I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Oxbryta 500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg vokselotoro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Gelsva ar geltona, ovalo formos, abipus išgaubta, maždaug 18 mm × 10 mm plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GBT 500“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Oxbryta skirtas suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams pjautuvo pavidalo ląstelių ligos (PPLL) sukeltai hemolizinei anemijai gydyti monoterapija arba deriniu su hidroksikarbamidu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti PPLL gydymo patirties turintys gydytojai.

Dozavimas

Rekomenduojama Oxbryta dozė yra 1 500 mg (trys 500 mg plėvele dengtos tabletės), geriama kartą per parą.

Praleidus dozę, toliau kitą dieną reikia vartoti kitą dozę.

Vaikų populiacija
Rekomenduojama Oxbryta dozė nuo 12 iki < 18 metų amžiaus pacientams yra tokia pati kaip suaugusiesiems.

Oxbryta saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Oxbryta poveikis nevertintas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems reikalinga hemodializė (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Oxbryta dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child Pugh), rekomenduojama vokselotoro dozė yra 1 000 mg (dvi 500 mg plėvele dengtos tabletės), geriama kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Oxbryta plėvele dengtą tabletę reikia nuryti visą (nesmulkintą), užgeriant vandeniu. Oxbryta galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Dėl nemalonaus skonio tablečių negalima dalyti, traiškyti arba kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos nustatytos < 1 % pacientų, gydytų vokselotoru. Tarp klinikinių požymių gali būti išplitęs išbėrimas, dilgėlinė, lengvas dusulys, lengvas veido patinimas ir eozinofilija (žr. 4.8 skyrių).

Jei pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, reikia nedelsiant nutraukti gydymą vokselotoru ir pradėti atitinkamą gydymą. Pacientams, kuriems anksčiau vartojant pasireiškė šie simptomai, vokselotoro skirti nebegalima.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Pranešta apie su Oxbryta susijusią reakciją į vaistą, pasireiškiančią eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), kitaip vadinamą daugelio organų padidėjusio jautrumo reakcija, kuri gali būti pavojinga gyvybei ar baigtis mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Išrašant receptą, pacientus reikėtų informuoti apie odos reakcijų požymius ir simptomus, taip pat reikėtų atidžiai stebėti juos dėl odos reakcijų. Jeigu pasireiškia šias reakcijas leidžiančių įtarti požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti gydymą Oxbryta ir apsvarstyti galimybę skirti kitokį gydymą. Jei pacientui vartojant Oxbryta pasireiškė sunki reakcija, pvz., *DRESS*, šiam pacientui niekada negalima atnaujinti gydymo Oxbryta.

Poveikis laboratorinių tyrimų rezultatams

Oxbryta vartojimas gali turėti poveikį hemoglobino (Hb) potipių (HbA, HbS ir HbF) matavimui taikant efektyviąją skysčių chromatografiją (ESC). Jei reikalingas tikslus kiekybinis Hb rūšių aptikimas, chromatografiją reikia atlikti tada, kai pacientui paskutines 10 dienų nebuvo taikomas gydymas Oxbryta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingų vokselotoro farmakokinetikos skirtumų PPLL nesergantiems tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nenustatyta (žr. 5.2 skyrių). Dozės koreguoti nerekomenduojama. Vokselotoro saugumas nevertintas PPLL sergantiems pacientams, kuriems buvo GSIL, reikalaujanti hemodializės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie vokselotoro saugumą PPLL sergantiems pacientams, kuriems buvo įvairių laipsnių kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka. Remiantis PPLL nesergančių tiriamųjų farmakokinetikos duomenimis, sunkus kepenų funkcijos sutrikimas didina vokselotoro ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child Pugh), vokselotoro dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Kartu vartojami stiprūs CYP3A4 induktoriai

Reikia vengti kartu su Oxbryta vartoti stiprius CYP3A4 induktorius, nes gali sumažėti vokselotoro veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

PPLL genotipai

Pagrindinio 3 fazės tyrimo metu daugumai pacientų (90,5 %) buvo PPLL genotipas HbSS (75,2 %) arba HbS/β^0-talasemija (15,3 %). Todėl kitų PPLL genotipų pacientams saugumo ir veiksmingumo duomenų nepakanka.

Senyvi žmonės

Klinikiniuose vokselotoro tyrimuose > 65 metų pacientai nedalyvavo.

Sudėtinis gydymas deriniu su hidroksikarbamidu

Kai Oxbryta skiriamas derinyje su hidroksikarbamidu, reikia žiūrėti hidroksikarbamido skyrimo informaciją.

Imunitetą slopinantis poveikis

Žiurkėms ir beždžionėms vokselotoras mažino humoralinį imuninį atsaką į antigenus. Negalima atmesti klinikinės reikšmės pacientams, kurių imunitetas jau nusilpęs, arba pacientams, kurie gydomi imunitetą slopinančiais vaistais.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 1 500 mg (paros dozėje) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis vokselotorui

Stiprūs CYP3A4 induktoriai
Kartu skiriant stiprius CYP3A4 induktorius, gali sumažėti vokselotoro ekspozicija ir dėl to sumažėti veiksmingumas.

Reikia vengti skirti vokselotorą kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (t. y., rifampicinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, fenitoinu ir jonažolių ekstraktu).

Kita tirta sąveika
Itrakonazolas (stiprus CYP3A4 inhibitorius), omeprazolas (rūgštingumą mažinantis vaistinis preparatas) ir hidroksikarbamidas vokselotoro farmakokinetikos neveikė.

Vokselotoro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4 substratai
Vokselotoras didino midazolamo (jautraus CYP3A4 substrato) sisteminę ekspoziciją. Sveikiems tiriamiesiems vartojant subterapinę vokselotoro dozę, nustatytas CYP3A4 substrato midazolamo ekspozicijos padidėjimas 1,6 karto (nustatyta vokselotoro C_{max} 7,0-8,0 mikrogramai/ml, AUC 126,3-148,9 mikrogramo·val./ml). Tikėtina, kad visos vokselotoro dozės poveikis būtų didesnis. Reikia vengti skirti vokselotorą kartu su jautriais CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas yra mažas (t. y., alfentaniliu, sirolimuzu ir takrolimuzu). Jei skyrimo kartu išvengti negalima, apsvarstykite galimybę sumažinti jautraus (-ių) CYP3A4 substrato (-ų) dozę.

