

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Oxbryta 500 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg voxelotort tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Halványsárga vagy sárga, ovális alakú, bikonvex, körülbelül 18 mm × 10 mm nagyságú filmtabletta az egyik oldalán “GBT 500” jelöléssel ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Oxbryta a sarlósejtes vérszegénység (*sickle cell disease* - SCD) miatt kialakuló haemolytikus anaemia kezelésére szolgál felnőtt betegeknél, illetve 12 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél monoterápiában vagy hidroxikarbamiddal kombinációban.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az SCD kezelésében jártas kezelőorvosnak kell megkezdenie.

#### Adagolás

Az Oxbryta ajánlott dózisa naponta egyszer 1500 mg (három darab 500 mg-os filmtabletta) szájon át alkalmazva.

Ha egy dózis kimarad, a kezelést a kihagyott dózist követő napon folytatni kell.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Oxbryta ajánlott dózisa 12 éves és a betöltött 18 éves kor közötti betegeknél ugyanaz, mint felnőtteknél.

Az Oxbryta biztonságosságát és hatásosságát 12 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Különleges betegcsoportok

### *Vesekárosodás*

Enyhe vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a dózismódosítás. Az Oxbryta alkalmazását nem értékelték dialízist igénylő, végstádiumú veseelégtelenségben (ESRD) szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

### *Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott az Oxbryta dózisának módosítása. A voxelotor ajánlott dózisa súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh C) naponta egyszer 1000 mg (kettő darab 500 mg-os filmtabletta) (lásd 4.4 pont).

## Az alkalmazás módja

Az Oxbryta filmtablettát egészben, vízzel kell lenyelni. Az Oxbryta étkezéssel egy időben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettákat nem szabad felválni, összetörni vagy összerágni a kellemetlen íz miatt.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4. pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Túlérzékenységi reakciók

A klinikai vizsgálatok során súlyos túlérzékenységi reakciókat a voxelotorral kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál figyeltek meg. A klinikai tünetek közé tartozhat a generalizált bőrkiütés, a csalánkiütés, az enyhe légszomj, az enyhe arcduzzanat és az eosinophilia (lásd 4.8 pont).

Ha túlérzékenységi reakciók lépnek fel, a voxelotor alkalmazását abba kell hagyni, és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. A voxelotor-kezelést nem szabad újratekdeni olyan betegeknél, akiknél ezek a tünetek korábbi alkalmazás során jelentkeznek.

### Bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR)

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciókat (DRESS), más néven többszervi túlérzékenységet, ami életveszélyes vagy halálos is lehet, jelentettek az Oxbryta-val összefüggésben (lásd 4.8 pont).

A gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a betegeket a bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Ha ezekre a reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, azonnal le kell állítani az Oxbryta alkalmazását, és meg kell fontolni egy másik kezelést. Ha a betegnél súlyos reakciók, például DRESS alakul ki az Oxbryta alkalmazása során, akkor annál a betegnél a későbbiekben is tilos az Oxbryta újraindítása.

### Interferencia laboratóriumi vizsgálatokkal

Az Oxbryta alkalmazása befolyásolhatja a hemoglobin (Hb) altípusok (HbA, HbS és HbF) nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) való meghatározását. Ha a Hb típusok pontos mennyiségi meghatározására van szükség, akkor olyan időszakban kell a kromatográfiát végezni, amikor a beteg a közvetlenül megelőző 10 napon belül nem kapott Oxbryta-terápiát.

## Vesekárosodás

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget a voxelotor farmakokinetikájában az SCD-ben nem szenvedő, enyhétől súlyosig terjedő vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A dózis módosítása nem javasolt. A voxelotor biztonságosságát nem értékelték dialízist igénylő ESRD-ben szenvedő SCD-s betegeknél.

## Májkárosodás

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a voxelotor biztonságosságáról különböző fokú májkárosodásban szenvedő SCD-s betegeknél. Az SCD-ben nem szenvedő alanyok farmakokinetikai adatai alapján a súlyos májkárosodás növeli a voxelotor expozíciót (lásd 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban (Child Pugh C) szenvedő betegeknél a voxelotor adagját módosítani kell (lásd 4.2 pont).

## Erős CYP3A4 induktorok egyidejű alkalmazása

Erős CYP3A4 induktorok és Oxbritya egyidejű alkalmazása kerülendő a voxelotor hatékonyságának csökkenésének kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

## SCD genotípusok

A III. fázisú pivotális vizsgálatban a betegek többsége (90,5%) SCD HbSS (75,2%) vagy HbS/ $\beta^0$ -thalassemia genotípusú (15,3%) volt. Ezért a más SCD genotípusokra vonatkozó biztonságossági és hatásossági adatok korlátozottak.

## Idősek

A voxelotorral végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be 65 év feletti betegeket.

## Kombinált terápia hidroxikarbamiddal

Ha az Oxbritya-t hidroxikarbamiddal együtt alkalmazzák, el kell olvasni a hidroxikarbamid alkalmazási előírását.

## Immunszuppresszív hatások

A voxelotor csökkentette az antigénekre adott humorális immunválaszt patkányokban és majmokban egyaránt. A már immunhiányos vagy immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt betegeknél a klinikai relevancia nem zárható ki.

## Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 1500 mg-onként (napi adag), azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

### Más gyógyszerek hatása a voxelotorra

#### *Erős CYP3A4 induktorok*

Erős CYP3A4 induktorok egyidejű alkalmazása csökkentheti a voxelotor expozíciót, ami a hatásosság csökkenéséhez vezethet.

A voxelotor erős CYP3A4 induktorokkal (pl. rifampicin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin és közönséges orbáncfű kivonat) történő együttes alkalmazását kerülni kell.

### *Egyéb vizsgált kölcsönhatások*

Az itraconazol (erős CYP3A4 inhibitor), az omeprazol (savcsökkentő szer) és a hidroxikarbamid nem befolyásolta a voxelotor farmakokinetikáját.

### A voxelotor hatása más gyógyszerekre

#### *CYP3A4 szubsztrátok*

A voxelotor növelte a midazolám (egy érzékeny CYP3A4 szubsztrát) szisztémás expozícióját. A CYP3A4 szubsztrát midazolám expozíciójának megfigyelt növekedése 1,6-szoros volt egészséges alanyoknál szubterápiás voxelotor dózis mellett (megfigyelt voxelotor  $C_{max}$  7,0-8,0 mikrogramm/ml és AUC 126,3-148,9 mikrogramm×h/ml). A voxelotor teljes dózisszintje esetén a hatás várhatóan nagyobb lesz. A voxelotor szűk terápiás indexű, érzékeny CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. alfentanil, sziirolimusz és takrolimusz) történő együttadását kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, meg kell fontolni az érzékeny CYP3A4 szubsztrát(ok) adagjának csökkentését.

