voxelotor sa neskúmal u pacientov s ESRD vyžadujúcim dialýzu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

V plazme boli hodnoty C_{max} 1,2-násobne vyššie u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A), 1,5-násobne vyššie u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) a 1,4-násobne vyššie u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) a hodnoty AUC_{inf} boli 1,1-násobne vyššie u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene, 1,2-násobne vyššie u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a 1,9-násobne vyššie u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene. Zvýšenie expozície v plnej krvi bolo podobné zvýšeniu v plazme. U jedincov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, ale denná dávka voxelotoru sa odporúča znížiť na 1 000 mg u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2). Očakáva sa, že hodnoty C_{max} v plazme a plnej krvi u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene budú po úprave dávky podobné hodnotám u pacientov s normálnou funkciou pečene liečených odporúčanou dávkou 1 500 mg denne. Očakáva sa, že hodnoty AUC v plazme a plnej krvi budú o približne 25 % vyššie u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene po úprave dávky v porovnaní s hodnotami u pacientov s normálnou funkciou pečene liečených odporúčanou dávkou 1 500 mg denne.

Vplyv pohlavia, rasy a telesnej hmotnosti

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike voxelotoru na základe pohlavia, rasy a telesnej hmotnosti (28 to 135 kg).

Vplyv veku

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike voxelotoru na základe veku (12 až 59 rokov).

Vplyv hematokritu

Rozdelenie voxelotoru medzi krv a plazmu sa zvyšuje so zvyšujúcou sa hladinou hematokritu. Keďže sa hladina hematokritu zvýšila z 30,5 % u pacientov SCD (medián pri 1 500 mg denne) na maximálnu hladinu hematokritu stanovenú pri 1 500 mg denne (35,1 %), rozdelenie medzi krv a plazmu sa zvýšilo zo 14,8 na 16,4 (11 % zvýšenie).

Pacienti s genotypom HbSC

Hodnoty AUC a C_{\max} voxelotoru v plnej krvi v ustálenom stave boli o 50 % a 45 % vyššie u pacientov s genotypom HbSC (n = 11) v porovnaní s pacientmi s genotypom HbSS (n = 220) a hodnoty AUC a C_{\max} voxelotoru v plazme v ustálenom stave boli o 23 % a 15 % vyššie u pacientov s genotypom HbSC v porovnaní s pacientmi s genotypom HbSS.

Liekové interakcie in vitro

Enzýmy CYP: *In vitro* je voxelotor inhibítor a induktor CYP2B6 a inhibítor CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Klinický význam je v súčasnosti neznámy (pozri časť 4.5).

Enzýmy UGT: Údaje *in vitro* naznačujú, že voxelotor pri maximálnych systémových koncentráciách nie je inhibítor UGT1A1, UGT1A9 ani UGT2B7. Pre problémy s rozpustnosťou nebolo možné skúmať koncentrácie UGT1A1 až do maximálnych intestinálnych koncentrácií. Pri koncentráciách až do 100 μmol (najvyššia skúmaná koncentrácia) nebola pozorovaná inhibícia UGT1A1.

Interakcie sprostredkované prenášačmi: Voxelotor nie je inhibítor P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K ani BSEP. Voxelotor účinkuje ako inhibítor prenášačov OATP1B1, OAT3 a MATE1 (pozri časť 4.5). Voxelotor nie je substrátom P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým expozíciám a s možným významom pre klinické použitie, boli nasledovné:

Toxicita po opakovanom podávaní

Významné zistenia súvisiace s opakovaným podávaním dávok voxelotoru boli kompenzačná erythropoéza prejavujúca sa ako zvýšenie hmoty erytrocytov (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) mikroskopicky korelujúca s hypercelulárnou kostnou dreňou a červenou pulpou sleziny a zvýšením hmotnosti sleziny u potkanov, myši a opíc rodu *Cynomolgus*. U opíc sa včasné štádiá tohto účinku pozorovali pri hladinách dávky porovnateľných s klinickou expozíciou (približne 0,6-násobok expozície na základe hodnôt plazmatickej C_{\max}). Voxelotor zároveň vyvolal GI intoleranciu pripisovanú lokálnemu podráždeniu. Ďalšie zistenia pripisované voxelotoru zahŕňajú indukciu enzýmov CYP v pečeni myši a potkanov, zmenenú antigénovú odpoveď závislú od T-buniek u hlodavcov a opíc a predĺženie upravených intervalov QT (QTc) u opíc. Po imunizácii pomocou keyhole limpet hemocyanínu (KHL), voxelotor spôsobil významne znížené titre IgG (potkany, opice) a IgM (opice) a oddialené dosiahnutie maximálnej protilátkovej odpovede (opice) a zmeny v relatívnej distribúcii lymfocytov (potkany). Tieto účinky boli pozorované pri expozícii zodpovedajúcej približne 0,6-násobku očakávanej klinickej expozície u opíc a približne 4,0-násobku u potkanov na základe hodnoty plazmatickej C_{\max} . Liečba voxelotorom pri expozícii zodpovedajúcej približne 2,5-násobku očakávanej klinickej expozície viedla k predĺženiu QT a QTc intervalov u opíc.