CYP2B6 substratai
In vitro tyrimai parodė, kad vokselotoras veikia kaip CYP2B6 inhibitorius ir induktorius (žr. 5.2 skyrių). Šiuo metu klinikinė reikšmė nežinoma, ir rekomenduojama vokselotorą kartu su jautriais CYP2B6 substratais, pvz., bupropionu ir efavirenzu, skirti atsargiai.

CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 substratai
Esant didžiausiai sisteminei koncentracijai, vokselotoras yra *in vitro* CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 inhibitorius. Sveikiems savanoriams vartojant subterapinę vokselotoro dozę, S varfarino (CYP2C9 substrato) ir omeprazolo (CYP2C19 substrato) ekspozicijos pokyčio nenustatyta (nustatyta vokselotoro C_{max} 7,0-8,0 mikrogramai/ml ir AUC 126,3-148,9 mikrogramo·val./ml). Visos vokselotoro dozės poveikis nežinomas. Rekomenduojama vokselotorą kartu su jautriais CYP fermentų substratais skirti atsargiai.

Nešiklių sąlygojama vaistų sąveika
In vitro tyrimai parodė, kad vokselotoras gali veikti kaip OATP1B1, OAT3 ir MATE1 nešiklių inhibitorius (žr. 5.2 skyrių). Todėl rekomenduojama vokselotorą kartu su jautriais šių nešiklių substratais, ypač mažo terapinio indekso substratais, skirti atsargiai.

Vartojant vokselotorą kartu su digoksinu (P-gp substratu), digoksino rodmenų kliniškai reikšmingai nepakeitė. Vokselotoras nėra tulžies rūgščių pernašos siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP) inhibitorius. Nežinoma, ar vokselotoras veikia krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratų, vartojamų per burną, absorbciją.

Geriamieji kontraceptikai ir kiti steroidiniai vaistiniai preparatai
Su geriamaisiais kontraceptikais specifinių sąveikos tyrimų neatlikta. Tačiau, remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, neigiamas vokselotoro poveikis kontraceptiniam veiksmingumui nėra tikėtinas.

Kita tirta sąveika
Vokselotoras nepakeitė sisteminės kofeino (CYP1A2 substrato) ir metoprololio (CYP2D6 substrato) ekspozicijos.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie vokselotoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Oxbryta geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar vokselotoras/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad vokselotoras/metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Vokselotoras neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie vokselotoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Žiurkėms nustatytas poveikis spermos judrumui ir morfologijai. Tačiau šis poveikis neturėjo įtakos reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Reikšmė žmonėms nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Oxbryta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Tarp dažniausių nepageidaujamų reakcijų yra galvos skausmas (31,8 %), viduriavimas (22,7 %) ir pilvo skausmas (22,7 %). Tarp sunkių nepageidaujamų reakcijų yra galvos skausmas (1,1 %) ir padidėjęs jautrumas vaistui (1,1 %). Dėl nepageidaujamos reakcijos visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą reikėjo 2,3 % pacientų.

Pagrindinio tyrimo metu dėl nepageidaujamos reakcijos dozė buvo koreguojama (buvo mažinama dozė arba laikinai nutraukiamas vartojimas) 13,6 % pacientų, kuriems buvo skiriamas vokselotoras. Tarp nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo koreguoti dozę, buvo išbėrimas (4,5 %), viduriavimas (3,4 %), galvos skausmas (2,3 %), pykinimas (2,3 %), pilvo skausmas (1,1 %) ir padidėjęs jautrumas vaistui (1,1 %).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR): pranešta apie su gydymu Oxbryta susijusią reakciją į vaistą, pasireiškiančią eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS* sindromas; žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurios pasireiškė vokselotoro 1 500 mg doze gydomiems pacientams 72 savaičių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo pagrindinio 3 fazės tyrimo metu (n = 88), taip pat pagal duomenis, gautus vaistinį preparatą pateikus į rinką.

Vartojant vokselotorą pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir pirmaeilį terminą. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal dažnio kategorijas. Dažnis apibrėžiamas kaip labai dažnas (> 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujamos reakcijos**[a]	**Dažnio kategorija**
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas vaistui	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pilvo skausmas[b] Pykinimas	Labai dažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos[a]	Dažnio kategorija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas[c]	Labai dažnas
	Niežulys	Dažnas
	Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS* sindromas) Angioneurozinė edema[d]	Dažnis nežinomas

[a.] Nepageidaujamos reakcijos buvo 1 arba 2 laipsnio pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) kriterijus, išskyrus 3 laipsnio viduriavimą (n = 1), pykinimą (n = 1), išbėrimą (n = 1), išplitusį išbėrimą (n = 3) ir padidėjusį jautrumą (n = 1).
[b.] Pilvo skausmas apima pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą ir apatinės pilvo dalies skausmą.
[c.] Išbėrimas apima išbėrimą, dilgėlinę, išplitusį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, niežintį išbėrimą ir papulinį išbėrimą.
[d.] Angioneurozinė edema apima akių vokų patinimą, veido edemą, lūpų patinimą ir periorbitalinį patinimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Virškinimo trakto (VT) sutrikimai
Pagrindinio 3 fazės tyrimo metu dažniausiai nustatytos šios VT reakcijos: viduriavimas, pilvo skausmas ir pykinimas su viduriavimu bei pykinimas, rodantis nuo dozės priklausomą poveikį. Dauguma nustatytų VT reiškinių buvo 1 arba 2 laipsnio, juos buvo galima kontroliuoti nesustabdant vartojimo, nemažinant dozės bei nenutraukiant gydymo ir toliau vartojant jie praėjo. Dėl virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų sumažinti dozę reikėjo 4,5 % pacientų. Viduriavimas buvo dažniausia nepageidaujama reakcija, ji buvo nustatyta atitinkamai 22,7 % ir 11,0 % pacientų vokselotoro 1 500 mg ir placebo grupėse. Pranešta apie 1 (1,1 %) 3 laipsnio viduriavimo atvejį. Sunki nepageidaujama pykinimo reakcija, dėl kurios prireikė hospitalizacijos, nustatyta 1 (1,1 %) pacientui vokselotoro 1 500 mg grupėje.