#### *CYP2B6 szubsztrátok*

*In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a voxelotor a CYP2B6 inhibitoraként és indukálójaként hat (lásd 5.2 pont). Ennek a klinikai jelentősége jelenleg nem ismert, és óvatosság javasolt, ha a voxelotort a CYP2B6 érzékeny szubsztrátjaival, például bupropionnal vagy efavirenzzel együtt alkalmazzák.

#### *CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 szubsztrátok*

A voxelotor a CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 *in vitro* inhibitora maximális szisztémás koncentrációkban. Nem figyeltek meg változást az S-warfarin (CYP2C9 szubsztrát) és az omeprazol (CYP2C19 szubsztrát) expozíciójában egészséges önkénteseknél szubterápiás voxelotor dózis mellett (megfigyelt voxelotor  $C_{max}$  7,0-8,0 mikrogramm/ml és AUC 126,3-148,9 mikrogramm×h/ml). A voxelotor teljes dózisének hatása jelenleg nem ismert. Óvatosság javasolt, ha a voxelotort a CYP enzimek érzékeny szubsztrátjaival együtt alkalmazzák.

#### *Transzporter által közvetített gyógyszerkölcsönhatások*

*In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a voxelotor az OATP1B1, OAT3 és MATE1 transzporterek inhibitoraként hathat (lásd 5.2 pont). Ezért óvatosság javasolt, ha a voxelotort ezen transzporterek érzékeny szubsztrátjaival együtt adják, különösen a szűk terápiás indexű szubsztrátok esetében.

A voxelotor és a digoxin (egy P-gp szubsztrát) egyidejű alkalmazása nem változtatta meg klinikailag jelentős mértékben a digoxin hatását. A voxelotor nem gátolja az epesó-export pumpát (BSEP). Nem ismert, hogy a voxelotor befolyásolja-e a mellrák-rezisztencia fehérje (*breast cancer resistance protein* - BCRP) szubsztrátjainak orális felszívódását.

#### *Orális fogamzásgátlók és egyéb szteroidok*

Orális fogamzásgátlókkal nem végeztek specifikus interakciós vizsgálatokat. Az *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján azonban a voxelotornak a fogamzásgátló hatásosságára gyakorolt negatív hatása nem várható.

#### *Egyéb vizsgált kölcsönhatások*

A voxelotor nem változtatta meg a koffein (CYP1A2 szubsztrát) és a metoprolol (CYP2D6 szubsztrát) szisztémás expozícióját.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A voxelotor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az Oxbritya alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt.

## Szoptatás

Nem ismert, hogy a voxelotor vagy a metabolitok kiválasztódnak-e az anyatejbe. Az állatokra vonatkozóan rendelkezésre álló farmakokinetikai/toxikológiai adatok azt mutatják, hogy a voxelotor kiválasztódik az anyatejbe, majd a kölykökben felszívódik (a részleteket lásd az 5.3 pontban). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A voxelotor nem alkalmazható szoptatás alatt.

## Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a voxelotor termékenységre gyakorolt hatásáról. Patkányokban a spermiumok motilitására és morfológiájára gyakorolt hatást figyelték meg, ezek a hatások azonban nem voltak hatással a reprodukív teljesítményre (lásd 5.3 pont). Ennek emberekre vonatkozó jelentősége nem ismert.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Oxbritya nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások közé tartozik a fejfájás (31,8%), a hasmenés (22,7%) és a hasi fájdalom (22,7%). A súlyos mellékhatások közé tartozik a fejfájás (1,1%) és a gyógyszer-túlérzékenység (1,1%). A kezelés mellékhatás miatti végleges abbahagyása a betegek 2,3%-ánál fordult elő.

Mellékhatás miatti dózismódosítás (dóziscsökkentés vagy adagolás megszakítása) a pivotális vizsgálatban voxelotorral kezelt betegek 13,6%-ánál fordult elő. A dózismódosítást igénylő mellékhatások közé tartozott a bőrkivetés (4,5%), a hasmenés (3,4%), a fejfájás (2,3%), az émelygés (2,3%), a hasi fájdalom (1,1%) és a gyógyszer-túlérzékenység (1,1%).

Bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR): eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciókat (DRESS) jelentettek az Oxbritya-kezeléssel összefüggésben (lásd 4.4 pont).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat felsorolja azokat a mellékhatásokat, amelyek az 1500 mg voxelotorral kezelt betegeknél jelentkeztek egy 72 hetes, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, pivotális, III. fázisú vizsgálat során (n=88), valamint a forgalomba hozatal követően jelentett mellékhatásokat.

A voxelotorral kapcsolatban jelentett mellékhatások szervrendszerek és preferált kifejezések szerint vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri osztályokon belül a mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva. A gyakoriság definíciói az alábbiak: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### **1. táblázat: Mellékhatások**

<b>Szervrendszeri kategória</b>	<b>Mellékhatások<sup>a</sup></b>	<b>Gyakorisági kategória</b>
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyógyszer-túlérzékenység	Nem gyakori

Szervrendszeri kategória	Mellékhatások <sup>a</sup>	Gyakorisági kategória
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Abdominalis fájdalom <sup>b</sup> Nausea	Nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés <sup>c</sup>	Nagyon gyakori
	Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciók (DRESS)	Nem ismert

<sup>a</sup>. A mellékhatások NCI 1. vagy 2. fokozatúak voltak, kivéve a 3. fokozatú hasmenést (n=1), hányingert (n=1), bőrkiütést (n=1), generalizált bőrkiütést (n=3) és túlérzékenységet (n=1).

<sup>b</sup>. A hasi fájdalom közé tartozik a hasi fájdalom, a felső hasi és az alsó hasi fájdalom.