Reprodukcia a vývin

Liečba potkanov voxelotorom pri expozíciách zodpovedajúcich približne 4-násobku očakávanej klinickej expozície mala za následok zníženú pohyblivosť spermií a zvýšené percento abnormálnych spermií, ako aj zvýšenú hmotnosť semenníkov a prostaty a zníženie hmotnosti semenných vačkov. Tieto účinky však neovplyvnili reprodukčnú výkonnosť. Voxelotor nebol teratogénny u potkanov a králikov pri hladinách expozície vyvolávajúcich maternálnu toxicitu (2,8-násobok expozície na

základe AUC v krvi u potkanov a 0,3-násobok u králikov). Voxelotor sa vylučoval do mlieka laktujúcich potkanov. Expozícia z materského mlieka bola 0,4-násobkom plazmatickej expozície samíc, čo viedlo k následným plazmatickým expozíciám u mláďat. V štúdiu toxicity prenatalného a postnatalného vývinu boli pri predpokladanej expozícii, ktorá bola približne 2,6-násobkom očakávanej expozície u ľudí, pozorované nežiaduce účinky na mláďatá prejavujúce sa zníženou životaschopnosťou mláďat a pretrvávajúcou nižšou hmotnosťou mláďat.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie na hodnotenie environmentálneho rizika preukázali, že voxelotor nie je biologicky kumulatívny a toxický pre životné prostredie. Má však potenciál pretrvávať v sedimentoch (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460)
Sodná soľ kroskarmelózy (E468)
Laurylsíran sodný (E487)
Bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551)
Stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Polyetylénglykol (E1521)
Mastenec (E553b)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a hliníkovou tesniacou fóliou. Fľaška tiež obsahuje nádobku so silikagélovým vysušovadlom a polyesterový kotúč.

Veľkosť balenia po 90 filmom obalených tablet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže pretrvávať v životnom prostredí (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1622/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14/02/2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

alebo

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Oxbryta 500 mg filmom obalené tablety
voxelotor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg voxelotoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1622/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Oxbryta 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠKE

1. NÁZOV LIEKU

Oxbryta 500 mg filmom obalené tablety
voxelotor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg voxelotoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
Vysušovadlo neprehľtajte.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1622/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Na škatuľke je uvedený dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Oxbryta 500 mg filmom obalené tablety voxelotor

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Oxbryta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Oxbryta
3. Ako užívať Oxbryta
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Oxbryta
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Oxbryta a na čo sa používa

Čo je Oxbryta a ako funguje

Oxbryta obsahuje liečivo voxelotor. Voxelotor účinkuje na bielkovinu v červených krvinkách nazývanú hemoglobín tým, že uľahčuje väzbu kyslíka, ktorý červené krvinky v tele prenášajú.

U pacientov s ochorením nazývaným kosáčikovitá anémia má hemoglobín zmenený tvar nazývaný kosáčikovitý hemoglobín, ktorý sa od normálneho hemoglobínu líši. Keď kosáčikovitý hemoglobín odovzdá kyslík do tkanív, dochádza k jeho zlepeniu a tvorbe dlhých útvarov a k zmene tvaru červených krviniek na tvar polmesiaca, čo má za následok, že tieto bunky sú neohybné a v tvare kosáčika. Červené krvinky v tvare kosáčika nie sú schopné prenášať kyslík tak, ako zdravé červené krvinky a zároveň veľmi rýchlo zanikajú, čo vedie k zníženému počtu červených krviniek (hemolytickej anémii). Zlepšením spôsobu, akým sa na zmenený hemoglobín viaže kyslík, liek Oxbryta zlepšuje funkciu červených krviniek a predlžuje ich životnosť.

