

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxbryta 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di voxelotor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film biconvessa, di forma ovale, di colore da giallo chiaro a giallo, di circa 18 mm × 10 mm, con “GBT 500” impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oxbryta è indicato per il trattamento dell'anemia emolitica dovuta ad anemia falciforme (*Sickle Cell Disease, SCD*) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, in monoterapia o in associazione a idrossicarbamide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella gestione della SCD.

Posologia

La dose raccomandata di Oxbryta è di 1 500 mg (tre compresse rivestite con film da 500 mg) assunta per via orale una volta al giorno.

In caso di dimenticanza di una dose, il trattamento deve essere continuato il giorno successivo alla dose saltata.

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata di Oxbryta nei pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni è identica a quella degli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Oxbryta nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a severa. Oxbryta non è stato valutato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) che necessitano di dialisi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non è raccomandato un aggiustamento della dose di Oxbryta per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. La dose raccomandata di voxelotor nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) è di 1 000 mg (due compresse rivestite con film da 500 mg) assunta una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Oxbryta devono essere deglutite intere con acqua. Oxbryta può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse non devono essere spezzate, frantumate o masticate per via del gusto sgradevole.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità gravi sono state osservate in < 1% dei pazienti trattati con voxelotor negli studi clinici. Le manifestazioni cliniche possono comprendere eruzione cutanea generalizzata, orticaria, lieve respiro affannoso, lieve tumefazione della faccia ed eosinofilia (vedere paragrafo 4.8).

Se si verificano reazioni di ipersensibilità, il trattamento con voxelotor deve essere interrotto e deve essere somministrata una terapia medica appropriata. Il trattamento con voxelotor non deve essere ripreso nei pazienti che hanno manifestato tali sintomi in un precedente utilizzo.

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)

Sono stati segnalati casi di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), nota anche come ipersensibilità multiorgano, che può essere potenzialmente fatale o mortale, in associazione al trattamento con Oxbryta (vedere paragrafo 4.8).

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e sintomi e monitorati attentamente per eventuali reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, Oxbryta deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se in seguito all'uso di Oxbryta il paziente ha sviluppato una reazione grave come una DRESS, il trattamento con Oxbryta non deve essere più ripreso in questo paziente.

Interferenza in analisi di laboratorio

La somministrazione di Oxbryta può interferire con la misurazione di sottotipi di emoglobina (Hb) (HbA, HbS e HbF) mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC). Se è richiesta una quantificazione precisa delle specie di Hb, la cromatografia deve essere eseguita quando il paziente non ha ricevuto la terapia con Oxbryta, nei 10 giorni immediatamente precedenti.

Compromissione renale

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di voxelotor nei soggetti non affetti da SCD con compromissione renale da lieve a severa (vedere paragrafo 5.2). Non è raccomandato un aggiustamento della dose. La sicurezza di voxelotor non è stata valutata in pazienti affetti da SCD con ESRD che necessitano di dialisi.

Compromissione epatica

I dati sulla sicurezza di voxelotor in pazienti affetti da SCD con diversi gradi di compromissione epatica sono limitati. Sulla base dei dati farmacocinetici in soggetti non affetti da SCD, una compromissione epatica severa aumenta le esposizioni a voxelotor (vedere paragrafo 5.2). La dose di voxelotor nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) deve essere aggiustata (vedere paragrafo 4.2).

Uso concomitante di forti induttori del CYP3A4

L'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 e Oxbryta deve essere evitato, a causa del rischio di riduzione dell'efficacia di voxelotor (vedere paragrafo 4.5).

Genotipi di SCD

La maggior parte dei pazienti (90,5%) nello studio registrativo di fase 3 aveva SCD di genotipo HbSS (75,2%) o HbS/ β^0 -talassemia (15,3%). Pertanto, i dati di sicurezza ed efficacia relativi ad altri genotipi di SCD sono limitati.

Anziani

Gli studi clinici condotti con voxelotor non hanno incluso pazienti di età > 65 anni.

Terapia di associazione con idrossicarbamide

Quando Oxbryta è somministrato in associazione a idrossicarbamide, devono essere consultate le informazioni di prescrizione relative a idrossicarbamide.

Effetti immunosoppressivi

Voxelotor ha ridotto la risposta immunitaria umorale agli antigeni sia nei ratti sia nelle scimmie. La rilevanza clinica in pazienti già immunocompromessi o in pazienti trattati con farmaci immunosoppressivi non può essere esclusa.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 500 mg (dose giornaliera), cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su voxelotor

Forti induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4 può ridurre le esposizioni a voxelotor e può determinare una diminuzione dell'efficacia.

La somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A4 (ossia rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed estratto di iperico) deve essere evitata.

Altre interazioni studiate

Itraconazolo (un forte inibitore del CYP3A4), omeprazolo (un agente che riduce la secrezione acida) e idrossicarbamide non hanno avuto effetti sulla farmacocinetica di voxelotor.

Effetto di voxelotor su altri medicinali

Substrati del CYP3A4

Voxelotor ha aumentato l'esposizione sistemica di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4). L'aumento dell'esposizione di midazolam (substrato del CYP3A4) osservato è stato di 1,6 volte in soggetti sani a una dose sub-terapeutica di voxelotor (C_{max} osservata di voxelotor 7,0 - 8,0 microgrammi/mL e AUC osservata di voxelotor 126,3 - 148,9 microgrammi·h/mL). L'effetto al livello di dose totale di voxelotor è prevedibilmente maggiore. La somministrazione concomitante di voxelotor e substrati sensibili del CYP3A4 con indice terapeutico ristretto (ossia al fentanil, sirolimus e tacrolimus) deve essere evitata. Se l'uso concomitante è inevitabile, considerare una riduzione della dose del substrato o dei substrati sensibili del CYP3A4.

