

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Oxbryta 500 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' voxelotor.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola safra ċara għal safra, ta' forma ovali, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'daqs ta' madwar 18 mm × 10 mm, imnaqqxa b'"GBT 500" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Oxbryta huwa indikat għat-trattament ta' anemija emolitika minħabba l-marda taċ-ċelluli tad-demmm forma ta' mingel (SCD, sickle cell disease) f'pazjenti adulti u pedjatriċi ta' 12-il sena u akbar bħala monoterapija jew flimkien ma' hydroxycarbamide.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' SCD.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Oxbryta hija 1,500 mg (tliet pilloli ta' 500 mg miksija b'rita) meħuda mill-ħalq darba kuljum.

Jekk tinqabeż doża, it-trattament għandu jitkompli l-għada tad-doża li ma tteħditx.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża rakkomandata ta' Oxbryta f'pazjenti b'età bejn 12-il sena sa < 18-il sena hija l-istess bħal dik tal-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Oxbryta f'pazjenti pedjatriċi taħt it-12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif sa sever. Oxbryta ma ġiex evalwat f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD, end stage renal disease) li jeħtieġu d-dijaliżi (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Oxbryta f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat. Id-doża rakkomandata ta' voxelotor f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh C) hija 1,000 mg (żewġ pilloli ta' 500 mg miksija b'rita) meħuda darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita Oxbryta għandhom jinbelghu sħaħ bl-ilma. Oxbryta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jintmagħdu minhabba t-toġhma ħażina.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1. (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji ġew osservati f' $< 1\%$ tal-pazjenti ttrattati b'voxelotor fi studji kliniċi. Manifestazzjonijiet kliniċi jistgħu jinkludu raxx ġeneralizzat, urtikarja, qtugħ hafif tan-nifs, nefha hafifa tal-wieċ, u eosinofilja (ara sezzjoni 4.8).

Jekk isehhu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, voxelotor għandu jitwaqqaf u għandha tingħata terapija medika xierqa. Voxelotor m'għandux jerga' jinbeda f'pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi b'użu preċedenti.

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda severi (SCARs), *severe cutaneous adverse reactions*

Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), magħrufa wkoll bħala sensittività eċċessiva f'diversi organi, li tista' tkun ta' periklu għall-hajja jew fatali, ġiet irrappurtata b'rabta ma' Oxbryta (ara sezzjoni 4.8).

Waqt l-għoti tar-riċetta, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jitfaċċaw sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, Oxbryta għandu jitwaqqaf immedjatament u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv. Jekk il-pazjent ikun żviluppa reazzjoni serja bħal DRESS bl-użu ta' Oxbryta, it-trattament b'Oxbryta m'għandu fl-ebda hin jerga' jinbeda f'dan il-pazjent.

Interferenza mat-testijiet tal-laboratorju

L-għoti ta' Oxbryta jista' jinterferixxi mal-kejl tas-sottotipi tal-emoglobina (Hb) (HbA, HbS, u HbF) permezz ta' kromatografija likwida ta' prestazzjoni għolja (HPLC, high-performance liquid chromatography). Jekk tkun meħtieġa kwantifikazzjoni preċiża tal-ispeċi tal-Hb, il-kromatografija għandha titwettag meta l-pazjent ma jkunx irċieva terapija b'Oxbryta preċiżament fl-10 ijiem ta' qabel.

Indeboliment renali

Ma kienet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' voxelotor f'individwi li ma kellhomx SCD li kellhom indeboliment renali hafif għal sever (ara sezzjoni 5.2). Mhu rakkomandat lebda aġġustament fid-doża. Is-sigurtà ta' voxelotor ma gietx evalwata f'pazjenti b'SCD li kellhom ESRD u li kienu jeħtieġu d-dijalizi.

Indeboliment epatiku

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà ta' voxelotor f'pazjenti b'SCD bi gradi differenti ta' indeboliment epatiku. Abbażi ta' *data* farmakokinetika f'individwi mingħajr SCD, indeboliment epatiku sever iżid l-esponimenti ta' voxelotor (ara sezzjoni 5.2). Id-doża ta' voxelotor f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh C) għandha tiġi aġġustata (ara sezzjoni 4.2).

Użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 ma' Oxbryta għandu jiġi evitat minħabba r-riskju ta' tnaqqis fl-effikaċja ta' voxelotor (ara sezzjoni 4.5).

Ġenotipi ta' SCD

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (90.5%) fl-istudju kruċjali ta' Fażi 3 kellhom il-ġenotip HbSS (75.2%) jew HbS/β⁰-thalassemia (15.3%) tal-marda SCD. Għalhekk, id-*data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja fuq ġenotipi oħra ta' SCD hija limitata.

Anzjani

L-istudji kliniċi ta' voxelotor ma kinux jinkludu pazjenti ta' età ta' > 65 sena.

Terapija kombinata ma' hydroxycarbamide

Meta Oxbryta jingħata flimkien ma' hydroxycarbamide, għandha tiġi kkonsultata l-informazzjoni dwar l-għoti ta' hydroxycarbamide.

Effetti immunosoppressivi

Voxelotor naqqas ir-rispons immuni umorali għall-antiġeni kemm fil-firien kif ukoll fix-xadini. Ma tistax tiġi eskluża r-rilevanza klinika f'pazjenti diġà immunokompromessi jew f'pazjenti ttrattati b'mediċini immunosoppressivi.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 1,500 mg (doża ta' kuljum), jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq voxelotor

Indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 jista' jnaqqas l-esponimenti ta' voxelotor u jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja.

L-għoti flimkien ta' voxelotor ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (jiġifieri, rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, u estratt ta' St John's wort) għandu jiġi evitat.

Interazzjonijiet oħra studjati

Itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4), omeprazole (aġent li jnaqqas l-aċidu), u hydroxycarbamide ma kellihom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' voxelotor.

L-effett ta' voxelotor fuq prodotti mediċinali oħra

Substrati ta' CYP3A4

Voxelotor zied l-esponiment sistemiku ta' midazolam (substrat sensitiv għal CYP3A4). Iż-zieda osservata fl-esponiment tas-substrat ta' CYP3A4 midazolam kienet ta' 1.6 darbiet f'individwi f'saħħithom b'doża sottoterapewtika ta' voxelotor (valuri osservati għal voxelotor kienu C_{max} ta' 7.0 - 8.0 mikrogramma/mL u AUC ta' 126.3 - 148.9 mikrogramma-siegħa/mL). L-effett fil-livell tad-doża shiħa ta' voxelotor huwa mistenni li jkun akbar. L-għoti flimkien ta' voxelotor ma' substrati sensitivi għal CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq (jigifieri, alfentanil, sirolimus, u tacrolimus) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, ikkunsidra t-tnaqqis fid-doża tas-substrat(i) sensitiv(i) għal CYP3A4.