Padidėjęs jautrumas vaistui
Pagrindinio 3 fazės tyrimo metu 1 pacientui (1,1 %) pasireiškė padidėjęs jautrumas vaistui 40-ąją tyrimo dieną. Tarp pasireiškusių simptomų buvo išplitęs, į tymus panašus išbėrimas, dilgėlinė, lengvas dusulys, lengvas veido patinimas, karščiavimas, galvos skausmas ir viduriavimas. Pastebėtas padidėjęs eozinofilų kiekis. Sustabdžius vokselotoro vartojimą, simptomai susilpnėjo, o pradėjus vėl skirti vokselotorą, atsinaujino. Reiškinys praėjo skyrus antihistaminą ir geriamuosius kortikosteroidus.

Išbėrimas
Pagrindinio 3 fazės tyrimo metu išbėrimas nustatytas atitinkamai 14,8 % ir 11,0 % pacientų vokselotoro 1 500 mg ir placebo grupėse. Dauguma išbėrimo reiškinių atrodė panašiai (kaip įprastas vaisto sukeltas makulopapulinis išbėrimas) ir buvo išplitę panašiai, jie nebuvo susiję su ekstraderminiais simptomais ir juos buvo įmanoma kliniškai kontroliuoti gydant arba negydant, įskaitant geriamuosius antihistaminus ir vietinius kortikosteroidus. Ekspozicijos ir atsako analizė statistiškai reikšmingo atsako ryšio su doze arba ekspozicija neparodė.

Vaikų populiacija

Klinikinių tyrimų metu saugumo savybės, nustatytos nuo 12 iki < 18 metų vaikams, gydytiems vokselotoru, buvo panašios kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pagrindinio 3 fazės tyrimo metu pranešta apie vieną perdozavimo atvejį, kai pacientas vienu kartu išgėrė iš viso 3 000 mg vokselotoro. Su šiuo reiškiniu susijusių nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Perdozavimo atveju pacientui reikia taikyti simptominį gydymą ir, jei reikia, palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti hematologiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – B06AX03

Veikimo mechanizmas

Vokselotoras yra hemoglobino S (HbS) polimerizacijos inhibitorius, kuris jungiasi su HbS, su 1:1 stechiometrija ir kuriam būdingas preferencinis pasiskirstymas raudonosiose kraujo ląstelėse (RBC). Didindamas Hb afinitetą deguoniui, vokselotoras priklausomai nuo dozės slopina HbS polimerizaciją. Vokselotoras slopina pjautuvo formos RBC susidarymą ir pagerina RBC deformuotumą.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis gydymo vokselotoru poveikis parodė nuo dozės priklausomą Hb afiniteto deguoniui didėjimą, nustatytą pagal p20 ir p50 (deguonies dalinio slėgio, kuriam esant pasiekiamas Hb deguonies prisotinimas 20 % arba 50 %) pokytį, kuris tiesiškai koreliavo su vokselotoro ekspozicija, sąlygojančia HbS polimerizacijos slopinimą. Dėl antipolimerizacijos mažėja hemolizės (netiesioginio bilirubino) rodikliai ir tuo pat metu mažėja procentinis retikuliocitų kiekis bei didėja Hb kiekis ir kartu mažėja hemolizinė anemija.

Širdies elektrofiziologija
Esant maždaug du kartus už gydomąją koncentraciją didesnei koncentracijai plazmoje, vokselotoras QT intervalo kliniškai reikšmingai neilgina.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vokselotoro veiksmingumas ir saugumas PPLL sergantiems pacientams buvo vertinami atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebu kontroliuojamu, daugiacentriu tyrimu (EudraCT Nr. 2016-003370-40). Šio tyrimo metu 274 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta kasdien gerti 1 500 mg vokselotoro (N = 90), 900 mg vokselotoro (N = 92) arba placebą (N = 92). Pacientai buvo įtraukti, jeigu pradinio įvertinimo metu jų Hb buvo nuo ≥ 5,5 g/dl (3,41 mmol/l) iki ≤ 10,5 g/dl (6,52 mmol/l) ir per 12 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą jiems buvo nuo 1 iki 10 vazookliuzinės krizės (VOK) reiškinių. Kitus reikalavimus atitinkantiems pacientams, kurie vartojo stabilias hidroksikarbamido dozes bent 90 dienų, buvo leidžiama tęsti gydymą hidroksikarbamidu viso tyrimo metu. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal pacientus, jau gydomus hidroksikarbamidu (taip, ne), geografinį regioną (Šiaurės Amerika, Europa, kita) ir amžių (nuo 12 iki < 18 metų, nuo 18 iki 65 metų). Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai buvo šie: pacientai, kuriems (1) buvo reguliariai atliekamos RBC transfuzijos, (2) buvo atliekamos RBC transfuzijos per paskutines 60 dienų, (3) buvo skiriamas eritropoetinas per 28 dienų nuo įtraukimo, (4) buvo nustatytas aktyvus hepatitas A, B ar C arba kuriems nustatytas žmogaus

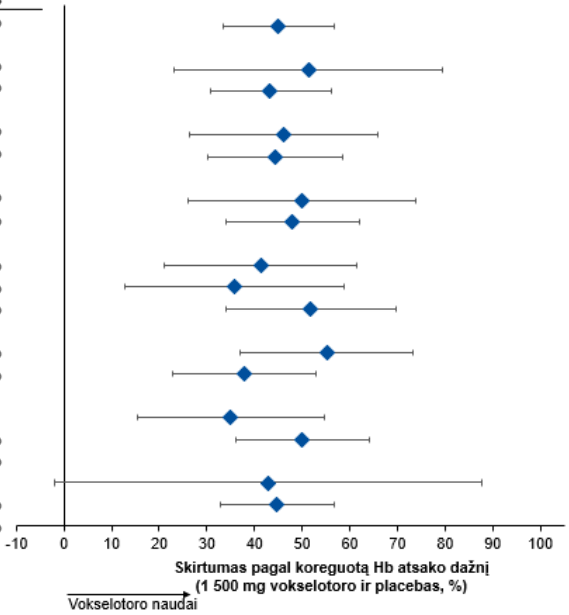
imunodeficito virusas (ŽIV), (5) buvo sunkus inkstų nepakankamumas, (6) buvo nustatyta nekontroliuojama kepenų liga, (7) kurios buvo nėščios arba (8) žindė kūdikį.