Substrati del CYP2B6

Gli studi *in vitro* hanno indicato che voxelotor agisce da inibitore e induttore del CYP2B6 (vedere paragrafo 5.2). La rilevanza clinica non è attualmente nota, ed è raccomandata cautela in caso di somministrazione concomitante di voxelotor e substrati sensibili del CYP2B6, quali bupropione ed efavirenz.

Substrati di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19

Alle concentrazioni sistemiche massime, voxelotor è un inibitore *in vitro* di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Non sono state osservate variazioni delle esposizioni di S-warfarin (substrato del CYP2C9) e omeprazolo (substrato del CYP2C19) in volontari sani a una dose sub-terapeutica di voxelotor (C_{max} osservata di voxelotor 7,0 - 8,0 microgrammi/mL e AUC osservata di voxelotor 126,3 - 148,9 microgrammi·h/mL). L'effetto al livello di dose totale di voxelotor non è al momento noto. È raccomandata cautela in caso di somministrazione concomitante di voxelotor con substrati sensibili degli enzimi del CYP.

Interazioni farmacologiche mediate da trasportatori

Gli studi *in vitro* hanno indicato che voxelotor può agire da inibitore dei trasportatori OATP1B1, OAT3 e MATE1 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, è raccomandata cautela in caso di somministrazione concomitante di voxelotor con substrati sensibili di questi trasportatori, in particolare per i substrati con un indice terapeutico ristretto.

L'uso concomitante di voxelotor e digossina (un substrato della P-gp) non ha alterato la digossina in misura clinicamente rilevante. Voxelotor non è un inibitore della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP). Non è noto se voxelotor influisca sull'assorbimento orale dei substrati della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP).

Contraccettivi orali e altri agenti steroidei

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici con contraccettivi orali. Tuttavia, sulla base dei risultati di studi *in vitro*, non è previsto un impatto negativo di voxelotor sull'efficacia contraccettiva.

Altre interazioni studiate

Voxelotor non ha modificato l'esposizione sistemica di caffeina (substrato del CYP1A2) e metoprololo (substrato del CYP2D6).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di voxelotor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Oxbryta durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se voxelotor/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di voxelotor nel latte e il successivo assorbimento nei cuccioli (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Voxelotor non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo relativi all'effetto di voxelotor sulla fertilità. Nei ratti, sono stati osservati effetti sulla motilità e sulla morfologia dello sperma. Tali effetti non hanno tuttavia influito sulle prestazioni riproduttive (vedere paragrafo 5.3). Non è nota la rilevanza per l'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Oxbryta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comprendono cefalea (31,8%), diarrea (22,7%) e dolore addominale (22,7%). Le reazioni avverse gravi comprendono cefalea (1,1%) e ipersensibilità a farmaci (1,1%). L'interruzione definitiva del trattamento a causa di una reazione avversa si è verificata nel 2,3% dei pazienti.

Modifiche della dose (riduzione della dose o interruzione della somministrazione) a causa di una reazione avversa si sono verificate nel 13,6% dei pazienti che hanno ricevuto voxelotor nello studio registrativo. Le reazioni avverse che hanno richiesto una modifica della dose comprendevano eruzione cutanea (4,5%), diarrea (3,4%), cefalea (2,3%), nausea (2,3%), dolore addominale (1,1%) e ipersensibilità a farmaci (1,1%).

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR): sono stati segnalati casi di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in associazione al trattamento con Oxbryta (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse al farmaco che si sono verificate nei pazienti trattati con voxelotor 1 500 mg durante uno studio registrativo di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 72 settimane (n = 88), nonché reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse segnalate con voxelotor sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e il termine preferito. All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in categorie di frequenza. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati degli studi clinici disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse^a	Categoria di frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità a farmaci	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale ^b Nausea	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^c	Molto comune
	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota

^a. Le reazioni avverse erano di grado 1 o 2 secondo NCI, eccetto per diarrea (n = 1), nausea (n = 1), eruzione cutanea (n = 1), eruzione cutanea generalizzata (n = 3) e ipersensibilità (n = 1) di grado 3.

^b. Dolore addominale compresi dolore addominale, dolore addominale superiore e dolore addominale inferiore.

^c. Eruzione cutanea comprese eruzione cutanea, orticaria, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa ed eruzione cutanea papulare.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie gastrointestinali

Nello studio registrativo di fase 3, le reazioni avverse gastrointestinali più comunemente segnalate sono state diarrea, dolore addominale e nausea; diarrea e nausea hanno mostrato un effetto dose-dipendente. La maggior parte degli eventi gastrointestinali segnalati era di grado 1 o 2 ed è stata gestibile senza la necessità di sospensione o riduzione della dose o interruzione del trattamento e si è risolta con l'uso continuato. Reazioni avverse gastrointestinali che hanno comportato riduzioni della dose si sono verificate nel 4,5% dei pazienti. La diarrea è stata la reazione avversa più comune, segnalata nel 22,7% e nell'11,0% dei pazienti rispettivamente nel gruppo trattato con voxelotor 1 500 mg e nel gruppo trattato con placebo. Vi è stata 1 (1,1%) segnalazione di diarrea di grado 3. Una reazione avversa grave di nausea, che ha comportato il ricovero ospedaliero, si è verificata in 1 (1,1%) paziente nel gruppo trattato con voxelotor 1 500 mg.

Ipersensibilità a farmaci

Nello studio registrativo di fase 3, 1 paziente (1,1%) ha manifestato ipersensibilità a farmaci il Giorno 40 dello studio. I sintomi osservati comprendevano esantema morbilliforme generalizzato, orticaria, lieve respiro affannoso, lieve tumefazione della faccia, ipertensione, cefalea e diarrea. Sono stati osservati eosinofili elevati. I sintomi si sono attenuati una volta sospeso voxelotor e sono ricomparsi con la ripresa del trattamento. L'evento si è risolto con antistaminici e corticosteroidi per via orale.