<sup>c</sup>. A kiütések közé tartozik a kiütés, csalánkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis kiütés, maculopapulosus kiütés, viszkető kiütés és papulosus kiütés.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Emésztőrendszeri (GI) betegségek és tünetek*

A III. fázisú pivotális vizsgálatban a leggyakrabban jelentett gyomor-bélrendszeri mellékhatások a hasmenés, hasi fájdalom és a hasmenéssel és hányingerral járó, dózisfüggő hatást mutató hányinger voltak. A jelentett gyomor-bélrendszeri események többsége 1. vagy 2. fokozatú volt, az adagolás megszakítása, az adag csökkentése vagy a kezelés abbahagyása nélkül kezelhető volt, és a folyamatos használat során megszűnt. Az adag csökkentését eredményező gyomor-bélrendszeri mellékhatások a betegek 4,5%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés volt, amelyet az 1500 mg-os voxelotor-csoportban a betegek 22,7%-ánál, a placebo-csoportban a betegek 11,0%-ánál jelentettek. Egy alkalommal (1,1%) számoltak be 3. fokozatú hasmenésről. Az 1500 mg-os voxelotor-csoportban 1 (1,1%) betegnél jelentkezett, kórházi kezelést igénylő súlyos hányinger mellékhatás.

#### *Gyógyszer-túlérzékenység*

A III. fázisú pivotális vizsgálatban 1 beteg (1,1%) tapasztalt gyógyszer-túlérzékenységet a 40. vizsgálati napon. A megfigyelt tünetek közé tartozott a generalizált morbilliform kiütés, csalánkiütés, enyhe légszomj, enyhe arduzzanat, láz, fejfájás és hasmenés. Emelkedett eozinofilszinteket észleltek. A tünetek a voxelotor alkalmazásának felfüggesztése után enyhültek, és a voxelotor újbóli bevezetése után kiújulást figyeltek meg. A panaszok antihisztamin és orális kortikoszteroidok hatására megszűntek.

#### *Bőrkiütés*

A pivotális, III. fázisú vizsgálatban az 1500 mg voxelotort kapó csoportban a betegek 14,8%-ánál, a placebo-csoportban a betegek 11,0%-ánál jelentettek kiütést. A legtöbb kiütéses esemény megjelenése (a tipikus maculopapulosus gyógyszerkiütésekhez hasonlóan) és eloszlása hasonló volt, az események nem jártak extradermális tünetekkel, és klinikailag kezelhetők voltak orális antihisztaminokat vagy helyi kortikoszteroidokat is magában foglaló kezeléssel, vagy kezelés nélkül. Az expozíció-válasz elemzése nem mutatott ki statisztikailag szignifikáns dózis- vagy expozíció-válasz összefüggést.

### Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatok során a voxelotorttal kezelt, 12–18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt a felnőtt betegekénél megfigyelthez.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül](#).

## 4.9 Túladagolás

A III. fázisú pivotális vizsgálatban túladagolásról számoltak be, amikor egy beteg összesen 3000 mg voxelotort vett be egyszerre. Ezzel az eseménnyel kapcsolatban nem fordultak elő mellékhatások.

Túladagolás esetén a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni, és szükség szerint szupportív terápiát kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb hematológiai szerek, ATC-kód: B06AX03

#### Hatásmechanizmus

A voxelotor egy hemoglobin-S (HbS) polimerizáció inhibitor, amely 1:1 sztöchiometriával kötődik a HbS-hez, és a vörösvértestek (RBC-k) iránt preferenciális megoszlást mutat. A Hb oxigénhez való affinitásának növelésével a voxelotor a HbS polimerizáció dóziszfüggő gátlását demonstrálja. A voxelotor gátolja a vörösvértestek sarlóosodását és javítja a vörösvértestek deformálhatóságát.

#### Farmakodinámiás hatások

A voxelotor-kezelés farmakodinámiás hatása a Hb oxigénaffinitásának dóziszfüggő növekedését mutatta a p20 és p50 (az oxigén parciális nyomása, amelynél 20%-os vagy 50%-os Hb oxigéntelítettség érhető el) változásának köszönhetően, ami lineárisan korrelált a voxelotor-expozícióval, és a HbS polimerizáció gátlásához vezet. Az antipolimerizációs hatás következménye a hemolízis mértékének (indirekt bilirubin) csökkenése, a retikulocitaszám százalékos csökkenésével és a Hb növekedésével egyidejűleg, amely összhangban van a hemolitikus anaemia javulásával.

#### *Szív elektrofiziológia*

A terápiás koncentrációk körülbelül kétszeresét meghaladó plazmakoncentrációk esetén a voxelotor nem hosszabbítja meg klinikailag jelentős mértékben a QT-intervallumot.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A voxelotor hatásosságát és biztonságosságát SCD-ben szenvedő betegeknél egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban értékelték (EudraCT2016-003370-40). Ebben a vizsgálatban 274 beteget randomizáltak napi 1500 mg voxelotor (N=90), 900 mg voxelotor (N=92) vagy placebo (N=92) orális adagolására. Azokat a betegeket vonták be, akiknél a Hb kiindulási értéke  $\geq 5,5$  g/dl (3,41 mmol/l) és  $\leq 10,5$  g/dl (6,52 mmol/L) között volt, és 1-10 alkalommal fordult elő vazookkluzív krízis (VOC) esemény a felvételt megelőző 12 hónapon belül. Az egyébként alkalmas betegek, akik legalább 90 napig stabil dózisú hidroxikarbamidot kaptak, folytathatták a hidroxikarbamid-terápiát a vizsgálat során. A randomizációt a már hidroxikarbamidot kapó betegek (igen, nem), földrajzi régió (Észak-Amerika, Európa, Egyéb) és életkor (12-18 év, 18-65 év) szerint csoportosították. A fő kizárási kritériumok közé tartoztak azok a betegek, akik (1) rendszeres vörösvértest-transzfúziót kaptak, (2) vörösvértest-transzfúziót kaptak 60 napon belül, (3) eritropoetint kaptak a bevonást követő 28 napon belül, (4) ismertén aktív hepatitis A, B vagy C fertőzésük van, vagy akikről ismert volt, hogy humán immundeficiencia vírus (HIV) pozitívak, (5) súlyos veseelégtelenségben szenvedtek, (6) kontrollálatlan májbetegségben szenvedtek, (7) terhesek voltak vagy (8) szoptattak.