Substrati ta' CYP2B6

Studji *in vitro* indikaw li voxelotor jaġixxi bħala inibitur u induttur ta' CYP2B6 (ara sezzjoni 5.2). Attwalment, ir-rilevanza klinika mhix magħrufa, u hija rakkomandata l-kawtela meta voxelotor jingħata flimkien ma' substrati sensitivi għal CYP2B6 bħal bupropion u efavirenz.

Substrati ta' CYP2C8, CYP2C9, u CYP2C19

Voxelotor huwa inibitur *in vitro* ta' CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19 f'konċentrazzjonijiet sistemiċi massimi. Ma kien hemm l-ebda bidla osservata fl-esponimenti ta' S-warfarin (substrat ta' CYP2C9) u omeprazole (substrat ta' CYP2C19) f'voluntiera f'saħħithom b'doża ta' voxelotor sottoterapewtika (valuri osservati għal voxelotor kienu C_{max} ta' 7.0 - 8.0 mikrogramma/mL u AUC ta' 126.3 - 148.9 mikrogramma-siegħa/mL). L-effett fil-livell tad-doża shiħa ta' voxelotor mhux magħruf attwalment. Hija rakkomandata kawtela meta voxelotor jingħata flimkien ma' substrati sensitivi tal-enzimi CYP.

Interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali medjati minn trasportatur

Studji *in vitro* indikaw li voxelotor jista' jaġixxi bħala inibitur tat-trasportaturi OATP1B1, OAT3 u MATE1 (ara sezzjoni 5.2.). Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta voxelotor jingħata flimkien ma' substrati sensitivi ta' dawn it-trasportaturi, speċjalment għal dawk is-substrati b'indici terapewtiku dejjaq.

L-użu konkomitanti ta' voxelotor ma' digoxin (substrat ta' P-gp) ma biddilx lil digoxin sa punt klinikament rilevanti. Voxelotor mhuwiex inibitur tal-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP, bile salt export pump). Mhux magħruf jekk voxelotor jaffettwax l-assorbiment orali tas-substrati tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein).

Kontraċettivi orali u aġenti sterojdi oħra

Ma sarux studji speċifiċi dwar l-interazzjoni ma' kontraċettivi orali. Madankollu, abbażi tar-riżultati ta' studji *in vitro* mhux mistenni li voxelotor ikollu impatt negattiv fuq l-effikaċja kontraċettiva.

Interazzjonijiet oħra studjati

Voxelotor ma biddilx l-esponiment sistemiku tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) u ta' metoprolol (substrat ta' CYP2D6).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' voxelotor f'nisa tqal. Studji f'animali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintuzax Oxbryta waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk voxelotor/il-metaboliti jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakokinetika/tossikoloġika disponibbli fl-annali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' voxelotor fil-halib u sussegwentament dan ittiehed mill-frieh (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Voxelotor m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effett ta' voxelotor fuq il-fertilità fil-bniedem. Fil-firien, ġew osservati effetti fuq il-motilità u l-morfoloġija tal-isperma. Dawn l-effetti, madankollu, m'affettwawx il-prestazzjoni riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza għall-bniedem mhix magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Oxbryta m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu wġiġh ta' ras (31.8%), dijarea (22.7%) u wġiġh addominali (22.7%). Reazzjonijiet avversi serji jinkludu wġiġh ta' ras (1.1%) u sensitività eċċessiva għall-medicina (1.1%). Twaqqif permanenti minhabba reazzjoni avversa sehh f'2.3% tal-pazjenti.

Modifiki fid-doża (tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tad-dożagġ) minhabba reazzjoni avversa sehhew fi 13.6% tal-pazjenti li rċewew voxelotor fl-istudju kruċjali. Ir-reazzjonijiet avversi li kienu jehtiegu modifika tad-doża inkludew raxx (4.5%), dijarea (3.4%), uġiġh ta' ras (2.3%), dardir (2.3%), uġiġh addominali (1.1%), u sensitività eċċessiva għall-medicina (1.1%).

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda severi (SCARs): reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) ġiet irrappurtata b'rabta mat-trattament b'Oxbryta (ara sezzjoni 4.4).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 telenka r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li sehhew f'pazjenti ttrattati b'voxelotor 1,500 mg matul studju kruċjali ta' Fażi 3, li dam 72 ġingħa, b'għażla b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo (n=88), kif ukoll reazzjonijiet avversi minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'voxelotor huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u t-terminu preferut. F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi ^a	Kategorija tal-frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva għall-medicina	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Komuni hafna

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi ^a	Kategorija tal-frekwenza
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Ugħigh addominali ^b Dardir	Komuni hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ^c	Komuni hafna
	Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS)	Mhux magħruf

^a. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ta' Gradi 1 jew 2 tan-NCI hlief għal dijarea ta' Grad 3 (n=1), dardir (n=1), raxx (n=1), raxx ġeneralizzat (n=3) u sensitività eċċessiva (n=1).

^b. Ugħigh addominali jinkludi wġigh addominali, ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, u wġigh fin-naħa ta' isfel tal-addome.

^c. Raxx jinkludi raxx, urtikarja, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx pruritiku u raxx papulari.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi gastro-intestinali (GI)

Fl-istudju kruċjali ta' Fażi 3, l-aktar reazzjonijiet avversi GI rappurtati b' mod komuni kienu dijarea, ugħigh addominali u dardir bid-dijarea u dardir b'effett dipendenti fuq id-doża. Il-maġġoranza tal-avvenimenti GI rappurtati kienu ta' Grad 1 jew 2 u setgħu jiġu mmaniġġjati mingħajr il-htieġa għal interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża, jew li t-treatment jitwaqqaf u rrizolvew waqt li l-medicina kompliet tintuża. Reazzjonijiet avversi gastrointestinali li wasslu għal tnaqqis fid-doża sehhew f' 4.5% tal-pazjenti. Id-dijarea kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni u kienet irrappurtata fi 22.7%, u 11.0% tal-pazjenti fil-gruppi ta' voxelotor 1,500 mg, u placebo, rispettivament. Kien hemm rapport 1 (1.1%) ta' dijarea ta' Grad 3. Reazzjoni avversa serja ta' dardir li rrizultat fi dhul fl-isptar sehhiet f' pazjent wiehed (1.1%) fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg.