Septyniasdešimt penkiems procentams pacientų buvo HbSS genotipas, 15 % buvo HbS/β^0 talasemija, 4 % HbS/β^+ talasemija, 3 % HbSC ir 3 % – kiti pjautuvinių ląstelių variantai. Dauguma buvo gydomi hidroksikarbamidu (65 %). Amžiaus mediana buvo 24 metai (intervalas: 12-64 metai); 46 (17 %) pacientai buvo nuo 12 iki < 18 metų. Pradinio Hb mediana buvo 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9-10,8 g/dl [3,66-6,70 mmol/l]). Šimtui penkiolikai (42 %) pacientų nustatytas 1 VOK reiškinys, 159 (58 %) nustatyta 2-10 reiškinių per 12 mėnesių iki įtraukimo. 75 iš 274 pacientų (27,4 %) anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrime. Pagrindinės nutraukto dalyvavimo tyrime priežastys buvo sutikimo atšaukimas (10,2 %) ir nepageidaujami reiškiniai (8,4 %).

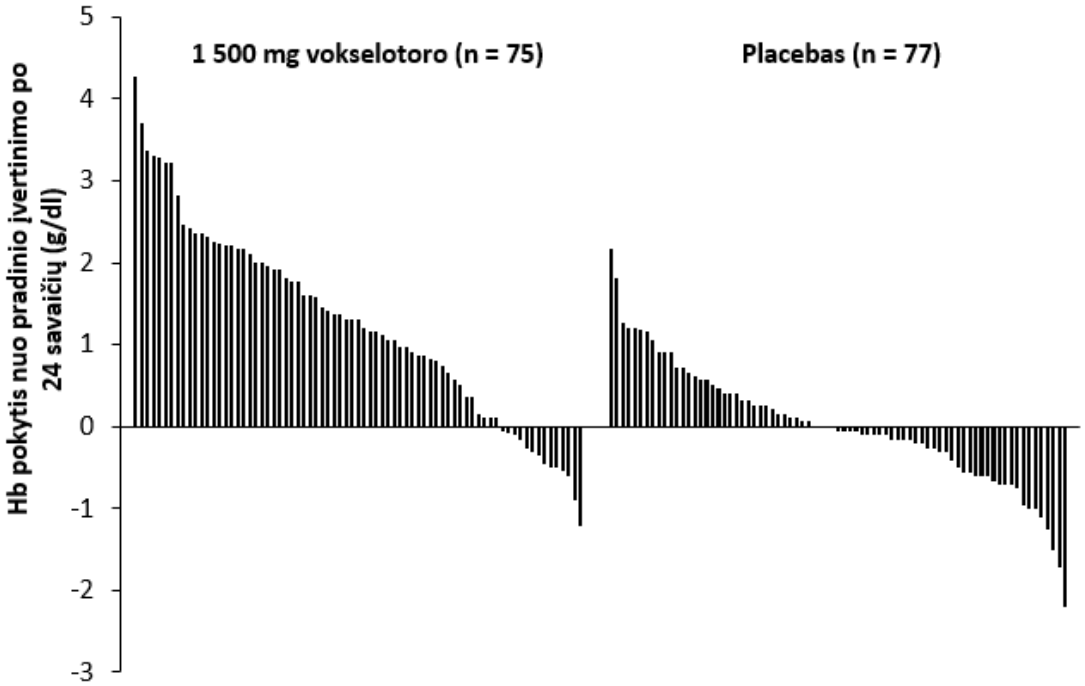
Veiksmingumas buvo paremtas šia pirmine vertinamąja baigtimi: Hb atsako dažnis apibrėžiamas kaip Hb padidėjimas > 1 g/dl (0,62 mmol/l) nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės pacientams, gydomiems 1 500 mg vokselotoro, palyginti su placebu. Atsako dažnis 1 500 mg vokselotoro grupėje buvo 51,1 % (46 iš 90), palyginti su 6,5 % (6 iš 92) placebo grupėje (p < 0,001). Ribas viršijančių duomenų skirtinguose pogrupiuose nenustatyta (1 pav.). Hb padidėjimas nustatytas nuo 2 savaitės pradžios, ir jis išliko iki 72 savaitės. Atskirų pacientų, kurie užbaigė 24 savaičių gydymą 1 500 mg vokselotoro arba placebu, Hb pokyčio nuo pradinio įvertinimo pasiskirstymas pavaizduotas 2 pav.

1 pav. Hemoglobino atsakas po 24 savaičių pagal pacientų pogrupį (1 500 mg vokselotoro, palyginti su placebu) (ketintų gydyti pacientų [angl. *intent-to-treat*, ITT] populiacija)

	Placebas		1 500 mg vokselotoro	
	N	Atsako dažnis	N	Atsako dažnis
ITT	92	6,5 %	90	51,1 %
Amžius				
Nuo 12 iki < 18 metų	17	5,9 %	14	57,1 %
Nuo 18 iki 65 metų	75	6,7 %	76	50,0 %
Lytis				
Vyr.	42	9,5 %	32	56,3 %
Mot.	50	4,0 %	58	48,3 %
Rasė				
Arabai arba Artimieji Rytai	20	5,0 %	20	55,0 %
Juodaodžiai	63	4,8 %	59	52,5 %
Geografinis regionas				
Šiaurės Amerika	35	11,4 %	34	52,9 %
Europa	18	0 %	19	36,8 %
Kitas	39	5,1 %	37	56,8 %
Buvusios VOK (per paskutinius 12 mėnesių)				
1 epizodas	39	5,1 %	35	60,0 %
≥ 2 epizodai	53	7,5 %	55	45,5 %
HU vartojimas pradinio įvertinimo metu				
Ne	34	8,8 %	32	43,8 %
Taip	58	5,2 %	58	55,2 %
Hb pradinio įvertinimo metu				
< 7 g/dl (< 4,3 mmol/l)	7	14,3 %	7	57,1 %
≥ 7 g/dl (≥ 4,3 mmol/l)	85	5,9 %	83	50,6 %



2 pav. Atskirų tiriamųjų hemoglobino pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo pacientams, kurie užbaigė 24 savaičių gydymą[a,b]



a. Maždaug 83 % visų atsitiktinai atrinktų pacientų užbaigė 24 savaičių gydymą.
b. Pagal Tarptautinę vienetų sistemą (SI) nuo -3 iki 5 g/dl Hb intervalas Y ašyje yra lygus nuo -1,86 mmol/l iki 3,10 mmol/l pagal konvertavimo faktorių 0,6206.