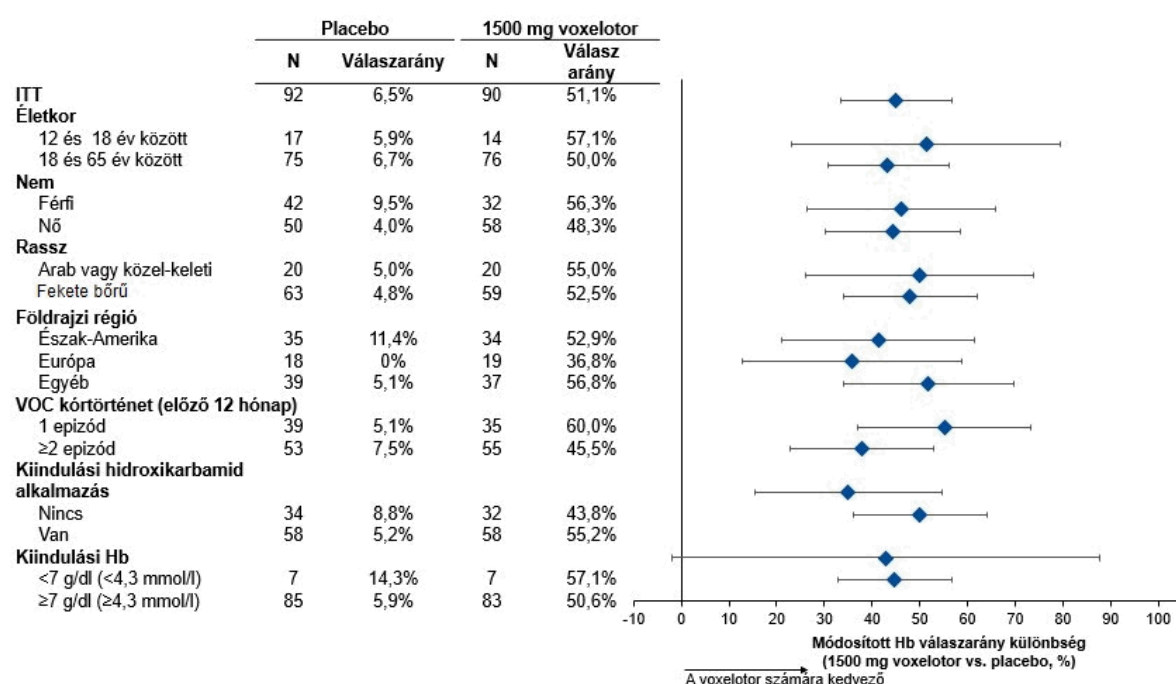
A betegek 75%-a rendelkezett HbSS genotípussal, 15%-a HbS/ $\beta^0$  thalassémia genotípussal, 4%-a HbS/ $\beta$ -thalassémia genotípussal, 3%-a HbSC genotípussal és 3%-a egyéb sarlósejtes variánszal. A



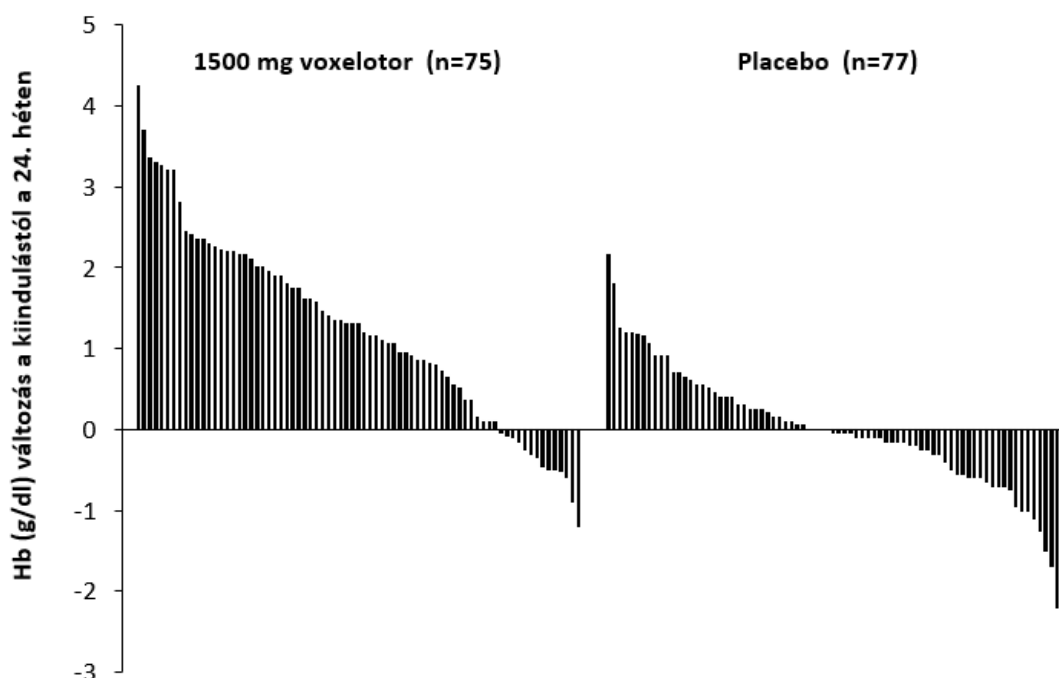
többség (65%) hidroxikarbamid-terápiában részesült. A medián életkor 24 év volt (tartomány: 12-64 év között); 46 (17%) beteg 12- 18 éves volt. A medián kiindulási Hb 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9-10,8 g/dl [3,66-6,70 mmol/l]) volt. Száztizenöt alanyból (42%) 1 VOC esemény, 159 személynél (58%) 2-10 esemény fordult elő a bevonást megelőző 12 hónapon belül. A 274 beteg közül 75 (27,4%) idő előtt abbahagyta a vizsgálatot. A megszakítás fő oka a belegegyezés visszavonása (10,2%) és a nemkívánatos események (8,4%) voltak.

A hatásosság a következő elsődleges végponton alapult: A Hb válaszarány definíció szerint a Hb > 1 g/dl-rel (0,62 mmol/l) emelkedett a kiindulási értékről a 24. hétre az 1500 mg voxelotorral kezelt betegekénél a placeboval szemben. Az 1500 mg voxelotor esetében a válaszarány 51,1% (46/90) volt, szemben a placebo-csoport 6,5%-ával (6/92) ( $p < 0,001$ ). Kiugró alcsoportokat nem figyeltek meg (1. ábra). A Hb-szint növekedését a 2. héttől kezdődően figyelték meg, és ez a 72. hétig fennmaradt. A 24 hetes, 1500 mg voxelotorral vagy placeboval végzett kezelést befejező betegekre vonatkozóan a Hb-változás kiindulási értékhez viszonyított eloszlását a 2. ábra mutatja be.

**1ábra: Hemoglobinszint válasz a 24. héten alcsoportonként (1500 mg voxelotor vs placebo) (kezelésbe bevont [ITT] populáció)**



**2. 2: Alanszintű hemoglobin változás a kiindulási értékhez képest a 24. héten azoknál a betegeknél, akik befejezték a 24 hetes kezelést<sup>a,b</sup>**



<sup>a.</sup> A randomizált betegek körülbelül 83%-a fejezte be a 24 hetes kezelést.