Sensittività eċċessiva għall-medicina

Fl-istudju kruċjali ta' Fażi 3, pazjent wiehed (1.1%) esperjenza sensitività eċċessiva għall-medicina f' Jum ta' Studju 40. Is-sintomi osservati kienu jinkludu raxx morbilliformi ġeneralizzat, urtikarja, qtugħ ta' nifs hafif, nefha hafifa tal-wiċċ, deni, ugħigh ta' ras, u dijarea. Ġew innutati livelli għolja ta' ezinofili. Is-sintomi naqsu wara li twaqqaf voxelotor, u reġgħu ġew osservati wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' voxelotor. L-avveniment irrizolva bl-għoti ta' anti-istaminiku u kortikosteroidi orali.

Raxx

Fl-Istudju kruċjali ta' Fażi 3, kien irrappurtat raxx f' 14.8%, u 11.0% tal-pazjenti fil-gruppi ta' voxelotor 1,500 mg, u ta' placebo, rispettivament. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' raxx kienu simili fid-dehra (konsistenti ma' eruzzjonijiet makulopapulari tipikament ikkawżati minn prodott medicinali) u fid-distribuzzjoni, ma kinux assoċjati ma' sintomi ekstradermali, u setgħu jiġu mmaniġġjati klinikament bi treatment li kien jinkludi antistamini orali jew kortikosteroidi topici jew mingħajr treatment. L-analiżi tal-esponiment-rispons ma wrietx relazzjoni statistikament sinifikanti bejn ir-rispons u d-doża jew l-esponiment.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' sigurtà osservat f' pazjenti pedjatriċi ta' età minn 12-il sena sa < 18-il sena ttrattati b' voxelotor fl-istudji kliniċi kien simili għal dak li deher f' pazjenti adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Kien hemm rapport wiehed ta' doża eċċessiva fl-istudju kruċjali ta' Fażi 3 fejn pazjent ħa total ta' 3,000 mg ta' voxelotor f'hin wiehed. Ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa assoċjata ma' dan l-avveniment.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat skont is-sintomi, u għandhom jintużaw miżuri ta' appoġġ skont il-ħtieġa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti ematoloġiċi oħra, Kodiċi ATC: B06AX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Voxelotor huwa inibitur tal-polimerizzazzjoni tal-emoglobina S (HbS) li jingħaqad mal-HbS bi stojkjometrija ta' 1:1 u juri distribuzzjoni preferenzjali għaċ-ċelluli ħomor tad-dem (RBCs). Billi jżid l-affinità tal-Hb għall-ossigenu, voxelotor juri inibizzjoni tal-polimerizzazzjoni ta' HbS dipendenti fuq id-doża. Voxelotor jinibixxi lir-RBCs milli jieħdu l-forma ta' mingel u jtejjeb id-deformabilità tar-RBCs.

Effetti farmakodinamiċi

L-effett farmakodinamiku tat-trattament b'voxelotor wera żieda dipendenti fuq id-doża fl-affinità tal-Hb għall-ossigenu kif determinata mill-bidla f'p20 u p50 (pressjoni parzjali tal-ossigenu li fiha tinkiseb saturazzjoni ta' 20% jew 50% tal-Hb bl-ossigenu) li kienet korrelata b'mod lineari mal-esponiment ta' voxelotor li jwassal għal inibizzjoni tal-polimerizzazzjoni ta' HbS. L-impatt tal-effett ta' kontra l-polimerizzazzjoni huwa li jitnaqqsu l-miżuri ta' emolizi (bilirubina indiretta) bi tnaqqis konkomitanti fil-perċentwal tal-għadd ta' retikuloċiti u żieda fl-Hb konsistenti ma' titjib fl-anemija emolitika.

Elettrofizjoloġija kardijaka

F'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar darbtejn oġġla mill-konċentrazzjonijiet terapewtiċi, voxelotor ma jtawwalx l-intervall QT sa xi punt klinikament rilevanti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' voxelotor f'pazjenti b'SCD ġew evalwati fi studju multiċentriku double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (EudraCT2016-003370-40). F'dan l-istudju, 274 pazjent intgħażel b'mod każwali għal għoti orali ta' kuljum ta' voxelotor 1,500 mg (N=90), voxelotor 900 mg (N=92), jew plaċebo (N=92). Il-pazjenti kienu inkluzi jekk fil-linja bażi kellhom Hb ≥ 5.5 g/dL (3.41 mmol/L) sa ≤ 10.5 g/dL (6.52 mmol/L) u avveniment 1 sa 10 ta' kriżi vaso-okklussiva (VOC, vaso-occlusive crisis) matul it-12-il xahar ta' qabel ir-registrazzjoni. Pazjenti eliġibbli oħra li kienu fuq dozi stabbli ta' hydroxycarbamide għal mill-inqas 90 jum thallew ikomplu t-terapija b'hydroxycarbamide matul l-istudju. L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont il-pazjenti li diġà kienu qed jirċievu hydroxycarbamide (iva, le), ir-regjun ġeografiku (l-Amerka ta' Fuq, l-Ewropa, Oħrajn), u l-età (12-il sena sa < 18-il sena, 18-il sena sa 65 sena). Il-kriterji ta' esklużjoni ewlenin kienu jinkludu pazjenti li (1) kienu qed jirċievu trasfużjonijiet ta' RBCs b'mod regolari, (2) irċeew trasfużjonijiet ta' RBCs fi żmien l-aħħar 60 jum, (3) irċeew eritropojetin fi żmien 28 jum minn meta ġew irregistrati, (4) kellhom epatite attiva A, B, jew C magħrufa jew li kienu magħrufa li huma pożittivi għall-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV), (5) kellhom insuffiċjenza renali severa, (6) kellhom mard tal-fwied mhux ikkontrollat, (7) kienu tqal, jew (8) kienu qed ireddegħu.

Hamsau sebgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom il-ġenotip HbSS, 15% kellhom HbS/β⁰-thalassemia, 4% HbS/β⁺-thalassemia, 3% HbSC, u 3% varjanti oħra taċ-ċelluli tad-demem forma ta' mingel. Il-maġġoranza kienu qed jirċievu terapija b'hydroxycarbamide (65%). L-età medjana kienet ta' 24 sena (medda: 12-il sena sa 64 sena); 46 (17%) pazjent kienu ta' età bejn 12-il sena sa < 18-il sena. Il-linja bażi medjana tal-Hb kienet 8.5 g/dL (5.28 mmol/L) (5.9 sa 10.8 g/dL [3.66 sa 6.70 mmol/L]). Mija u ħmistax (42%) kellhom avveniment wiehed ta' VOC u 159 (58%) kellhom minn 2 sa 10 avvenimenti fi żmien tat-12-il xahar qabel ir-registrazzjoni. Mill-274 pazjent, 75 (27.4%) waqqfu kmieni mill-istudju. Ir-raġunijiet ewlenin għat-twaqqif kienu l-irtirar tal-kunsens (10.2%) u avvenimenti avversi (8.4%).