Papildomas veiksmingumo vertinimas apėmė Hb pokytį ir procentinio netiesioginio bilirubino bei procentinio retikuliocitų kiekio pokytį per 24 savaites ir 72 savaites nuo pradinio įvertinimo (2 lentelė).

2 lentelė. Koreguotasis vidutinis (SP) hemoglobino ir klinikinių hemolizės rodiklių pokytis per 24 savaites ir 72 savaites nuo pradinio įvertinimo (ITT populiacija)

	24 savaitė		**72 savaitė**	
	Oxbryta 1 500 mg QD (N = 90)	**Placebas (N = 92)**	**Oxbryta 1 500 mg QD (N = 90)**	**Placebas (N = 92)**
Hemoglobinas g/dl mmol/l	1,13 (0,13) 0,70 (0,08)	-0,10 (0,13) -0,06 (0,08)	1,02 (0,15) 0,63 (0,09)	0,02 (0,15) 0,01 (0,09)
P vertė	< 0,001		< 0,001	
Netiesioginis bilirubinas, %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Procentinis retikuliocitų kiekis, %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SP = standartinė paklaida

Gydymo metu pasireiškusių VOK bendras skaičius ir atvejų dažnis (AD) per metus nurodytas toliau: 219 reiškinių su 2,4 reiškinio per metus koreguotuoju AD 1 500 mg vokselotoro grupėje ir

293 reiškiniai su 2,8 reiškinio per metus koreguotuoju AD placebo grupėje. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta, tačiau tyrimas nebuvo skirtas skirtumui aptikti.

Pagrindinio tyrimo metu pradinio įvertinimo metu nustatytos kojų opos: 4 atvejai 1 500 mg vokselotoro grupėje ir 3 atvejai placebo grupėje. Vokselotoro grupėje visiems 4 pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo kojų opų, po gydymo būklė pagerėjo (3 pacientams šis reiškinys per 72 savaites praėjo, 1 pacientui pradinio įvertinimo metu buvęs vidutinio sunkumo reiškinys susilpnėjo iki lengvo). Vienam pacientui gydymo metu atsirado naujų kojų opų. Placebo grupėje, priešingai, tik 1 iš 3 pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo kojų opų, būklė pagerėjo, o 5 pacientams atsirado naujų kojų opų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti vokselotoro tyrimų su vaikų nuo gimimo iki < 6 mėnesių amžiaus populiacija duomenis PPLL sukeltos hemolizinės anemijos gydymui. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti vokselotoro tyrimų su vaikų nuo 6 mėnesių iki < 12 metų amžiaus populiacija duomenis PPLL sukeltos hemolizinės anemijos gydymui, taip pat papildomus jaunesnių nei 18 metų vaikų populiacijos tyrimų duomenis. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Tyrimas GBT440 007
Tyrimas GBT440 007 yra vykdomas 2 fazės, daugiacentris, atvirasis vienkartinės ir daugkartinių dozių tyrimas, kurio paskirtis – įvertinti vokselotoro saugumą, toleravimą, FK ir veiksmingumą PPLL sergantiems vaikams. Čia pateikiami užbaigtos daugkartinių dozių tyrimo dalies, kurioje dalyvavo PPLL sergantys pacientai nuo 12 iki < 18 metų (HbSS arba HbS/β^0 talasemija), kuriems 24 savaites buvo skiriama 900 mg arba 1 500 mg vokselotoro, veiksmingumo ir saugumo duomenys.

Iš viso 25 pacientams buvo skiriama 900 mg vokselotoro ir 15 pacientų buvo skiriama 1 500 mg vokselotoro. Amžiaus mediana 1 500 mg vokselotoro grupėje buvo 14 metų (intervalas: 12-17 metų), 33 % buvo vyriškos lyties ir 73 % buvo juodaodžiai. Dauguma pacientų 1 500 mg grupėje turėjo HbSS genotipą (80 %), visi pacientai pradinio įvertinimo metu vartojo hidroksikarbamidą. Trisdešimt trims procentams (33 %) pacientų per 12 mėnesių iki atsitiktinės atrankos VOK nepasireiškė, 33 % per 12 mėnesių iki atsitiktinės atrankos pasireiškė 1 arba 2 VOK. Pradinio Hb mediana buvo 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Aštuoniasdešimt aštuoni procentai (88,0 %) pacientų 900 mg vokselotoro grupėje ir 80,0 % pacientų 1 500 mg vokselotoro grupėje užbaigė 24 savaičių gydymą. Vienam pacientui 1 500 mg vokselotoro grupėje gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamos reakcijos (1 laipsnio viduriavimo).

Tarp veiksmingumo vertinimų buvo klinikiniai anemijos (Hb) ir hemolizės (procentinio retikuliocitų kiekio ir netiesioginio bilirubino) rodikliai. Panašiai kaip rodo ir 3 fazės vokselotoro tyrimo rezultatai, Hb pagerėjimas pastebėtas jau po 2 savaičių, jis išliko 24 savaites: Hb pokyčio per 20/24 savaites nuo pradinio įvertinimo mediana vidutiniškai buvo 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) 1 500 mg grupėje, procentinis retikuliocitų kiekis per 24 savaites sumažėjo -17,4 % (-35,6, -36,5), o netiesioginio bilirubino kiekis sumažėjo -42,8% (-50,5, -15,4) 1 500 mg vokselotoro grupėje. Saugumo savybės atitiko nustatytąsias 3 fazės tyrimo metu.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną pavartoto vokselotoro plazmos ir viso kraujo T_{max} rodmens mediana yra 2 valandos. Vidutinė didžiausia koncentracija visame kraujyje ir RBC pastebima praėjus 6-18 valandų po dozės išgėrimo. Vartojant 100-2 800 mg dozes, FK yra tiesinė. Nuostovioji koncentracija po kartotinio vartojimo pasiekiama per 8 dienas, vokselotoro ekspozicija plazmoje ir visame kraujyje (3 lentelė)

atitinka kaupimąsi, numatomą remiantis vienkartinės dozės duomenimis PPLL sergantiems pacientams.