<sup>b.</sup> A Nemzetközi Mértékegységrendszerben (SI) 0,6206-os átváltási tényező alapján a 3–5 g/dl Hb-tartomány az Y tengelyen 1,86–3,10 mmol/l-nek felel meg.

A további hatásossági értékelés magában foglalta a Hb változását, valamint az indirekt bilirubin és a retikulocitaszám százalékos változását a kiindulástól a 24. és 72. hétig (2. táblázat).

**2. táblázat: A hemoglobin és a hemolízis klinikai mutatóinak korrigált átlagos (SE) változása a kiindulástól a 24. és a 72. hétig (ITT populáció)**

	24. hét		72. hét	
	Oxbryta 1500 mg QD (N=90)	Placebo (N=92)	Oxbryta 1500 mg QD (N=90)	Placebo (N=92)
Hemoglobin g/dl	1,13 (0,13)	-0,10 (0,13)	1,02 (0,15)	0,02 (0,15)
mmol/l	0,70 (0,08)	-0,06 (0,08)	0,63 (0,09)	0,01 (0,09)
p-érték	< 0,001		< 0,001	
Indirekt bilirubin %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Retikulocitaszám százalék %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = standard hiba

A kezelés során előforduló VOC-k összes száma és éves előfordulási aránya (IR) a következő volt: 219 esemény 2,4 esemény/év korrigált IR-vel az 1500 mg voxelotor csoportban és 293 esemény 2,8 esemény/év korrigált IR-vel a placebo-csoportban. A kezelési csoportok között nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget; azonban a vizsgálatot nem a különbségek észlelésére tervezték.

A pivotális vizsgálatban a kiinduláskor lábszárfekélyeket figyeltek meg: 4 a voxelotor 1500 mg-os csoportban, 3 a placebo csoportban fordult elő. A voxelotor csoportban mind a 4, a kiinduláskor lábszárfekélyben szenvedő beteg állapota javult a kezelés után (3 beteg a 72. hétre gyógyult meg, 1 betegnél a kiinduláskori mérsékelt súlyosság enyhe állapotra javult). Egy betegnél a kezelés során új lábszárfekély alakult ki. Ezzel szemben a placebo-csoportban a kiinduláskor lábszárfekélyben szenvedő 3 beteg közül csak 1 állapota javult, és 5 betegnél alakult ki új lábszárfekély.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén eltekint a voxelotorral végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a születés és 6 hónapos életkor között az SCD okozta hemolitikus anémia kezelésében. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén halasztást engedélyez a voxelotor vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően SCD okozta hemolitikus anémia kezelésében 6 hónapos kor és 12 éves kor között, valamint a 18 év alatti gyermekekre és serdülőkre vonatkozó további vizsgálati eredmények benyújtási kötelezettségét illetően. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

### *GBT440 007 sz. vizsgálat*

A GBT440 007 vizsgálat egy folyamatban lévő, II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egyszeri és többszöri dóziszú vizsgálat, amelynek célja a voxelotor biztonságosságának, tolerálhatóságának, farmakokinetikájának és hatásosságának értékelése SCD-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Itt tárgyaljuk a 900 mg vagy 1500 mg voxelotort 24 héten át szedő 12-18 éves, SCD-ben (HbSS vagy HbS/ $\beta^0$  thalassemia) szenvedő betegek körében befejezett többszöri adagolású szakaszból származó hatásossági és biztonságossági adatokat.

Összesen 25 beteg kapott 900 mg voxelotort és 15 beteg 1500 mg voxelotort. Az 1500 mg-os voxelotor csoportban az átlag életkor 14 év volt (tartomány: 12-17 év), 33% volt fiú és 73% volt afrikai. Az 1500 mg-os csoportban a legtöbb beteg HbSS genotípussal rendelkezett (80%), és mindegyikük hidroxikarbamidot szedett a kiinduláskor. A betegek harminchárom százalékánál (33%) nem fordult elő VOC a szűrést megelőző 12 hónapban, és a betegek 33%-ánál fordult elő 1 vagy 2 VOC a szűrést megelőző 12 hónapban. A medián kiindulási Hb-szint 8,8 g/dl (5,46 mmol/l) volt. A 900 mg-os voxelotor-csoportban a betegek 88%-a (88,0%) és az 1500 mg-os voxelotor-csoportban a betegek 80,0%-a 24 hetes adagolást követően fejezte be a vizsgálatot. Az 1500 mg-os voxelotor csoportban egy beteg mellékhatás (1. fokú hasmenés) miatt abbahagyta a kezelést.

A hatásossági értékelések közé tartozott a vérszegénység (Hb) és a hemolízis (százalékos retikulocitaszám és indirekt bilirubin) klinikai mérése. A voxelotor III. fázisú vizsgálatának eredményeivel összhangban a Hb javulását már a 2. héten megfigyelték, és ez a 24. hétig fennmaradt: a Hb medián változása a kiindulástól a 20. hét/24. hét átlagáig 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) volt az 1500 mg-os csoportban, a százalékos retikulocitaszám csökkenése a 24. héten -17,4% (-35,6, -36,5) volt, és az indirekt bilirubin csökkenése -42,8% (-50,5, -15,4) volt az 1500 mg-os voxelotor csoportban. A biztonságossági profil összhangban volt a III. fázisú vizsgálatban megfigyelttel.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A voxelotor medián plazma és teljes vér  $T_{max}$  értéke orális adagolás után 2 óra. Az átlagos csúcskoncentrációt a teljes vérben és a vörösvértestekben az orális beadás után 6 és 18 óra között figyelték meg. A farmakokinetikai értékek a 100 mg és 2800 mg közötti dózistartományban lineárisak. Az egyensúlyi állapot ismételt beadás után 8 napon belül alakul ki, és a voxelotor plazma és a teljes vér expozíciója (3. táblázat) összhangban van az egyszeri adagolási adatok alapján SCD-ben szenvedő betegeknél előre jelzett akkumulációval.