L-effikaċja kienet ibbażata fuq il-punt ta' tmiem primarju li ġej: Ir-rata ta' rispons tal-Hb definita bhala żieda ta' Hb ta' > 1 g/dL (0.62 mmol/L) mil-linja bażi sa Ġimgħa 24 f'pazjenti ttrattati b'voxelotor 1,500 mg kontra l-plaċebo. Ir-rata ta' rispons għal voxelotor 1,500 mg kienet 51.1% (46/90) meta mqabbla ma' 6.5% (6/92) fil-grupp tal-plaċebo (p < 0.001). Ma ġew osservati l-ebda sottogrupperi oħra (Figura 1). Iż-żieda fl-Hb giet osservata fil-bidu ta' Ġimgħa 2 u nżammet sa Ġimgħa 72. Id-distribuzzjoni tal-bidla fl-Hb mil-linja bażi għal pazjenti individwali li lestew 24 ġimgħa ta' trattament b'voxelotor 1,500 mg jew plaċebo tidher fil-Figura 2.

Figura 1: Rispons tal-emoglobina f'Ġimgħa 24 skont is-sottogrupp (voxelotor 1,500 mg vs plaċebo) (popolazzjoni [ITT] b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

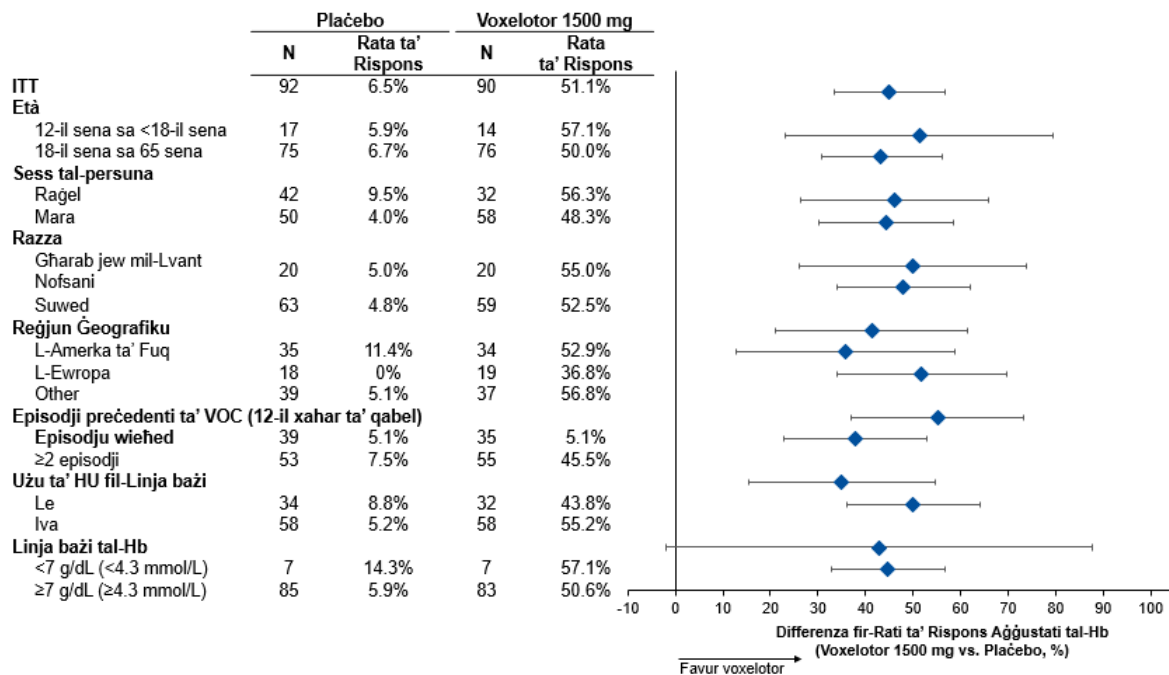
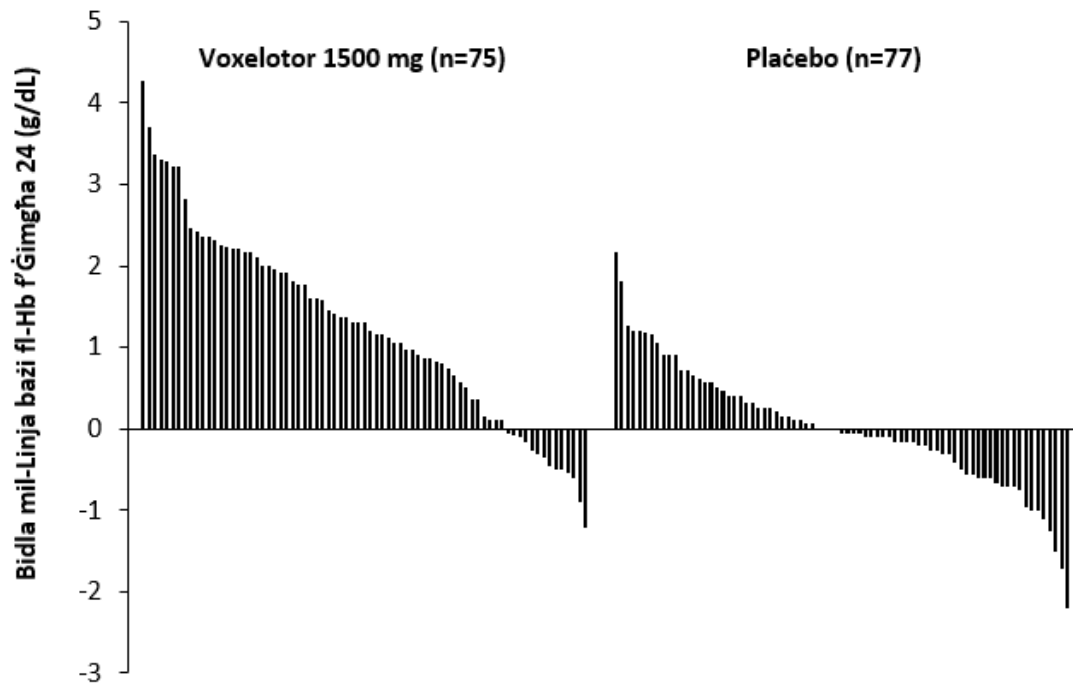


Figura 2: Bidla, fil-livell tal-individwu, mil-linja bazi fl-emoglobina f'Ġimgha 24 f'pazjenti li temmew 24 ġimgha ta' trattament^{a,b}



- a. Madwar 83% tal-pazjenti kollha magħżula b' mod każwali temmew 24 ġimgha ta' trattament.
 b. Fis-Sistema Internazzjonali tal-Unitajiet (SI), il-firxa tal-Hb minn -3 sa 5 g/dL fuq l-assi Y hija ugwali għal -1.86 mmol/L sa 3.10 mmol/L abbażi ta' fattur ta' konverżjoni ta' 0.6206.