Eruzione cutanea

Nello studio registrativo di fase 3, eruzione cutanea è stata segnalata nel 14,8% e nell'11,0% dei pazienti rispettivamente nel gruppo trattato con voxelotor 1 500 mg e nel gruppo trattato con placebo. La maggior parte degli eventi di eruzione cutanea era simile per aspetto (coerente con le tipiche eruzioni maculopapulari da farmaci) e distribuzione, non era associata a sintomi extradermici ed è stata gestibile clinicamente con o senza trattamento comprendente antistaminici per via orale o corticosteroidi per via topica. L'analisi esposizione-risposta non ha rivelato una relazione dose-risposta o esposizione-risposta statisticamente significativa.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni trattati con voxelotor negli studi clinici è risultato simile a quello osservato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

È stato segnalato un caso di sovradosaggio nello studio registrativo di fase 3, in cui un paziente ha assunto in totale 3 000 mg di voxelotor in una sola volta. Non vi sono state reazioni avverse associate a tale evento.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere istituite le misure di supporto richieste.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, codice ATC: B06AX03

Meccanismo d'azione

Voxelotor è un inibitore della polimerizzazione dell'emoglobina S (HbS) che si lega all'HbS con un rapporto stechiometrico di 1:1 e presenta una ripartizione preferenziale ai globuli rossi. Aumentando l'affinità dell'Hb per l'ossigeno, voxelotor dimostra un'inibizione dose-dipendente della polimerizzazione dell'HbS. Voxelotor inibisce la falcizzazione dei globuli rossi e ne migliora la deformabilità.

Effetti farmacodinamici

L'effetto farmacodinamico del trattamento con voxelotor ha dimostrato un aumento dose-dipendente dell'affinità dell'Hb per l'ossigeno, determinato dalla variazione di p20 e p50 (pressione parziale di ossigeno alla quale si ottiene una saturazione di ossigeno dell'Hb del 20% o del 50%), che era correlato in modo lineare all'esposizione a voxelotor, con conseguente inibizione della polimerizzazione dell'HbS. L'impatto dell'effetto di anti-polimerizzazione è ridurre le misure di emolisi (bilirubina indiretta), con concomitante diminuzione della conta reticolocitaria percentuale e aumento dell'Hb coerenti con un miglioramento dell'anemia emolitica.

Elettrofisiologia cardiaca

A concentrazioni plasmatiche circa 2 volte superiori alle concentrazioni terapeutiche, voxelotor non prolunga l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di voxelotor in pazienti affetti da SCD sono state valutate in uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (EudraCT2016-003370-40). In questo studio, 274 pazienti sono stati randomizzati alla somministrazione orale giornaliera di voxelotor 1 500 mg (n = 90), voxelotor 900 mg (n = 92) o placebo (n = 92). I pazienti sono stati inclusi se presentavano al basale valori di Hb da $\geq 5,5$ g/dL (3,41 mmol/L) a $\leq 10,5$ g/dL (6,52 mmol/L) e da 1 a 10 eventi di crisi vaso-occlusiva (VOC) nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. I pazienti altrimenti eleggibili che assumevano dosi stabili di idrossicarbamide da almeno 90 giorni potevano continuare la terapia con idrossicarbamide per tutto lo studio. La randomizzazione era stata stratificata per pazienti già trattati con idrossicarbamide (sì, no), regione geografica (America settentrionale, Europa, Altro) ed età (da 12 a < 18 anni, da 18 a 65 anni). I criteri di esclusione chiave riguardavano i pazienti che (1)

erano sottoposti a trasfusioni regolari di globuli rossi, (2) avevano ricevuto trasfusioni di globuli rossi nei 60 giorni precedenti, (3) avevano ricevuto eritropoietina nei 28 giorni precedenti l'arruolamento, (4) avevano epatite A, B o C attiva confermata o erano noti per essere positivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV), (5) avevano insufficienza renale severa, (6) erano affetti da patologia epatica non controllata, (7) erano in gravidanza o (8) stavano allattando con latte materno.

Il settantacinque per cento dei pazienti aveva il genotipo HbSS, il 15% HbS/ β^0 -talassemia, il 4% HbS/ β^+ -talassemia, 3% HbSC e il 3% altre varianti di cellule falciformi. La maggior parte era sottoposta a terapia con idrossicarbamide (65%). L'età mediana era di 24 anni (intervallo: da 12 a 64 anni); 46 (17%) pazienti avevano un'età compresa tra 12 e < 18 anni. L'Hb mediana al basale era di 8,5 g/dL (5,28 mmol/L) (da 5,9 a 10,8 g/dL [da 3,66 a 6,70 mmol/L]). Centoquindici (42%) pazienti hanno avuto 1 evento di VOC e 159 (58%) hanno avuto da 2 a 10 eventi nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. Dei 274 pazienti, 75 (27,4%) hanno interrotto lo studio anticipatamente. I motivi principali dell'interruzione sono stati la revoca del consenso (10,2%) ed eventi avversi (8,4%).

L'efficacia si è basata sul seguente endpoint primario: Tasso di risposta emoglobinica, definita come un aumento di > 1 g/dL (0,62 mmol/L) dal basale alla Settimana 24, nei pazienti trattati con voxelotor 1 500 mg rispetto al placebo. Il tasso di risposta per voxelotor 1 500 mg è stato del 51,1% (46/90), rispetto al 6,5% (6/92) nel gruppo placebo ($p < 0,001$). Non sono stati osservati sottogruppi di outlier (Figura 1). L'aumento dell'Hb è stato osservato con inizio alla Settimana 2 e mantenuto fino alla Settimana 72 compresa. La distribuzione della variazione dell'Hb rispetto al basale, per i singoli pazienti che hanno completato 24 settimane di trattamento con voxelotor 1 500 mg o placebo, è riportata nella Figura 2.