3 lentelė. Vokselotoro ekspozicijos plazmoje ir visame kraujyje farmakokinetikos parametrai (PPLL sergantys tiriamieji)

FK parametras	**1 500 mg vokselotoro geometrinis vidurkis (%VK)**
Plazmos FK	
AUC_{0-24h} (mikrogramų·val./ml)	278 (28,4)
C_{max} (mikrogramų/ml)	14 (24,5)
Pusinis eliminacijos laikas (val.)	38,7 (30,2)
Viso kraujo FK	
AUC_{0-24h} (mikrogramų·val./ml)	3 830 (33,5)
C_{max} (mikrogramų/ml)	180 (31)

Maisto poveikis
Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 900 mg Oxbryta dozę kartu su riebiu maistu, atitinkamai 45 % ir 42 % padidėjo viso kraujo C_{max} ir AUC, palyginti su vartojimu nevalgius.

Klinikinių tyrimų metu PPLL sergantys tiriamieji vartojo vokselotorą nesilaikydami nurodymų dėl valgymo ir jų vokselotoro ekspozicija visame kraujyje buvo panaši į PPLL sergančių tiriamųjų, kurie vartojo vokselotorą per naktį nevalgę. Visų parametrų skirtumas sudaro mažiau nei 20 % ir nėra laikomas kliniškai reikšmingu. Todėl vokselotorą galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Vokselotoras absorbuojamas į plazmą ir tada vėl paskirstomas, daugiausiai RBC, dėl jo preferencinio jungimosi prie Hb. Tariamasis vokselotoro pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje ir periferinėje terpėje PPLL sergančių pacientų plazmoje yra atitinkamai 333 l ir 72,3 l. Jungimasis su baltymais yra 99,8 % *in vitro*. PPLL sergančių pacientų organizme vaistinio preparato kiekio visame kraujyje ir plazmoje santykis yra maždaug 15:1.

Vokselotoro farmakokinetika sveikiems tiriamiesiems skiriasi nuo PPLL sergančių pacientų dėl pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje skirtumų (santykis 32:1). Pasiskirstymo tūris sveikiems tiriamiesiems yra maždaug 754 l.

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* tyrimai rodo, kad vokselotoras plačiai metabolizuojamas veikiant I fazei (oksidacijai ir redukcijai), II fazei (gliukuronidinimui) ir I bei II fazių jungtiniam metabolizmui. Vokselotoro oksidaciją daugiausiai sąlygoja CYP3A4, šiek tiek prisidedant CYP2C19, CYP2B6 ir CYP2C9. Vokselotoro sulfataciją daugiausiai sąlygoja SULT1B1 ir SULT1C4, tiesioginį vokselotoro gliukuronidinimą sąlygoja UGT1A1 ir UGT1A9. Pagrindinis metabolitas plazmoje susidaro po O-dealkilinimo-sulfatacijos ir sudaro 16,8 % su vokselotoru susijusios medžiagos plazmoje. Kiti penki metabolitai sudarė iš viso 23 % su vokselotoru susijusios medžiagos plazmoje, kiekvienas iš jų prisidėjo iki 9 %. Visi kiti metabolitai sudarė mažiau nei 5 %.

Eliminacija

Pagrindinis vokselotoro eliminacijos kelias yra metabolizmas su tolesniu metabolitų išskyrimu į šlapimą ir išmatas. Nepakitusio vokselotoro išskyrimas yra mažas (< 1 % dozės šlapime). Galutinio vokselotoro pusinio eliminacijos laiko geometrinis vidurkis (% VK) PPLL sergantiems pacientams yra 38,7 val. (30,2 %), koncentracijos plazmoje ir visame kraujyje mažėja lygiagrečiai. Apskaičiuotas išgerto vokselotoro tariamasis klirensas plazmoje PPLL sergantiems pacientams buvo 6,1 l/val.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas
PPLL nesergantiems tiriamiesiems ir PPLL sergantiems pacientams inkstų funkcija kliniškai reikšmingo poveikio vokselotoro ekskrecijai neturėjo. Pavartojus vienkartinę 900 mg vokselotoro dozę, ekspozicija visame kraujyje tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR < 30 ml/min./1,73 m^2), buvo 25 % mažesnė, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais. Neprisijungusio vaistinio preparato koncentracija plazmoje buvo panaši. PPLL sergantiems pacientams pastebėta didesnės vokselotoro ekspozicijos tendencija esant mažesniam cistatino C kiekiui. Didesnis cistatino C kiekis, paprastai nustatomas esant inkstų funkcijos sutrikimui, nebuvo susijęs su didesne vokselotoro ekspozicija.

Pacientams, kuriems nustatyta dializės reikalaujanti GSIL, vokselotoro poveikis nevertintas.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas
Plazmoje C_{max} buvo 1,2 karto didesnė tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), 1,5 karto didesnė tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B), ir 1,4 karto didesnė tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C), o AUC_{inf} buvo 1,1 karto didesnis tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, 1,2 karto didesnis tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir 1,9 karto didesnis tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Ekspozicijos padidėjimas visame kraujyje buvo panašus kaip plazmoje. Tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia, tačiau rekomenduojama sumažinti vokselotoro 1 000 mg paros dozę tiriamiesiems, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Tikėtina, kad pakoregavus dozę C_{max} plazmoje ir visame kraujyje vertės pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bus panašus kaip pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali, gydomiems rekomenduojama 1 500 mg paros doze. Tikėtina, kad pakoregavus dozę AUC plazmoje ir visame kraujyje bus ~25 % didesnis tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali, gydomiems rekomenduojama 1 500 mg paros doze.

Lyties, rasės ir kūno svorio poveikis
Kliniškai reikšmingų vokselotoro farmakokinetikos skirtumų pagal lytį, rasę ir kūno svorį (28-135 kg) nenustatyta.

Amžiaus poveikis
Kliniškai reikšmingų vokselotoro farmakokinetikos skirtumų pagal amžių (12-59 metų) nenustatyta.

Hematokrito poveikis
Didėjant hematokritui, didėja vokselotoro pasiskirstymas kraujyje ir plazmoje. Hematokritui padidėjus nuo 30,5 % PPLL sergantiems pacientams (mediana vartojant 1 500 mg per parą) iki didžiausios hematokrito vertės, nustatytos vartojant 1 500 mg per parą (35,1 %), vokselotoro pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis padidėjo nuo 14,8 iki 16,4 (padidėjo 11 %).

Pacientai, turintys HbSC genotipą
Vokselotoro nuostoviosios koncentracijos AUC ir C_{max} visame kraujyje buvo 50 % ir 45 % didesni pacientams, turintiems HbSC genotipą (n = 11), palyginti su pacientais, turinčiais HbSS genotipą (n = 220), vokselotoro nuostoviosios koncentracijos AUC ir C_{max} plazmoje buvo 23 % ir 15 % didesni pacientams, turintiems HbSC genotipą, palyginti su pacientais, turinčiais HbSS genotipą.