L-evalwazzjoni addizzjonali tal-effikaċja kienet tinkludi bidla fl-Hb u bidla fil-perċentwal tal-bilirubina indiretta u l-perċentwal tal-għadd ta' retikuloċiti mil-linja bazi sa' Ġimgha 24 u Ġimgha 72 (Tabella 2).

Tabella 2: Bidla medja aġġustata (SE) mil-linja bazi għal Ġimghat 24 u 72 fl-emoglobina u miżuri kliniċi tal-emolisi (popolazzjoni ITT)

	Ġimgha 24		Ġimgha 72	
	Oxbryta 1,500 mg QD (N=90)	Plaċebo (N=92)	Oxbryta 1,500 mg QD (N=90)	Plaċebo (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)
Valur-p	< 0.001		< 0.001	
Bilirubina Indiretta %	-29.1 (3.5)	-2.8 (3.5)	-23.9 (4.9)	2.7 (4.9)
Perċentwal tal-Għadd ta' Retikuloċiti %	-18.0 (4.7)	6.8 (4.7)	-7.6 (5.5)	11.0 (5.5)

SE = żball standard

In-numru totali u r-rata tal-inċidenza annwalizzata (IR) ta' VOCs waqt it-trattament kienu kif ġej: 219-il avveniment b'IR aġġustat ta' 2.4 avvenimenti/sena fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg u 293 avveniment b'IR aġġustat ta' 2.8 avvenimenti/sena fil-grupp tal-plaċebo. Ma giet osservatal-ebda

differenza statistikament sinifikanti bejn il-gruppi li rċevew it-trattament; madankollu, l-istudju ma kienx imfassal biex jikxef xi differenza.

Fl-istudju kruċjali kienu osservati ulċeri fir-riglejn fil-linja bażi: 4 fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg, 3 fil-grupp tal-plaċebo. Fil-grupp ta' voxelotor, kull wiehed mill-4 pazjenti b'ulċeri fir-riglejn fil-linja bażi wrew titjib wara t-trattament (3 pazjenti kellhom riżoluzzjoni sa Ġimgħa 72 u pazjent wiehed b'severità moderata fil-linja bażi wera titjib għal severità ħafifa). Pazjent wiehed żviluppa ulċeri godda fir-riglejn waqt t-trattament. B'kuntrast għal dan, fil-grupp tal-plaċebo, pazjent wiehed biss mit-3 pazjenti b'ulċeri fir-riglejn fil-linja bażi wera titjib u 5 pazjenti żviluppaw ulċeri godda fir-riglejn.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'voxelotor fil-kategorija tal-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid sa < 6 xhur fit-trattament ta' anemija emolitika minħabba SCD. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jigu ppreżentati riżultati tal-istudji b'voxelotor fil-kategorija tal-popolazzjoni pedjatrika minn età ta' 6 xhur sa < 12-il sena fit-trattament ta' anemija emolitika minħabba SCD, kif ukoll aktar *data* minn studji fil-popolazzjoni pedjatrika ta' inqas minn 18-il sena. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Studju GBT440 007

L-istudju GBT440 007 huwa studju kontinwu, ta' Fażi 2, multiċentriku, open-label b'doża waħda u doži multipli ddisinjat biex jevalwa s-sigurtà, it-tollerabilità, il-PK, u l-effikaċja ta' voxelotor f'pazjenti pedjatriki b'SCD. Id-*data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà mill-parti kompluta tad-doži multipli f'pazjenti minn 12-il sena sa < 18-il sena b'SCD (HbSS jew HbS/β⁰-thalassemia) li rċevew voxelotor 900 mg jew 1,500 mg għal 24 ġimgħa hija diskussa hawnhekk.

B'kollox, 25 pazjent irċevew voxelotor 900 mg u 15-il pazjent irċevew voxelotor 1,500 mg. L-età medjana fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg kienet ta' 14-il sena (medda: 12-il sena sa -17 sena), 33% kienu rġiel u 73% kienu Suwed. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fil-grupp ta' 1,500 mg kellhom il-ġenotip HbSS (80%) u kollha użaw hydroxycarbamide fil-linja bażi. Tlieta u tletin fil-mija (33%) ma kellhom l-ebda episodju ta' VOC fit-12-il xahar qabel l-iskrinjar u 33% kellhom VOC 1 jew 2 fit-12-il xahar ta' qabel l-iskrinjar. Il-livell medjan ta' Hb fil-linja bażi kien 8.8 g/dL (5.46 mmol/L). Tmienja u tmenin fil-mija (88.0%) tal-pazjenti fil-grupp ta' voxelotor 900 mg u 80.0% tal-pazjenti fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg temmew l-istudju b'24 ġimgħa ta' dożagġ. Pazjent wiehed fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg waqaf minħabba reazzjoni avversa (dijarea ta' Grad 1).