Figura 1: Risposta emoglobinica alla Settimana 24 per sottogruppo (voxelotor 1 500 mg vs placebo) (popolazione intent-to-treat [ITT])

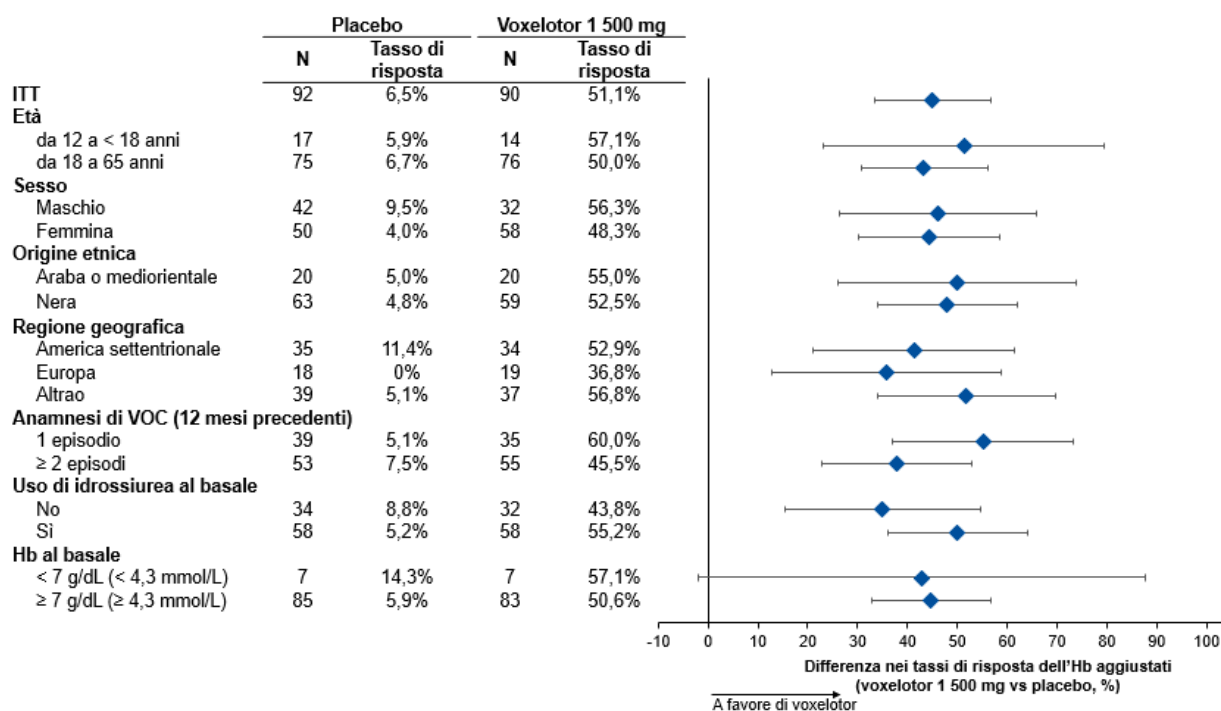
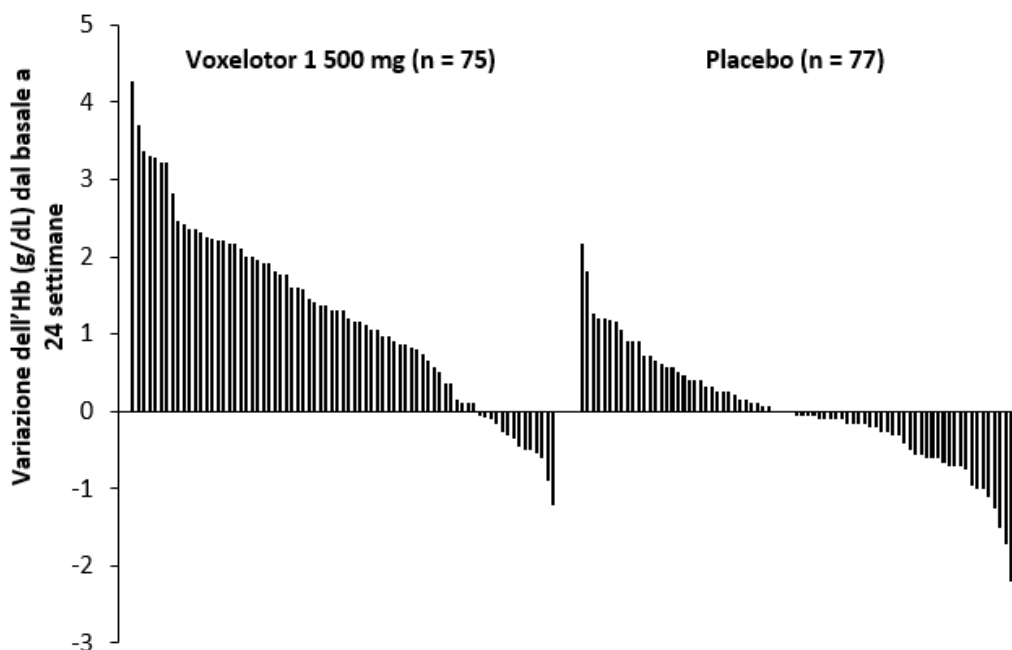


Figura 2: Variazione dell'emoglobina a livello di soggetto rispetto al basale alla Settimana 24 nei pazienti che hanno completato 24 settimane di trattamento^{a,b}



- a. Circa l'83% di tutti i pazienti randomizzati ha completato 24 settimane of trattamento.
 b. Nel sistema internazionale delle unità di misura (SI), l'intervallo dell'Hb da -3 a 5 g/dL sull'asse Y equivale a un intervallo da -1,86 mmol/L a 3,10 mmol/L, sulla base di un fattore di conversione di 0,6206.