### 3. táblázat: A voxelotor farmakokinetikai paramétereit plazmában és teljes vérben (SCD-s alanyok)

PK paraméter	1500 mg voxelotor geometrikus átlag (%CV)
<b>Plazma PK</b>	
AUC <sub>0-24h</sub> (mikrogramm×h/ml)	278 (28,4)
C <sub>max</sub> (mikrogramm/ml)	14 (24,5)
Félélet idő (óra)	38,7 (30,2)
<b>Teljes vér PK</b>	
AUC <sub>0-24h</sub> (mikrogramm×h/ml)	3830 (33,5)
C <sub>max</sub> (mikrogramm/ml)	180 (31)

#### *A táplálék hatása*

Egészséges alanyoknál az Oxbryta egyszeri 900 mg-os adagja magas zsírtartalmú étkezés mellett a teljes vér C<sub>max</sub> értékének 45%-os, AUC értékének 42%-os növekedését eredményezte az éhomi állapotokhoz képest.

A klinikai vizsgálatok során az SCD-ben szenvedő alanyok a táplálékfelvételre vonatkozó utasítások nélkül szedtek voxelotort, és a plazma és a teljes vér voxelotor-expozíciója hasonló volt az olyan SCD-ben szenvedő alanyokéhoz, akik egy éjszakai koplálás után vették be a voxelotort. A különbség bármely paraméter esetében 20%-nál kevesebb, és nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak, ezért a voxelotor étkezés közben vagy anélkül is bevehető.

#### Eloszlás

A voxelotor felszívódik a plazmában, majd a Hb-hez való preferenciális kötődése miatt túlnyomórészt a vörösvértestekben oszlik el. A voxelotor látszólagos megoszlási térfogata a központi és a perifériás kompartmentben SCD-ben szenvedő betegeknél 333 liter, a plazmában pedig 72,3 liter. A fehérjekötődés *in vitro* 99,8%. A vér-plazma arány SCD-ben szenvedő betegeknél körülbelül 15:1.

A voxelotor farmakokinetikája egészséges egyéneknél a vér és a plazma megoszlása közötti különbségek miatt (32:1 arány) eltér az SCD-ben szenvedő betegektől. Az eloszlási térfogat egészséges alanyokban körülbelül 754 liter.

#### Biotranszformáció

*In vitro* and *in vivo* vizsgálatok azt mutatják, hogy a voxelotor nagymértékben metabolizálódik az I. fázisban (oxidáció és redukció), a II. fázisban (glükuronidáció), valamint az I. és II. fázisú metabolizmus kombinációiban. A voxelotor oxidációját elsősorban a CYP3A4 közvetíti, kismértékben a CYP2C19, CYP2B6 és CYP2C9 közreműködésével. A voxelotor szulfatációját elsősorban a SULT1B1 és SULT1C4, a voxelotor közvetlen glükuronidációját pedig az UGT1A1 és az UGT1A9 közvetíti. A fő plazma-metabolit az O-dealkilezési szulfatáció eredménye, és a plazmában lévő voxelotorral kapcsolatos anyag 16,8%-át teszi ki. A plazmában található voxelotorral kapcsolatos anyagok összesen 23%-át öt további metabolit tette ki, melyek egyéni hozzájárulása elérte a 9%-ot. Az egyéb metabolitok aránya 5% alatti volt.

#### Elimináció

A voxelotor eliminációjának fő útvonala a metabolizmus, majd a metabolitok kiválasztódása a vizelettel és a széklettel. A változatlan voxelotor kiválasztódása minimális (a dózis kevesebb mint 1%-a vizelettel). A voxelotor terminális eliminációs felezési idejének geometriai átlaga (%CV) SCD-ben szenvedő betegeknél 38,7 óra (30,2%), a plazma- és teljes vér koncentráció ezzel párhuzamosan csökken. A voxelotor látszólagos orális clearance-ét 6,1 l/óra értékre becsülték a plazmában SCD-ben szenvedő betegeknél.

## Különleges betegcsoportok

### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

A vesefunkciónak nem volt klinikailag szignifikáns hatása a voxelotor kiválasztódására SCD-ben nem szenvedő betegeknél és SCD-ben szenvedő betegeknél. A voxelotor egyszeri 900 mg-os adagját követően a súlyos vesekárosodásban szenvedő (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) alanyok teljes vér expozíciója 25%-kal alacsonyabb volt az egészséges kontrollokhoz képest. A kötetlen plazmakoncentrációk hasonlóak voltak. SCD-ben szenvedő betegeknél alacsonyabb cisztatin-C-szint mellett a magasabb voxelotor-expozíció tendenciáját figyelték meg. A cisztatin-C magasabb szintje, amelyet jellemzően vesekárosodás esetén figyelték meg, nem járt nagyobb voxelotor expozícióval.

A voxelotor-t nem értékelték olyan ESRD-ben szenvedő betegeknél, akiknek dialízisre volt szükségük.

### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

A plazmában a C<sub>max</sub> 1,2-szer magasabb volt enyhe májkárosodásban (Child Pugh A), 1,5-szer magasabb a mérsékelt májkárosodásban (Child Pugh B), és 1,4-szer magasabb a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh C.), az AUC<sub>inf</sub> pedig 1,1-szer magasabb volt az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél, 1,2-szer magasabb a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél és 1,9-szeres a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A teljes vérben az expozíció növekedése hasonló volt, mint a plazmában. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem indokolt az adag módosítása, de súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a voxelotor napi adagjának 1000 mg-ra történő csökkentése (lásd 4.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek plazma és teljes vér C<sub>max</sub>-értékei az adag módosítását követően várhatóan hasonlóak lesznek a normál májfunkciójú, az ajánlott napi 1500 mg-os adaggal kezelt betegekéhez. A plazma és a teljes vér AUC várhatóan ~25%-kal magasabb a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az adag módosítását követően, mint a normál májfunkciójú, az ajánlott napi 1500 mg-os adaggal kezelt betegeknél.

### *A nem, rassz és testtömeg hatása*

Nem figyelték meg klinikailag szignifikáns különbséget a voxelotor farmakokinetikájában nem, rassz és testtömeg (28-135 kg) alapján.

### *Az életkor hatása*

Az életkor alapján (12-59 év) nem figyelték meg klinikailag szignifikáns különbséget a voxelotor farmakokinetikájában.

### *A hematokrit hatása*

A voxelotor vér-plazma megoszlása a hematokrit növekedésével növekszik. Ahogyan a hematokrit az SCD-ben szenvedő betegeknél észlelt 30,5%-ról (medián 1500 mg naponta) a napi 1500 mg-nál mért maximális hematokrit értékre (35,1%) nőtt, a vér és a plazma közötti megoszlás 14,8-ről 16,4-re nőtt (11%-os növekedés).