Il-valutazzjonijiet tal-effikaċja kienu jinkludu miżuri kliniċi ta' anemija (Hb) u emolisi (perċentwal tal-għadd ta' retikuloċiti u bilirubina indiretta). B'mod konsistenti mar-riżultati tal-Istudju ta' Fażi 3 ta' voxelotor, it-titjib fl-Hb kien osservat sa minn Ġimgħa 2 u nżamm sa Ġimgħa 24: il-bidla medjana fl-Hb mil-linja bażi għal medja ta' Ġimgħa 20/Ġimgħa 24 kienet 0.7 g/dL (0.43 mmol/L) għall-grupp ta' 1,500 mg, it-tnaqqis fil-perċentwal tal-għadd ta' retikuloċiti f'Ġimgħa 24 kien -17.4% (-35.6, -36.5) u t-tnaqqis fil-bilirubina indiretta kien -42.8% (-50.5, -15.4) fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg. Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti ma' dak osservat fl-Istudju ta' Fażi 3.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-medjan tat-T_{max} ta' voxelotor fil-plażma u d-demmm shiħ wara għoti orali huwa ta' sagħtejn. L-ogħla konċentrazzjonijiet medji fid-demmm shiħ u l-RBCs huma osservati bejn 6 sigħat u 18-il siegħa wara għoti orali. Il-PK hija lineari fuq il-medda ta' doži bejn 100 mg sa 2,800 mg. L-istat fiss wara għoti ripetut jintlaħaq fi żmien 8 ijiem u l-esponimenti ta' voxelotor fil-plażma u d-demmm shiħ (Tabella 3) huma konsistenti mal-akkumulazzjoni prevista abbażi tad-*data* ta' doża waħda f'pazjenti b'SCD.

Tabella 3: Parametri farmakokinetiċi ta' voxelotor fil-plażma u fid-demm shiĥ (Individwi b'SCD)

Parametru tal-PK	Medja ġeometrika (%CV) ta' Voxelotor 1,500 mg
PK tal-Plażma	
AUC _{0-24s} (mikrogramma·siegħa/mL)	278 (28.4)
C _{max} (mikrogramma/mL)	14 (24.5)
Half-life (sigħat)	38.7 (30.2)
PK tad-Demm Shiĥ	
AUC _{0-24s} (mikrogramma·siegħa/mL)	3,830 (33.5)
C _{max} (mikrogramma/mL)	180 (31)

L-effett tal-ikel

F'individwi f'saħħithom, l-ġhoti ta' doża waħda ta' 900 mg ta' Oxbryta ma' ikla b'livell għoli ta' xaħam irriżulta f'zieda ta' 45% u 42% fis-C_{max} u l-AUC tad-demm shiĥ, rispettivament, meta mqabbla ma' kundizzjonijiet ta' sawm.

Fi studji kliniċi, individwi b'SCD ħadu voxelotor mingħajr istruzzjonijiet fir-rigward tat-teħid tal-ikel u kellhom esponimenti ta' voxelotor fil-plażma u d-demm shiĥ simili għal individwi b'SCD li ħadu voxelotor wara li sawmu matul il-lejl. Id-differenza hija inqas minn 20% għal kwalunkwe wieħed mill-parametri u mhijix meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Għalhekk, voxelotor jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti.

Distribuzzjoni

Voxelotor jiġi assorbit fil-plażma u mbaġħad jitqassam b'mod predominanti fir-RBCs minħabba l-irbit preferenzjali tiegħu mal-Hb. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' voxelotor tal-kompartiment ċentrali u l-kompartiment periferali f'pazjenti b'SCD huwa 333 L u 72.3 L fil-plażma, rispettivament. L-irbit mal-proteini huwa 99.8% *in vitro*. Il-proporzjon tad-demm għall-plażma huwa ta' madwar 15:1 f'pazjenti b'SCD.

Il-farmakokinetika ta' voxelotor f'individwi f'saħħithom hija differenti minn dik f'pazjenti b'SCD minħabba d-differenzi tad-distribuzzjoni fid-demm għall-plażma (proporzjon 32:1). Il-volum tad-distribuzzjoni f'individwi f'saħħithom huwa ta' madwar 754 L.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* jindikaw li voxelotor huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' metabolizmu ta' Fażi I (ossidazzjoni u riduzzjoni), Fażi II (glukuronidazzjoni) u kombinazzjonijiet tal-metabolizmu ta' Fażi I u II. L-ossidazzjoni ta' voxelotor hija medjata primarjament minn CYP3A4, b'kontribuzzjoni minuri minn CYP2C19, CYP2B6, u CYP2C9. Is-sulfatazzjoni ta' voxelotor hija medjata primarjament minn SULT1B1 u SULT1C4 u l-glukuronidazzjoni diretta ta' voxelotor hija medjata minn UGT1A1 u UGT1A9. Il-metabolit ewlieni fil-plażma jirriżulta minn O-dealkilazzjoni-sulfazzjoni u jirrappreżenta 16.8% tal-materjal relatat ma' voxelotor fil-plażma. F'ames metaboliti oħra ammontaw għal total ta' 23% ta' materjal relatat ma' voxelotor fil-plażma, b'kontribuzzjonijiet individwali sa 9%. Il-metaboliti l-oħra kollha kienu inqas minn 5%.

Eliminazzjoni

Ir-rotta ewlenija ta' eliminazzjoni ta' voxelotor hija permezz tal-metabolizmu bit-tneħħija sussegwenti tal-metaboliti fl-awrina u l-ippurgar. It-tneħħija ta' voxelotor mhux mibdul hija minima (< 1% tad-doża fl-awrina). Il-medja ġeometrika (%CV) tal-half-life ta' eliminazzjoni terminali ta' voxelotor f'pazjenti b'SCD hija ta' 38.7 siegħa (30.2%) bil-koncentrazzjonijiet fil-plażma u d-demm shiĥ jonqsu b'mod parallel. It-tneħħija orali apparenti ta' voxelotor kienet stmata li hija 6.1 L/siegħa fil-plażma f'pazjenti b'SCD.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali

Ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-funzjoni renali fuq it-tneħħija ta' voxelotor f'individwi mingħajr SCD u pazjenti b'SCD. Wara doża waħda ta' 900 mg ta' voxelotor, l-esponimenti tad-demmm sħiħ f'individwi b'indeboliment renali sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) kienu 25% inqas meta mqabbla ma' kontrolli b'saħħithom. Il-koncentrazzjonijiet tal-porzjon mhux marbut fil-plażma kienu komparabbli. F'pazjenti b'SCD, kienet osservata tendenza għal esponiment oghla ta' voxelotor b'livelli aktar baxxi ta' Cystatin C. Livelli oghla ta' cystatin C tipikament osservati fejn hemm indeboliment renali ma kinux assoċjati ma' esponiment oghla ta' voxelotor.

Voxelotor ma ġiex evalwat f'pazjenti b'ESRD li jeħtieġu d-dijalizi.