La valutazione di efficacia supplementare comprendeva la variazione dell'Hb e la variazione percentuale della bilirubina indiretta e della conta reticolocitaria percentuale dal basale alla Settimana 24 e alla Settimana 72 (Tabella 2).

Tabella 2: Variazione media aggiustata (ES) dell'emoglobina e delle misure cliniche di emolisi, dal basale alle Settimane 24 e 72 (popolazione ITT)

	Settimana 24		Settimana 72	
	Oxbryta 1 500 mg qd (n = 90)	Placebo (n = 92)	Oxbryta 1 500 mg qd (n = 90)	Placebo (n = 92)
Emoglobina 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)
Valore p	< 0,001		< 0,001	
Bilirubina indiretta %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Conta reticolocitaria percentuale %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

ES = errore standard

Il numero totale e il tasso di incidenza (*Incidence Rate*, IR) annualizzato delle VOC durante il trattamento sono stati i seguenti: 219 eventi con IR aggiustato di 2,4 eventi/anno nel gruppo voxelotor 1 500 mg e 293 eventi con IR aggiustato di 2,8 eventi/anno nel gruppo placebo. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento; tuttavia, il disegno dello studio non era finalizzato a rilevare tali differenze.

Nello studio registrativo, ulcere della gamba sono state osservate al basale: 4 nel gruppo voxelotor 1 500 mg, 3 nel gruppo placebo. Nel gruppo voxelotor, tutti i 4 pazienti con ulcere della gamba al basale hanno registrato un miglioramento dopo il trattamento (in 3 pazienti si è avuta una risoluzione entro la Settimana 72 e 1 paziente con severità moderata al basale ha osservato un miglioramento a severità lieve). Un paziente ha sviluppato nuove ulcere della gamba durante il trattamento. Al contrario, nel gruppo placebo solo 1 dei 3 pazienti con ulcere della gamba al basale ha registrato un miglioramento, mentre 5 pazienti hanno sviluppato nuove ulcere della gamba.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con voxelotor nella popolazione pediatrica dalla nascita a < 6 mesi di età per il trattamento dell'anemia emolitica dovuta a SCD (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea per i medicinali rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con voxelotor nella popolazione pediatrica da 6 mesi a < 12 anni di età per il trattamento dell'anemia emolitica dovuta a SCD, nonché gli ulteriori dati degli studi condotti nella popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Studio GBT440 007

Lo studio GBT440 007 è uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a dose singola e ripetuta, in corso, concepito per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica (PK) e l'efficacia di voxelotor in pazienti pediatrici con SCD. In questa sede, vengono discussi i dati di efficacia e sicurezza derivati dalla parte a dose ripetuta completata nei pazienti da 12 a < 18 anni di età con SCD (HbSS o HbS/ β^0 -talassemia), trattati con voxelotor 900 mg o 1 500 mg per 24 settimane.

In totale, 25 pazienti hanno ricevuto voxelotor 900 mg e 15 pazienti voxelotor 1 500 mg. L'età mediana nel gruppo trattato con voxelotor 1 500 mg era di 14 anni (intervallo: 12-17 anni), il 33% era di sesso maschile e il 73% era nero. La maggior parte dei pazienti nel gruppo trattato con 1 500 mg aveva il genotipo HbSS (80%) e tutti utilizzavano idrossicarbamide al basale. Il trentatré per cento (33%) non aveva anamnesi positiva per VOC nei 12 mesi precedenti lo screening, mentre il 33% aveva avuto 1 o 2 VOC nei 12 mesi precedenti lo screening. Il livello mediano di Hb al basale era di 8,8 g/dL (5,46 mmol/L). L'ottantotto (88,0%) per cento dei pazienti nel gruppo voxelotor 900 mg e l'80,0% dei pazienti nel gruppo voxelotor 1 500 mg hanno completato lo studio, con 24 settimane di somministrazione. Un paziente del gruppo voxelotor 1 500 mg ha interrotto lo studio a causa di una reazione avversa (diarrea di grado 1).

Le valutazioni dell'efficacia comprendevano le misure cliniche di anemia (Hb) ed emolisi (conta reticolocitaria percentuale e bilirubina indiretta). Coerentemente con i risultati dello studio di fase 3 di voxelotor, miglioramenti dell'Hb sono stati osservati già alla Settimana 2 e sono stati mantenuti fino alla Settimana 24 compresa: la variazione mediana dell'Hb dal basale alla Settimana 20/Settimana 24 è stata in media di 0,7 g/dL (0,43 mmol/L) per il gruppo 1 500 mg, la riduzione della conta reticolocitaria percentuale a 24 settimane è stata del -17,4% (-35,6, -36,5) e la riduzione della bilirubina indiretta è stata del -42,8% (-50,5, -15,4) nel gruppo voxelotor 1 500 mg. Il profilo di sicurezza era coerente con quello osservato nello studio di fase 3.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il T_{max} mediano di voxelotor nel plasma e nel sangue intero dopo somministrazione orale è di 2 ore. Il picco delle concentrazioni medie nel sangue intero e nei globuli rossi viene osservato tra 6 e 18 ore dopo la somministrazione orale. La PK è lineare nell'intervallo di dose compreso tra 100 mg e 2 800 mg. Lo *steady state* dopo somministrazione ripetuta viene raggiunto entro 8 giorni e le esposizioni di voxelotor nel plasma e nel sangue intero (Tabella 3) sono coerenti con l'accumulo previsto sulla base dei dati della dose singola nei pazienti con SCD.