Na čo sa Oxbryta používa

Oxbryta sa, osamote alebo v kombinácii s hydroxykarbamidom (tiež známy ako hydroxymočovina), používa na liečbu **hemolytickej anémie** u dospelých a detí vo veku od 12 rokov s **kosáčikovitou anémiou**.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Oxbryta

Neužívajte Oxbryta

- ak ste alergický na voxelotor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Oxbryta, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- závažné problémy s obličkami,
- závažné problémy s pečeňou. Môže byť potrebné, aby váš lekár upravil dávku lieku Oxbryta.

Ak sa u vás objavia príznaky alergických reakcií, prestaňte užívať liek Oxbryta a okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc. Príznakmi sú napríklad vyrážka vrátane žihľavky (urtikária), dýchavičnosť a opuch tváre.

Ak dostávate transfúzie krvi, porozprávajte sa so svojim lekárom o možných problémoch s vyhodnotením výsledkov určitých vyšetrení krvi pri užívaní tohto lieku.

Deti mladšie ako 12 rokov

Tento liek sa neodporúča u detí mladších ako 12 rokov z dôvodu nedostatočných údajov týkajúcich sa tejto vekovej skupiny.

Iné lieky a Oxbryta

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré liečivá môžu ovplyvniť účinok lieku Oxbryta alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov. Svojmu lekárovi najmä povedzte, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:

- rifampicín (používa sa na liečbu bakteriálnych infekcií),
- fenobarbital, karbamazepín, fenytoín (používajú sa na liečbu epilepsie a iných ochorení),
- sirolimus, takrolimus (používajú sa predchádzanie neprijatia orgánu po transplantácii),
- ľubovník bodkovaný (rastlinné liečivo na liečbu depresie),
- alfentanyl (liečivo proti bolesti používané počas operácie s anestetikami).

Ak máte podstúpiť lekársky zákrok alebo operáciu, povedzte svojmu lekárovi, že užívate liek Oxbryta.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Tehotenstvo**
Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či počas tehotenstva prestať užívať liek Oxbryta.
- **Dojčenie**
Počas užívania lieku Oxbryta nedojčíte, pretože nie je známe, či voxelotor prechádza do materského mlieka a či môže vplývať na dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Oxbryta nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Oxbryta obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke pozostávajúcej z troch tabliet, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Oxbryta

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka pre dospelých a deti staršie ako 12 rokov je:

tri 500 mg tablety užívané raz denne ústami.

Tablety prehltnite celé a zapite jedným pohárom vody, s jedlom alebo bez jedla. Tablety nerozlamujte, nedrvtvte ani nežujte, pretože majú nepríjemnú chuť.

Ak užijete viac Oxbryta, ako máte

Okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Oxbryta

Pokračujte v normálnom dávkovacom režime na druhý deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Oxbryta

Tento liek neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom. Liek Oxbryta je dôležité užívať denne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte užívať liek Oxbryta a okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb)

- **alergické reakcie**
Príznakmi sú na napríklad vyrážka vrátane žihľavky (urtikária), dýchavičnosť a opuch tváre.

Môžu sa objaviť ďalšie vedľajšie účinky s nasledujúcou častotou výskytu:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- hnačka
- bolesť (žalúdku) brucha
- nevoľnosť
- vyrážka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky

môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Oxbryta

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Oxbryta obsahuje

- Liečivo je voxelotor. Jedna tableta obsahuje 500 mg voxelotoru.
- Ďalšie zložky sú:
 - mikrokryštalická celulóza (E460)
 - sodná soľ kroskarmelózy (E468)
 - laurylsíran sodný (E487)
 - bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551)
 - stearát horečnatý (E470b)
 - polyvinylalkohol (E1203)
 - oxid titaničitý (E171)
 - polyetylén glykol (E1521)
 - mastenec (E553b)
 - žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Oxbryta a obsah balenia

Svetlo žlté až žlté, po oboch stranách vypuklé filmom obalené tablety oválneho tvaru s vyrazeným označením „GBT 500“. Rozmery tablety: približne 18 mm x 10 mm.

Liek Oxbryta je balený do plastovej fľašky s detským bezpečnostným uzáverom. Každá fľaška obsahuje 90 filmom obalených tabliet. Fľaška tiež obsahuje cievku a nádobku so silikagélom vysušovadlom, aby liek zostal v suchu. Fľaška sa dodáva v škatuľke.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgicko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.