Vaistų sąveika in vitro
CYP fermentai: *in vitro* vokselotoras yra CYP2B6 inhibitorius ir induktorius bei CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 inhibitorius. Klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma (žr. 4.5 skyrių).

UGT fermentai: in vitro duomenys rodo, kad esant didžiausiai sisteminei koncentracijai, vokselotoras nėra UGT1A1, UGT1A9 ir UGT2B7 inhibitorius. Dėl tirpumo pakitimų, esant mažesnei už didžiausią

koncentraciją žarnyne, UGT1A1 ištirti nebuvo galima. Esant iki 100 mikromolių koncentracijai (didžiausiai tirtai koncentracijai), UGT1A1 slopinimo nenustatyta.

Nešiklių sąlygojama sąveika: vokselotoras nėra P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K arba BSEP inhibitorius. Vokselotoras veikia kaip OATP1B1, OAT3 ir MATE1 nešiklių inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Vokselotoras nėra P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K arba BSEP substratas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toliau nurodytos klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės:

Kartotinių dozių toksiškumas

Pagrindinis reiškinys, susijęs su kartotinių vokselotoro dozių davimu, buvo kompensacinė eritropoezė, pasireiškusi kaip padidėjusi raudonųjų kraujo ląstelių masė (↑ RBC, HCT, Hb, RET), mikroskopiškai koreliuojanti su hiperląsteliniais kaulų čiulpais ir raudonąja blužnies pulpa bei padidėjusiu blužnies svoriu žiurkėms, pelėms ir krabaėdėms makakoms (*cynomolgus* beždžionėms). Beždžionėms ankstyvos šio poveikio stadijos nustatytos duodant dozes, panašias į klinikinę ekspoziciją (ekspozicijos koeficientas ~0,6, remiantis C_{max} plazmoje vertėmis). Vokselotoras taip pat sukėlė VT netoleravimą, kurį galėjo sąlygoti vietinis dirginimas. Tarp kitų reiškinių, kuriuos gali sukelti vokselotoras, yra CYP kepenų fermentų indukcija pelėms ir žiurkėms, pakitęs nuo T ląstelių priklausomas antigenų atsakas graužikams ir beždžionėms bei pailgėję koreguotieji QT (QTc) intervalai beždžionėms. Po imunizacijos sraigės limfos hemocianinu (angl. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH), vokselotoras reikšmingai sumažino IgG (žiurkėms, beždžionėms) ir IgM (beždžionėms) titrus, sąlygojo uždelstą didžiausią imuninio atsako padidėjimą (beždžionėms) ir santykinio limfocitų pasiskirstymo pokyčius (žiurkėms). Šis poveikis nustatytas esant numatomos klinikinės ekspozicijos koeficientui ~0,6 beždžionėms ir ~4,0 žiurkėms, remiantis C_{max} plazmoje verte. Gydymas vokselotoru esant numatomos klinikinės ekspozicijos koeficientui ~2,5 sąlygojo QT ir QTc intervalų pailgėjimą beždžionėms.

Reprodukcija ir vystymasis

Žiurkių gydymas vokselotoru esant numatomos klinikinės ekspozicijos koeficientui ~4 sąlygojo sumažėjusį spermos judrumą ir padidėjusį nenormalios spermos procentą, taip pat padidėjusį sėklidžių bei prostatos svorį ir sumažėjusį sėklinių pūslelių svorį. Tačiau šis poveikis neturėjo įtakos reprodukcijai. Vokselotoras nebuvo teratogeniškas žiurkėms ir triušiams esant ekspozicijai, kuri sukelia toksinį poveikį vaikingoms patelėms (ekspozicijos koeficientas 2,8 žiurkėms ir 0,3 triušiams, remiantis AUC kraujyje). Vokselotoras išsiskiria į žindančių žiurkių pieną. Ekspozicija piene buvo iki 0,4 karto didesnė už ekspoziciją veislinių patelių plazmoje, tai sąlygojo atitinkamą ekspoziciją jauniklių plazmoje. Atliekant toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą, nepageidaujamas poveikis palikuoniams, pasireiškęs kaip sumažėjęs jauniklių gyvybingumo indeksas ir nuolat mažesnis jauniklių svoris, nustatytas esant numatomos ekspozicijos žmogui prognozuojamam koeficientui ~2,6.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimas parodė, kad veksolotoras nėra bioakumuliacinis ir toksiškas aplinkai, tačiau jis gali būti kauptis nuosėdose (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletę dengianti plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Poletilenglikolis (E1521)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu, padengtu indukcija aktyvintu aliuminio folijos sluoksniu. Buteliuke taip pat yra silikagelio sausiklis ir susukto poliesterio pluoštas.

Pakuotėje yra 90 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šis vaistinis preparatas gali išlikti patvarus aplinkoje (žr. 5.3 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1622/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. vasario 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Arba

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Oxbryta 500 mg plėvele dengtos tabletės
vokselotoras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg vokselotoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1622/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Oxbryta 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Oxbryta 500 mg plėvele dengtos tabletės
vokselotoras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg vokselotoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
Nepraryti sausiklio.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1622/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi nurodytasant dėžutės.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Oxbryta 500 mg plėvele dengtos tabletės
vokselotoras

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Oxbryta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Oxbryta
3. Kaip vartoti Oxbryta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Oxbryta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Oxbryta ir kam jis vartojamas

Kas yra Oxbryta ir kaip jis veikia

Oxbryta sudėtyje yra veikliosios medžiagos veksolotoro. Vokselotoras veikia raudonosiose kraujo ląstelėse esantį baltymą, vadinamą hemoglobinu, padėdamas jam pasisavinti deguonį, kurį raudonosios kraujo ląstelės gali išnešioti po visą organizmą.