Tabella 3: Parametri farmacocinetici di voxelotor nel plasma e nel sangue intero (soggetti affetti da SCD)

Parametro PK	Voxelotor 1 500 mg media geometrica (% CV)
PK plasma	
AUC _{0-24h} (microgrammo·h/mL)	278 (28,4)
C _{max} (microgrammo/mL)	14 (24,5)
Emivita (ore)	38,7 (30,2)
PK sangue intero	
AUC _{0-24h} (microgrammo·h/mL)	3 830 (33,5)
C _{max} (microgrammo/mL)	180 (31)

Effetto del cibo

Nei soggetti sani, la somministrazione di una dose singola di 900 mg di Oxbryta con un pasto ad alto contenuto di grassi ha prodotto un aumento del 45% e del 42% rispettivamente della C_{max} e dell'AUC nel sangue intero, in confronto alla somministrazione a digiuno.

Negli studi clinici, i soggetti con SCD hanno preso voxelotor senza istruzioni riguardo all'assunzione di cibo e presentavano esposizioni di voxelotor nel plasma e nel sangue intero simili a quelle dei soggetti con SCD che assumevano voxelotor dopo il digiuno notturno. La differenza è inferiore al 20% per qualsiasi parametro e non è ritenuta clinicamente significativa. Pertanto, voxelotor può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Voxelotor è assorbito nel plasma e viene poi distribuito prevalentemente nei globuli rossi, a causa del suo legame preferenziale all'Hb. Il volume di distribuzione apparente di voxelotor per i compartimenti centrale e periferico nei pazienti con SCD è rispettivamente di 333 L e 72,3 L nel plasma. Il legame alle proteine è del 99,8% *in vitro*. Il rapporto sangue-plasma è di circa 15:1 nei pazienti affetti da SCD.

La farmacocinetica di voxelotor nei soggetti sani è diversa da quella dei pazienti con SCD a causa della differenza nella ripartizione sangue-plasma (rapporto 32:1). Il volume di distribuzione nei soggetti sani è di circa 754 L.

Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* e *in vivo* indicano che voxelotor viene ampiamente metabolizzato mediante metabolismo di fase 1 (ossidazione e riduzione), di fase 2 (glucuronidazione) e combinazione di fase 1 e 2. L'ossidazione di voxelotor è mediata principalmente dal CYP3A4, con un contributo di minore entità del CYP2C19, CYP2B6 e CYP2C9. La solfatazione di voxelotor è mediata principalmente da SULT1B1 e SULT1C4, mentre la glucuronidazione diretta di voxelotor è mediata da UGT1A1 e UGT1A9. Il principale metabolita nel plasma deriva da O-dealchilazione-solfatazione e rappresenta il 16,8% del materiale correlato a voxelotor nel plasma. Cinque ulteriori metaboliti hanno costituito in totale il 23% del materiale correlato a voxelotor nel plasma, con contributi individuali fino al 9%. Tutti gli altri metaboliti erano inferiori al 5%.

Eliminazione

La principale via di eliminazione di voxelotor è il metabolismo, con successiva escrezione di metaboliti nelle urine e nelle feci. L'escrezione di voxelotor immodificato è minima (< 1% della dose nelle urine). La media geometrica (% CV) dell'emivita di eliminazione terminale di voxelotor nei pazienti affetti da SCD è di 38,7 ore (30,2%), con parallela diminuzione delle concentrazioni nel plasma e nel sangue intero. Nei pazienti con SCD, la clearance orale apparente di voxelotor è stata stimata in 6,1 L/ora nel plasma.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Non vi sono stati effetti clinicamente significativi della funzionalità renale sull'escrezione di voxelotor in soggetti senza SCD e pazienti affetti da SCD. Dopo una dose singola di 900 mg di voxelotor, le esposizioni nel sangue intero nei soggetti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) risultavano del 25% inferiori rispetto ai controlli sani. Le concentrazioni plasmatiche non legate erano paragonabili. Nei pazienti con SCD, è stata osservata una tendenza a una maggiore esposizione a voxelotor con livelli più bassi di cistatina C. I livelli più alti di cistatina C, osservati in genere in presenza di compromissione renale, non sono stati associati a una maggiore esposizione a voxelotor.

Voxelotor non è stato valutato in pazienti con ESRD che necessitano di dialisi.

Pazienti con compromissione epatica

Nel plasma, la C_{max} è stata di 1,2 volte più elevata nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), di 1,5 volte più elevata nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e di 1,4 volte più elevata nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), mentre l'AUC è risultata di 1,1 volte più elevata nei soggetti con compromissione epatica lieve, 1,2 volte più elevata nei soggetti con compromissione epatica moderata e 1,9 volte più elevata nei soggetti con compromissione epatica severa. Nel sangue intero, l'aumento dell'esposizione è stato simile a quello rilevato nel plasma. Non è richiesto un aggiustamento della dose nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata, ma si raccomanda di ridurre la dose giornaliera di voxelotor a 1.000 mg nei soggetti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2). I valori della C_{max} nel plasma e nel sangue intero nei pazienti con compromissione epatica severa, dopo l'aggiustamento della dose, sono prevedibilmente simili a quelli dei pazienti con funzione epatica normale trattati alla dose raccomandata di 1 500 mg/die. L'AUC nel plasma e nel sangue intero sarà prevedibilmente superiore di ~25% nei soggetti con compromissione epatica severa, dopo l'aggiustamento della dose, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale trattati alla dose raccomandata di 1 500 mg/die.

Effetto del sesso, dell'origine etnica e del peso corporeo

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di voxelotor sulla base del sesso, dell'origine etnica e del peso corporeo (da 28 a 135 kg).

Effetto dell'età

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di voxelotor sulla base dell'età (da 12 a 59 anni).