### *HbSC genotípusú betegek*

A voxelotor egyensúlyi állapotú teljes vér AUC és C<sub>max</sub> értéke 50%-kal és 45%-kal volt magasabb a HbSC genotípusú betegeknél (n=11), mint a HbSS genotípusú betegeknél (n=220), és a voxelotor egyensúlyi állapotú plazma AUC és C<sub>max</sub> értéke 23%-kal és 15%-kal volt magasabb HbSC genotípusú betegeknél, összehasonlítva a HbSS genotípusú betegekkel.

### *In vitro gyógyszer-kölcsönhatások*

*CYP enzimek:* *In vitro* a voxelotor a CYP2B6 inhibitora és induktora és a CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 inhibitora. Ennek klinikai jelentősége jelenleg nem ismert (lásd 4.5 pont).

*UGT enzimek:* *In vitro* adatok arra utalnak, hogy a voxelotor nem inhibitora az UGT1A1, az UGT1A9 és az UGT2B7 enzimeknek maximális szisztémás koncentrációnál. Oldékonysági problémák miatt a maximális intestinais koncentrációig terjedő koncentrációk vizsgálata az UGT1A1 esetében sikertelen volt. 100 mikromol koncentrációig (a legmagasabb vizsgált koncentráció) nem figyelték meg UGT1A1 gátlást.

*Transzporter által közvetített kölcsönhatások:* A voxelotor nem inhibitora a P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K vagy BSEP transzportereknek. A voxelotor az OATP1B1, OAT3 és MATE1 transzporterek inhibitoraként hat (lásd 4.5 pont). A voxelotor nem szubsztrátja a P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 vagy BSEP transzportereknek.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

#### Ismételt dózisu toxicitás

A voxelotor ismételt adagolásával kapcsolatos legfőbb eredmény a megnövekedett vörösvértesttömegben ( $\uparrow$  RBC, HCT, Hb, RET) megnyilvánuló kompenzációs eritropoézis volt, amely mikroszkopikus szinten korrelált a hipercelluláris csontvelővel és vörös léppulpával, valamint megnövekedett léptömegeg patkányokban, egerekben és cynomolgus majmokban. Majmoknál ennek a hatásnak a korai stádiumait a klinikai expozícióhoz hasonló dózisszinteknél észlelték (a plazma  $C_{max}$ -értékei alapján az expozíció  $\sim 0,6$ -szorososa). A voxelotor helyi irritációnak tulajdonított GI intoleranciát is okozott. A voxelotornak tulajdonítható egyéb eredmények közé tartozik a CYP enzimek indukciója egerek és patkányok májában, megváltozott T-sejt-függő antigénválasz rágsálókban és majmokban, valamint a korrigált QT (QTc) intervallumok megnyúlása majmokban. A kulcslyuk csiga hemocianinnal (*keyhole limpet hemocyanin* - KLH) végzett immunizálást követően a voxelotor jelentősen csökkent IgG (patkányok, majmok) és IgM (majmok) titereket, késleltetett csúcsot az antitestválaszban (majmok) és a relatív limfocita eloszlás változásait (patkányok) eredményezte. Ezeket a hatásokat a plazma  $C_{max}$ -érték alapján majmokban a várt klinikai expozíció  $\sim 0,6$ -szorosánál észlelték, patkányokban pedig a  $\sim 4,0$ -szeresénél. A voxelotorral végzett kezelés a várt klinikai expozíció körülbelül 2,5-szöröse mellett a QT- és QTc-intervallum megnyúlásához vezetett majmokban.

#### Szaporodás és fejlődés

A patkányok voxelotorral való kezelése a várt klinikai expozíció körülbelül 4-szerese esetén csökkent spermiummozgást és a kóros spermiumok százalékos arányának növekedését, a herék és a prosztata súlyának növekedését, valamint az ondóhólyagok súlyának csökkenését okozta. Ezek a hatások azonban nem befolyásolták a reprodukív teljesítményt. A voxelotor patkányokban és nyulakban anyai toxicitást okozó expozíciós szinteken nem volt teratogén (a vér AUC-értéke alapján patkányokban az expozíció 2,8-szerese és nyulakban 0,3-szorosa). A voxelotor kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe. A tejexpozíció legfeljebb 0,4-szerese volt az anyaállatok plazmaexpozíciójának, ami ezt követően a kölykök plazmaexpozíciójához vezetett. A pre- és posztnatális fejlődési toxicitási vizsgálatban az utódokra gyakorolt káros hatások, amelyek az utódok csökkent életképességi indexében és tartósan alacsonyabb testtömegében nyilvánultak meg, a várható humán expozíció kb. 2,6-szeresénél jelentkeztek.

#### Környezeti kockázatbecslés

A környezeti kockázatbecslési vizsgálatok kimutatták, hogy a voxelotor nem bioakkumulatív és nem mérgező a környezetre; azonban az üledékekben perzisztens lehet (lásd 6.6 pont).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460)  
kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
nátrium-lauril-szulfát (E487)  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)  
magnézium-sztearát (E470b)

#### Tabletta filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)  
titán-dioxid (E171)  
polietilén-glikol (E1521)  
talkum (E553b)  
sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály polipropilén gyermekbiztonsági kupakkal és alumínium indukciós záróval. A tartály egy szilikagél nedvszívó tartályt és egy poliészter tekercset is tartalmaz.

90 darab filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Ez a gyógyszer megmaradhat a környezetben (lásd 5.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1622/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. február 14.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>).<http://www.ema.europa.eu/>



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS  
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Global Blood Therapeutics Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 3051  
1077ZX Amszterdam  
Hollandia

vagy

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ CSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Oxbryta 500 mg filmtabletta  
voxelotor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

500 mg voxelotort tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

90 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1622/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Oxbryta 500 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Oxbryta 500 mg filmdoboz  
voxelotort

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

500 mg voxelotort tartalmaz filmdobozként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

90 db filmdoboz.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Száján át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!  
A nedvességmegkötőt nem szabad lenyelni.

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1622/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

A dobozon található egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Oxbryta 500 mg filmtabletta

voxelotor

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Oxbryta 500 mg filmtabletta (a továbbiakban: Oxbryta) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Oxbryta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Oxbryta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Oxbryta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Oxbryta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Mi az Oxbryta és hogyan hat?

Az Oxbryta a voxelotor nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. A voxelotor a vörösvértestekben található fehérjére, az úgynevezett hemoglobinnra hat olyan módon, hogy segítse az oxigén felvételét, amelyet a vörösvértestek az egész szervezetbe eljuttatnak.