Pacientai, sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga, turi pakitusios formos hemoglobiną, vadinamą pjautuvo formos hemoglobinu, kuris skiriasi nuo normalaus hemoglobino. Kai pjautuvo formos hemoglobinas perneša deguonį į audinius, jis sulimpa ir sudaro ilgas lazdeles bei priverčia raudonąsias kraujo ląsteles pakeisti savo formą į pusmėnulio formą, taip ląstelės tampa nelanksčios ir pjautuvo formos. Pjautuvo pavidalo raudonosios kraujo ląstelės negali pernešti deguonies taip kaip sveikos raudonosios kraujo ląstelės, taip pat jos greičiau suyra, todėl raudonųjų kraujo ląstelių kiekis sumažėja (hemolizinė anemija). Gerindamas pakitusio hemoglobino jungimąsi prie deguonies, Oxbryta gerina raudonųjų kraujo ląstelių veikimą ir ilgina jų gyvavimo trukmę.

Kam Oxbryta vartojamas

Oxbryta, vienas arba kartu su hidroksikarbamidu (dar vadinamu hidroksiurėja), vartojamas **hemolizinei anemijai** gydyti suaugusiesiems ir vaikams nuo 12 metų, sergantiems **pjautuvo pavidalo ląstelių liga**.

2. Kas žinotina prieš vartojant Oxbryta

Oxbryta vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija vokselotorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Oxbryta, jeigu Jums yra:
- sunkių inkstų funkcijos sutrikimų;
- sunkių kepenų funkcijos sutrikimų. Gydytojui gali reikėti koreguoti Oxbryta dozę.

Jeigu pasireiškė alerginių reakcijų simptomų, nustokite vartoti Oxbryta ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba skubios medicininės pagalbos. Gali pasireikšti tokie simptomai: išbėrimas, įskaitant dilgėlinį išbėrimą (dilgėlinę), dusulys ir veido tinimas.

Pranešta apie su gydymu Oxbryta susijusią sunkią nepageidaujamą odos reakciją, pvz., reakciją į vaistą, pasireiškiančią eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS* sindromas). Nutraukite Oxbryta vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kokių simptomų, susijusių su šia sunkia odos reakcija (ji aprašyta 4 skyriuje).

Jeigu Jums atliekamas kraujo perpylimas, pasakykite gydytojui, nes vartojant šį vaistą gali būti sunku interpretuoti tam tikrų kraujo tyrimų rezultatus.

Vaikai iki 12 metų

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti vaikams iki 12 metų, nes nepakanka duomenų apie vaisto poveikį šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Oxbryta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Kai kurie vaistai gali turėti įtakos Oxbryta veikimui arba gali padidinti šalutinio poveikio tikimybę. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate šiuos vaistus:
- rifampiciną (vartojamą bakterinėms infekcijoms gydyti);
- fenobarbitalį, karbamazepiną, fenitoiną (vartojamus epilepsijai ir kitoms ligoms gydyti);
- sirolimuzą, takrolimuzą (vartojamus organo atmetimui po transplantacijos išvengti);
- jonažolių preparatą (augalinį vaistą, skirtą depresijai gydyti);
- alfentanilį (nuskausminamąjį, skiriamą operacijos su anestetikais metu).

Jeigu Jums atliekama medicininė procedūra arba operacija, pasakykite gydytojui, kad vartojate Oxbryta.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

- **Nėštumas**
  Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar turite nustoti vartoti Oxbryta nėštumo metu.

- **Žindymo laikotarpis**
  Kol vartojate Oxbryta, kūdikio nežindykite, nes nežinoma, ar vokselotoras patenka į pieną ir ar gali pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Oxbryta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Oxbryta sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato trijų tablečių dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Oxbryta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir vaikams nuo 12 metų:
Trys 500 mg tabletės, vartojamos per burną kartą per parą.

Tabletę nurykite visą (nesmulkintą), užgerdami viena stikline vandens, valgio metu arba nevalgius. Dėl nemalonaus skonio tablečių negalima dalyti, traiškyti arba kramtyti.

Ką daryti pavartojus per didelę Oxbryta dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Oxbryta

Toliau kitą dieną vartokite kitą dozę pagal įprastą grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Oxbryta

Negalima nustoti vartoti šio vaisto nepasitarus su gydytoju. Svarbu vartoti Oxbryta kasdien.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė toliau nurodytas šalutinis poveikis, **nustokite vartoti Oxbryta ir nedelsdami informuokite gydytoją arba kreipkitės skubios medicininės pagalbos**.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- **alerginės reakcijos**

Gali pasireikšti tokie simptomai: išbėrimas, įskaitant dilgėlinį išbėrimą (dilgėlinę), dusulys ir veido tinimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
- plačiai paplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (*DRESS* sindromas ar padidėjusio jautrumo vaistui sindromas)
- vokų, veido ir lūpų patinimas (angioneurozinė edema)

Kito galimo šalutinio poveikio dažnis nurodytas toliau.
Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- galvos skausmas

- viduriavimas
- pilvo skausmas
- pykinimas
- išbėrimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- niežulys

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Oxbryta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Oxbryta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vokselotoras. Vienoje tabletėje yra 500 mg vokselotoro.
- Pagalbinės medžiagos yra
  - mikrokristalinė celiuliozė (E460)
  - kroskarmeliozės natrio druska (E468)
  - natrio laurilsulfatas (E487)
  - koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)
  - magnio stearatas (E470b)
  - polivinilo alkoholis (E1203)
  - titano dioksidas (E171)
  - poletilenglikolis (E1521)
  - talkas (E553b)
  - geltonasis geležies oksidas (E 172)

Oxbryta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Gelsvos ar geltonos, ovalo formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GBT 500“. Tabletės matmenys: maždaug 18 mm × 10 mm.

Oxbryta supakuotas plastikiniame buteliuke, uždengtame vaikų sunkiai atidaromu dangteliu. Kiekviename buteliuke yra 90 plėvele dengtų tablečių. Buteliuke taip pat yra poliesterio pluoštas ir silikagelio sausiklis, kad vaistas išliktų sausas. Buteliukas tiekiamas dėžutėje.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Arba

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą vokselotoro periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į turimus klinikinių tyrimų ir spontaninių pranešimų duomenis apie riziką, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų laikinį ryšį, nepageidaujamo poveikio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) nepageidaujamo poveikio atsinaujinimą vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis ryšys tarp vokselotoro vartojimo ir *niežulio* pasireiškimo, o taip pat tarp vokselotoro vartojimo ir *angioneurozinės edemos* (įskaitant lūpų patinimą, akių vokų patinimą, veido edemą ir periorbitalinį patinimą) pasireiškimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra vokselotoro, informaciniai dokumentai.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl vokselotoro, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra vokselotoro, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.