Effetto dell'ematocrito

La ripartizione sangue-plasma di voxelotor aumenta con l'aumento dell'ematocrito. Con un aumento dell'ematocrito dal 30,5% nei pazienti con SCD (mediana a 1 500 mg/die) all'ematocrito massimo misurato a 1 500 mg/die (35,1%), la ripartizione sangue-plasma è risultata aumentata da 14,8 a 16,4 (aumento dell'11%).

Pazienti con genotipo HbSC

L'AUC e la C_{max} di voxelotor nel sangue intero allo *steady state* erano del 50% e del 45% più elevate nei pazienti con genotipo HbSC (n = 11), rispetto ai pazienti con genotipo HbSS (n = 220), mentre l'AUC e la C_{max} di voxelotor nel plasma allo *steady state* erano del 23% e del 15% più elevate nei pazienti con genotipo HbSC rispetto ai pazienti con genotipo HbSS.

Interazioni farmacologiche in vitro

Enzimi del CYP: in vitro, voxelotor è un inibitore e un induttore del CYP2B6 e un inibitore del CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Non è attualmente nota la rilevanza clinica (vedere paragrafo 4.5).

Enzimi UGT: i dati *in vitro* indicano che voxelotor non è un inibitore di UGT1A1, UGT1A9 e UGT2B7 alla concentrazione sistemica massima. A causa di problemi di solubilità, non è stato possibile studiare concentrazioni fino alle concentrazioni intestinali massime per UGT1A1. Non è stata osservata inibizione verso UGT1A1 fino a 100 micromol (la concentrazione più alta studiata).

Interazioni mediate da trasportatori: voxelotor non è un inibitore di P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K o BSEP. Voxelotor agisce da inibitore dei trasportatori OATP1B1, OAT3 e MATE1 (vedere paragrafo 4.5). Voxelotor non è un substrato di P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Tossicità a dosi ripetute

I principali riscontri associati alla somministrazione a dosi ripetute di voxelotor sono stati eritropoiesi compensatoria, che si è manifestata come aumento della massa eritrocitaria (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) correlato a livello microscopico con midollo osseo ipercellulare e polpa rossa splenica, e aumento del peso splenico nei ratti, nei topi e nelle scimmie cynomolgus. Nelle scimmie, le fasi iniziali di questo effetto sono state osservate a livelli di dose paragonabili all'esposizione clinica (multiplo dell'esposizione $\sim 0,6$ sulla base dei valori della C_{max} nel plasma). Voxelotor ha causato inoltre intolleranza gastrointestinale attribuita a irritazione locale. Altri reperti imputati a voxelotor comprendono l'induzione di enzimi del CYP nel fegato dei topi e dei ratti, l'alterazione della risposta agli antigeni T--dipendenti nei roditori e nelle scimmie e il prolungamento degli intervalli QT corretti (QTc) nelle scimmie. In seguito a immunizzazione con emocianina della *Megathura crenulata* (*Keyhole Limpet Hemocyanin*, KLH), voxelotor ha causato una riduzione significativa dei titoli di IgG (ratti, scimmie) e IgM (scimmie), un picco ritardato nella risposta anticorpale (scimmie) e variazioni della distribuzione linfocitaria relativa (ratti). Tali effetti sono stati osservati al multiplo dell'esposizione clinica prevista $\sim 0,6$ nelle scimmie e $\sim 4,0$ nei ratti, sulla base del valore della C_{max} nel plasma. Il trattamento con voxelotor al multiplo dell'esposizione $\sim 2,5$ dell'esposizione clinica prevista ha determinato un prolungamento degli intervalli QT e QTc nelle scimmie.

Riproduzione e sviluppo

Il trattamento dei ratti con voxelotor al multiplo di esposizione ~ 4 rispetto all'esposizione clinica prevista ha causato una riduzione della motilità spermatica e un aumento della percentuale di spermatozoi anomali, nonché un aumento del peso dei testicoli e della prostata e una riduzione del peso delle vescicole seminali. Tali effetti non hanno tuttavia influito sulle prestazioni riproduttive. Voxelotor non è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli a livelli di esposizione che causano tossicità materna (multiplo di esposizione basato sull'AUC nel sangue pari a 2,8 nei ratti e a 0,3 nei conigli). Voxelotor viene escreto nel latte di ratto. L'esposizione nel latte è stata fino a 0,4 volte l'esposizione nel plasma delle madri, con conseguente esposizione plasmatica nei cuccioli. Nello studio di tossicità dello sviluppo prenatale e postnatale, gli effetti avversi sulla progenie, manifestatisi come riduzione dell'indice di vitalità dei cuccioli e peso dei cuccioli persistentemente inferiore, sono stati osservati al multiplo di $\sim 2,6$ dell'esposizione umana prevista.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment*, ERA)

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che voxelotor non comporta bioaccumulo e tossicità per l'ambiente; tuttavia, ha una potenziale persistenza nei sedimenti (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato (E487)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento della compressa

Alcol polivinilico (E1203)
Titanio biossido (E171)
Polietilenglicole (E1521)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con capsula di chiusura in polipropilene a prova di bambino e un sigillo a induzione di alluminio. Il flacone contiene inoltre un essiccante in gel di silice e una spirale in poliestere.

Confezione da 90 compresse rivestite con film..

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può persistere nell'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1622/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/02/2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Oppure

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxbryta 500 mg compresse rivestite con film
voxelotor

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di voxelotor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1622/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Oxbryta 500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Oxbryta 500 mg compresse rivestite con film
voxelotor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di voxelotor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non ingerire l'essiccante.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1622/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso sulla confezione di cartone.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Oxbryta 500 mg compresse rivestite con film voxelotor

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Oxbryta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Oxbryta
3. Come prendere Oxbryta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Oxbryta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Oxbryta e a cosa serve

Cos'è Oxbryta e come agisce

Oxbryta contiene il principio attivo voxelotor. Voxelotor agisce su una proteina contenuta nei globuli rossi chiamata emoglobina, aiutandola ad assorbire l'ossigeno che i globuli rossi possono distribuire in tutto il corpo.