A sarlósejtes vérszegénységben szenvedő betegeknél a hemoglobin egy megváltozott formája, az úgynevezett sarlós hemoglobin van jelen, ami különbözik a normál hemoglobintól. Amikor a sarlós hemoglobin oxigént ad át a szöveteknek, összetapad és hosszú rudakat képez, ami által a vörösvértestek alakját félhold alakúra változtatja, így ezek a sejtek merevek és sarlós alakúak lesznek. A sarlós vörösvértestek nem képesek olyan hatékony oxigénszállításra, mint az egészséges vörösvértestek, gyorsabban le is bomlanak, ami a vörösvértestek szintjének csökkenéséhez (hemolitikus anémia) vezet. Azáltal, hogy javítja a megváltozott hemoglobin oxigénhez való kötődését, az Oxbryta javítja a vörösvértestek működését és meghosszabbítja azok élettartamát.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható az Oxbryta?

Az Oxbryta önmagában vagy hidroxikarbamiddal (más néven hidroxiurea) együtt alkalmazva **sarlósejtes vérszegénységben** szenvedő felnőttek és 12 év feletti gyermekek **hemolitikus anémiájának** kezelésére szolgál.

## 2. Tudnivalók az Oxbryta szedése előtt

### Ne szedje az Oxbryta-t

- ha allergiás a voxelotorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Oxbryta szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek:

- súlyos vesebetegsége van,
- súlyos májbetegsége van. Kezelőorvosa módosíthatja az Oxbryta adagját.

Ha allergiás reakcióra utaló bármely tünetet észlel, hagyja abba az Oxbryta szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy kérjen sürgősségi orvosi segítséget. A tünetek közé tartoznak például a bőrkiütések, beleértve a csalánkiütést, a légszomj és az arc duzzanata.

Súlyos bőrreakciót, például eozinofiliával és szisztémás (egész testet érintő) tünetekkel járó gyógyszerreakciókat (DRESS) jelentettek az Oxbryta-kezeléssel összefüggésben. Hagyja abba az Oxbryta szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ennek a súlyos bőrreakciónak a 4. pontban leírt valamelyik tünetét észleli.

Ha vérátömlesztést kap, beszélje meg kezelőorvosával a gyógyszer szedése során felmerülhető, bizonyos érvizsgálatok értelmezését érintő nehézségeket.

### 12 év alatti gyermekek

Ez a gyógyszer nem javasolt 12 év alatti gyermekek számára, mivel erre a korcsoportra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

### Egyéb gyógyszerek és az Oxbryta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják az Oxbryta hatását, vagy növelhetik a mellékhatások valószínűségét. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- rifampicin (bakteriális fertőzés kezelésére szolgál)
- fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin (epilepszia és más betegségek kezelésére használják)
- sziolimusz, takrolimusz (szervátültetés utáni szervkilökődés megelőzésére használják)
- közönséges orbáncfű (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény)
- alfentanil (érzéstelenítőkkel végzett műtétek során alkalmazott fájdalomcsillapító)

Tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Oxbryta-t szed, ha orvosi beavatkozáson vagy műtéten esik át.

### Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Terhesség**  
Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy abba kell-e hagynia az Oxbryta szedését terhesség alatt.

- **Szoptatás**

Ne szoptasson az Oxbryta szedése alatt, mert nem ismert, hogy a voxelotor átjut-e az anyatejbe, és hatással lehet-e a babára.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Oxbryta nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **Az Oxbryta nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz három tablettából álló adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni az Oxbryta-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **Az ajánlott adag felnőtteknek és 12 év feletti gyermekeknek:**

Három darab 500 mg-os tablettát naponta egyszer szájon át bevéve.

A tablettákat egészben, egy pohár vízzel nyelje le, étkezés közben vagy attól függetlenül. A tablettákat kellemetlen ízük miatt ne vágja szét, ne törje össze vagy rágja össze.

### **Ha az előírtnál több Oxbryta-t vett be**

Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

### **Ha elfelejtette bevenni az Oxbryta-t**

Másnap folytassa a gyógyszereszedést a szokásos adagolási renddel. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja az Oxbryta szedését**

Kezelőorvosa tanácsa nélkül ne hagyja abba a gyógyszer szedését. Fontos, hogy az Oxbryta-t minden nap bevegye.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Hagyja abba az Oxbryta szedését, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy kérjen sürgősségi orvosi segítséget,** ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- **allergiás reakciók**

A tünetek közé tartoznak például a bőrkiütések, beleértve a csalánkiütést, a légszomj és az arc duzzanata.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Egyéb mellékhatások a következő gyakorisággal fordulhatnak elő:

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- fejfájás
- hasmenés
- hasi fájdalom
- hányinger
- bőrkiütés

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti [az V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Oxbryta-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Oxbryta?**

- A készítmény hatóanyaga a voxelotor. 500 voxelotort tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - mikrokristályos cellulóz (E460)
  - kroszkarmellóz-nátrium (E468)
  - nátrium-lauril-szulfát (E487)
  - vízmentes koloid szilícium-dioxid (E551)
  - magnézium-sztearát (E470b)
  - polí(vinil-alkohol) (E1203)
  - titán-dioxid (E171)
  - polietilén-glikol (E1521)
  - talkum (E553b)
  - sárga vas-oxid (E172)

### **Milyen az Oxbryta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Halványsárga vagy sárga, ovális alakú, biconvex, filmbevonatú tablettá az egyik oldalán “GBT 500” jelöléssel ellátva. A tablettá méretei: körülbelül 18 mm × 10 mm.

Az Oxbryta gyermekbiztos kupakkal ellátott műanyag tartályba van csomagolva. Egy tartály 90 db filmtablettát tartalmaz. A tartály tartalmaz egy tekercest és egy szilikagél nedvszívó tartályt is, amely segít a gyógyszer szórón tartásában. A tartály egy kartondobozba van csomagolva.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

#### **IV. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**



## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a voxelotorra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A biztonságossági és hatásossági adatok PRAC általi áttekintése alapján, a PRAC úgy gondolja, hogy a voxelotort tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja változatlan, de javasolt a forgalomba hozatali engedély(ek)nek a módosítása az alábbiak szerint:

### **Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosításának indokai**

Tekintettel az *eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióval (DRESS)* kapcsolatban rendelkezésre álló adatokra, különösen 3 spontán jelentésre - beleértve egy esetben a szoros időbeli összefüggést, egy esetben a pozitív de-challenge-et és/vagy re-challenge-et, - a PRAC úgy véli, hogy a voxelotor és az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) közötti összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a voxelotort tartalmazó termékek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A voxelotorra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a voxelotor hatóanyagot/hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.