I pazienti affetti da anemia falciforme hanno una forma alterata di emoglobina, chiamata emoglobina falciforme, diversa dall'emoglobina normale. Quando l'emoglobina falciforme cede ossigeno ai tessuti, aderisce formando lunghi bastoncini e causando un'alterazione della forma dei globuli rossi in una mezzaluna, rendendo queste cellule rigide e a forma di falce. I globuli rossi falciformi non sono in grado di fornire ossigeno con la stessa efficacia di quelli sani e si degradano anche più rapidamente, provocando una riduzione dei livelli di globuli rossi (anemia emolitica). Migliorando il modo in cui l'emoglobina alterata trattiene l'ossigeno, Oxbryta migliora la funzionalità dei globuli rossi e ne prolunga la durata di vita.

A cosa serve Oxbryta

Oxbryta, da solo o insieme a idrossicarbamide (nota anche come idrossiurea), è usato per il trattamento dell'**anemia emolitica** in adulti e bambini dai 12 anni in su affetti da **anemia falciforme**.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Oxbryta

Non prenda Oxbryta

- se è allergico a voxelotor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Oxbryta se ha:

- gravi problemi ai reni
- gravi problemi al fegato. Potrebbe essere necessario che il medico modifichi la dose di Oxbryta.

Se compaiono sintomi di reazioni allergiche, interrompa l'assunzione di Oxbryta e contatti il medico o richieda immediatamente un intervento medico di emergenza. I sintomi sono, ad esempio, eruzione cutanea, tra cui orticaria, respiro affannoso e gonfiore del viso.

Sono stati segnalati casi di reazione cutanea grave come la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in associazione al trattamento con Oxbryta. Smetta di usare Oxbryta e si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a questa reazione cutanea grave descritta al paragrafo 4.

Se sta ricevendo trasfusioni di sangue, consulti il medico riguardo a possibili difficoltà nell'interpretazione di alcune analisi del sangue durante il trattamento con questo medicinale.

Bambini di età inferiore a 12 anni

Questo medicinale non è raccomandato per i bambini di età inferiore a 12 anni, a causa dell'assenza di dati in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Oxbryta

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono influire sull'azione di Oxbryta o rendere più probabile la comparsa di effetti indesiderati. In particolare, informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali seguenti:

- rifampicina (usata per il trattamento delle infezioni batteriche)
- fenobarbital, carbamazepina, fenitoina (usati per il trattamento dell'epilessia e di altre malattie)
- sirolimus, tacrolimus (usati per prevenire il rigetto dell'organo dopo un trapianto)
- erba di S. Giovanni (un rimedio erboristico per il trattamento della depressione)
- alfentanil (un antidolorifico usato durante un'operazione in anestesia).

Informi il medico che lei è in trattamento con Oxbryta se deve sottoporsi a una procedura medica o a un intervento chirurgico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

- **Gravidanza**
Il medico l'aiuterà a decidere se interrompere il trattamento con Oxbryta durante la gravidanza.

- **Allattamento**

Non allatti durante il trattamento con Oxbryta, perché non è noto se voxelotor passi nel latte materno e possa avere effetti sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Oxbryta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Oxbryta contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di tre compresse, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Oxbryta

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata per adulti e bambini dai 12 anni in su:

Tre compresse da 500 mg assunte per bocca una volta al giorno.

Ingerisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua, con o senza cibo. Non deve spezzare, frantumare o masticare le compresse perché hanno un gusto sgradevole.

Se prende più Oxbryta di quanto deve

Contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Oxbryta

Continui con il normale programma di somministrazione il giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Oxbryta

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza consultare il medico. È importante assumere Oxbryta ogni giorno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Oxbryta e informi il medico o richieda immediatamente un intervento medico di emergenza se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi: **Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- **reazioni allergiche**

I sintomi sono, ad esempio, eruzione cutanea, tra cui orticaria, respiro affannoso e gonfiore del viso.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaco).

Altri effetti indesiderati possono verificarsi con la frequenza seguente:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- diarrea
- dolore addominale (mal di pancia)
- nausea
- eruzione cutanea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Oxbryta

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Oxbryta

- Il principio attivo è voxelotor. Una compressa contiene 500 mg di voxelotor.
- Gli altri componenti sono:
 - cellulosa microcristallina (E460)
 - croscarmellosa sodica (E468)
 - sodio laurilsolfato (E487)
 - silice colloidale anidra (E551)
 - magnesio stearato (E470b)
 - alcol polivinilico (E1203)
 - titanio biossido (E171)
 - polietilenglicole (E1521)
 - talco (E553b)
 - ossido di ferro giallo (E172)

Descrizione dell'aspetto di Oxbryta e contenuto della confezione

Comprese rivestite con film biconvesse, di forma ovale, di colore da giallo chiaro a giallo, con "GBT 500" impresso su un lato. Dimensioni della compressa: circa 18 mm × 10 mm.

Oxbryta è confezionato in un flacone in plastica con capsula di chiusura a prova di bambino. Ogni flacone contiene 90 compresse rivestite con film. Il flacone contiene inoltre una spirale e un essiccante in gel di silice per tenere il medicinale asciutto. Il flacone è fornito in una scatola di cartone.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Oppure

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per voxelotor, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Sulla base della revisione dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia da parte del PRAC, il PRAC ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti voxelotor rimanga invariato, ma raccomanda che i termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio siano modificati come segue:

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Alla luce dei dati disponibili sulla *reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*, in particolare 3 segnalazioni spontanee comprendenti una stretta relazione temporale, un de-challenge e/o un re-challenge positivo, il PRAC ritiene che una relazione di causalità tra voxelotor e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti voxelotor debbano essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su voxelotor il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i voxelotor sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.