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Fil-plażma, is-C_{max} kienet 1.2 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif (Child Pugh A), 1.5 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku moderat (Child Pugh B) u 1.4 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh C), u l-AUC_{inf} kienet 1.1 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif, 1.2 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku moderat u 1.9 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku sever. Fid-demmm sħiħ, iż-żieda fl-esponiment kienet simili għal dik fil-plażma. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat, iżda huwa rakkomandat li d-doża ta' kuljum ta' voxelotor titnaqqas għal 1,000 mg f'individwi b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.2). Il-valuri ta' C_{max} fil-plażma u fid-demmm sħiħ f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever wara aġġustament tad-doża huma mistennija li jkunu simili għal dawk f'pazjenti b'funzjoni epatika normali ttrattati bid-doża rakkomandata ta' 1,500 mg kuljum. L-AUC tal-plażma u tad-demmm sħiħ huma mistennija li jkunu ~25% oghla f'individwi b'indeboliment epatiku sever wara aġġustament tad-doża meta mqabbla ma' dawk f'pazjenti b'funzjoni epatika normali ttrattati bid-doża rakkomandata ta' 1,500 mg kuljum.

Effett tas-sess, ir-razza, u l-piż tal-ġisem

Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' voxelotor abbażi tas-sess, ir-razza, u l-piż tal-ġisem (28 sa 135 kg).

Effett tal-età

Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' voxelotor abbażi tal-età (12-il sena sa 59 sena).

Effett tal-ematokrit

Id-distribuzzjoni ta' voxelotor bejn id-demmm u l-plażma tiżdied ma' żieda fl-ematokrit. Meta l-ematokrit żdied minn 30.5% f'pazjenti b'SCD (medjan ta' 1,500 mg kuljum) għall-ematokrit massimu mkejjejl f'doża ta' 1,500 mg kuljum (35.1%), id-distribuzzjoni bejn id-demmm u l-plażma żdiedet minn 14.8 għal 16.4 (żieda ta' 11%).

Pazjenti b'ġenotip HbSC

L-AUC and s-C_{max} ta' voxelotor fid-demmm sħiħ fi stat fiss kienu 50% u 45% oghla f'pazjenti bil-ġenotip HbSC (n=11) meta mqabbla ma' pazjenti bil-ġenotip HbSS (n=220) u l-AUC u s-C_{max} ta' voxelotor fil-plażma fi stat fiss kienu 23% u 15% oghla f'pazjenti bil-ġenotip HbSC meta mqabbla ma' pazjenti bil-ġenotip HbSS.

Interazzjonijiet tal-medicina in vitro

Enzimi CYP: In vitro, voxelotor huwa inibitur u induttur ta' CYP2B6 u inibitur ta' CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4. Ir-rilevanza klinika ta' dan mhijiex magħrufa attwalment (ara sezzjoni 4.5).

Enzimi UGT: Data in vitro tindika li voxelotor mhuwiex inibitur ta' UGT1A1, UGT1A9 u UGT2B7 f'koncentrazzjoni sistemika massima. Minħabba problemi ta' solubbiltà, l-ebda koncentrazzjoni sa koncentrazzjonijiet intestinali massimi ma setgħet tiġi investigata għal UGT1A1. Ma ġiet osservata l-ebda inibizzjoni fir-rigward ta' UGT1A1 sa 100 micromol (l-ogħla koncentrazzjoni li ġiet investigata).

Interazzjonijiet medjati minn trasportatur: Voxelotor mhuwiex inibitur ta' P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K, jew BSEP. Voxelotor jaġixxi bħala inibitur tat-trasportaturi OATP1B1, OAT3 u MATE1 (ara sezzjoni 4.5). Voxelotor mhuwiex substrat ta' P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, jew BSEP.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deheru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kif spjegat:

Effett tossiku minn doži ripetuti

Is-sejbiet ewlenin assoċjati mal-ġhoti ta' doži ripetuti ta' voxelotor kienu eritropojesi kompensatorja, manifestata bħala żieda fil-massa taċ-ċelluli ħomor tad-demem (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) korrelatata mikroskopikament ma' mudullun u polpa ħamra tal-milsa iperċellulari u żieda fil-piż tal-milsa fil-firien, ġrieden u xadini cynomolgus. Fix-xadini, stadji bikrija ta' dan l-effett deheru f'livelli tad-doża komparabbli ma' esponiment kliniku (esponiment multiplu ta' ~ 0.6 ibbażat fuq il-valuri C_{max} fil-plażma). Voxelotor ikkawża wkoll intolleranza GI attribwita għal irritazzjoni lokali. Sejbiet oħra attribwiti għal voxelotor jinkludu l-induzzjoni tal-enzimi CYP fil-fwied tal-ġrieden u l-firien, rispons mibdul tal-antiġenu dipendenti miċ-ċelluli T f'annimali gerriema u xadini u titwil tal-intervalli QT (QTc) ikkoreġuti fix-xadini. Wara l-immunizzazzjoni b'keyhole limpet hemocyanin (KLH), voxelotor ikkawża t-titri mnaqqsa b'mod sinifikanti ta' IgG (firien, xadini) u IgM (xadini), dewmien fil-ksib tar-rata massima tar-rispons tal-antikorpi (xadini) u l-bidliet fid-distribuzzjoni relattiva tal-limfoċiti (firien). Dawn l-effetti deheru fl-esponiment multiplu tal-esponiment kliniku antiċipat ~ 0.6 fix-xadini u ~ 4.0 fil-firien abbażi tal-valur C_{max} tal-plażma. It-trattament b'voxelotor fl-esponiment multiplu ta' ~ 2.5 tal-esponiment kliniku antiċipat wassal għat-titwil tal-intervalli QT u QTc fix-xadini.

Riproduzzjoni u żvilupp

It-trattament ta' firien b'voxelotor f'esponiment multiplu ~ 4 tal-esponiment kliniku antiċipat ikkawża tnaqqis fil-motilità tal-isperma u perċentwal akbar ta' sperma anormali, kif ukoll żieda fil-piż tat-testikoli u tal-prostata u tnaqqis fil-piż tal-vesikuli seminali. Dawn l-effetti, madankollu, ma affettwawx il-prestazzjoni riproduttiva. Voxelotor ma kienx teratoġeniku fil-firien u l-fniek f'livelli ta' esponiment li jikkawżaw tossiċità materna (esponiment multiplu bbażat fuq l-AUC fid-demem ta' 2.8 fil-firien u 0.3 fil-fniek). Voxelotor jiġi eliminat fil-ħalib tal-firien li qed iredgħu. L-esponiment fil-ħalib kien sa mhux aktar minn 0.4 darbiet l-esponiment fil-plażma tal-ommijiet firien, li wassal għal esponiment sussegwenti fil-plażma tal-frieħ. Fl-istudju tat-tossiċità fl-iżvilupp qabel u wara t-twelid, l-effetti avversi fuq il-wild, manifestati bħala tnaqqis fl-indiċi ta' vijabbiltà tal-frieħ u tnaqqis persistenti fil-piż tal-frieħ, deheru fil-multiplu previst tal-esponiment ta' ~ 2.6 tal-esponiment uman antiċipat.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali

Studji għall-valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li voxelotor mhuwiex bjoakkumulattiv u tossiku għall-ambjent; madankollu, għandu l-potenzjal li jkun persistenti fis-sedimenti (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Sodium laurilsulfate (E487)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol (E1521)
Terra (E553b)
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polipropilene li ma jistax jinfetaħ mit-fal u sigill tal-induzzjoni tal-aluminju. Il-flixxkun fih ukollkanister b'dessikant ta' ġel tas-silika u kojł tal-poliester

Id-daqstal-pakkett huwa ta' 90 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Dan il-prodott mediċinali jista' jippersisti fl-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1622/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14/02/2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Jew

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Oxbryta 500 mg pilloli miksija b'rita
voxelotor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' voxelotor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEWSKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1622/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Oxbryta 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Oxbryta 500 mg pilloli miksija b'rita
voxelotor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' voxelotor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
Tiblaħ id-dessikant.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1622/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz fuq il-kartuna.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Oxbryta 500 mg pilloli miksija b'rita voxelotor

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom listess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Oxbryta u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Oxbryta
3. Kif għandek tiehu Oxbryta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Oxbryta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Oxbryta u għalxiex jintuza

X'inhum Oxbryta u kif jaħdem

Oxbryta fih is-sustanza attiva voxelotor. Voxelotor jaħdem fuq proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demem imsejha emoglobina li tgħinnu jieħu l-ossigenu li ċ-ċelluli ħomor tad-demem jistgħu jwasslu mal-ġisem kollu.

Pazjenti bil-kundizzjoni msejha marda taċ-ċelluli tad-demem forma ta' mingel (sickle cell disease) għandhom forma mibdula tal-emoglobina msejha emoglobina forma ta' mingel (sickle hemoglobin) li hija differenti mill-emoglobina normali. Meta l-emoglobina forma ta' mingel tagħti l-ossigenu lit-tessuti, teħel flimkien biex jiġu ffurmati vireg twal u tikkawża liċ-ċelluli ħomor tad-demem jibdlu l-forma tagħhom u jsiru qishom nofs qamar u għalhekk dawn iċ-ċelluli jsiru riġidi u jkollhom forma ta' mingel. Iċ-ċelluli ħomor tad-demem forma ta' mingel ma jistgħux iwasslu l-ossigenu daqs kemm jistgħu iċ-ċelluli ħomor tad-demem b'saħħithom u wkoll jatkissru aktar malajr, li jwassal għal livelli aktar baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija emolitika). Permezz ta' titjib fil-mod ta' kif l-emoglobina mibdula tibqa' żżomm l-ossigenu, Oxbryta itejjeb il-funzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demem u jtawwal il-ħajja tagħhom.

Għalxiex jintuza Oxbryta

Oxbryta, waħdu jew flimkien ma' hydroxycarbamide (magħruf ukoll bħala hydroxyurea), jintuza biex jittratta **anemija emolitika** f'adulti u tfal mill-età ta' 12-il sena bil-**marda taċ-ċelluli tad-demem forma ta' mingel**.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Oxbryta

Tihux Oxbryta

- jekkinti allergiku għal voxelotor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Oxbryta jekk għandek:

- problemi severi tal-kliewi
- problemi severi tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' Oxbryta.

Jekk ikollok xi sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi, waqqaf Oxbryta u kellem lit-tabib tiegħek jew ikseb għajnuma medika ta' emerġenza immedjatament. Is-sintomi huma pereżempju raxx, inkluż raxx tal-ħurriq (ħorriqija), qtugħ ta' nifs u nefha tal-wiċċ.

Reazzjoni tal-ġilda serja bħal reazzjoni għall-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) giet irrappurtata b'rabta mat-trattament b'Oxbryta. Waqqaf l-użu ta' Oxbryta u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnotta xi wieħed mis-sintomi relatati ma' din ir-reazzjoni tal-ġilda serja deskritti f'sezzjoni 4.

Jekk qed tingħata trasfużjonijiet tad-demem, kellem lit-tabib tiegħek dwar diffikultajiet possibbli fl-interpretazzjoni ta' ċerti testijiet tad-demem meta tiehu din il-medicina.

Tfal taħt it-12-il sena

Din il-medicina mhix rakkomandata għal tfal taħt it-12-il sena minħabba nuqqas ta' *data* f'dan il-grupp ta' etajiet.

Medicini oħra u Oxbryta

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Xi medicini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Oxbryta, jew jagħmluha aktar probabbli li inti jkollok effetti sekondarji. B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- rifampicin (li jintuża biex jittratta l-infezzjonijiet batterjali)
- phenobarbital, carbamazepine, phenytoin (użati biex jittrattaw l-epilessija u mard ieħor)
- sirolimus, tacrolimus (użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organi wara trapjant)
- St John's wort (medicina erbali għat-trattament tad-depressjoni)
- alfentanil (medicina kontra l-uġiġħ użata matul operazzjoni bl-anestetiċi)

Għid lit-tabib tiegħek li qed tiehu Oxbryta jekk ser tgħaddi minn xi proċedura medika jew kirurgija.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- **Tqala**
It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeciedi jekk għandekx tieqaf tiehu Oxbryta waqt it-tqala.
- **Treddiġh**
M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu Oxbryta minħabba li mhux magħruf jekk voxelotor jgħaddix fil-ħalib tas-sider u jistax jaffettwa lit-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Oxbryta m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Oxbryta fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' tliet pilloli, jigiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Oxbryta

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata għal adulti u tfal minn 12-il sena hija:

Tliet pilloli ta' 500 mg meħuda darba kuljum mill-ħalq.

Ibla' l-pilloli shaħ b'tazza ilma, mal-ikel jew fuq stonku vojta. M'ghandekx taqsam, tfarrak jew tomghod il-pilloli minħabba t-togħma ħażina.

Jekk tiehu Oxbryta aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tiehu Oxbryta

Kompli bl-iskeda tad-doża normali tiegħek il-jum ta' wara. M'ghandek qatt tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Oxbryta

Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma tiehu l-parir tat-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu Oxbryta kuljum.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf milli tiehu Oxbryta u informa lit-tabib tiegħek jew ikseb għajnuna medika ta' emerġenza immedjatement jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- **reazzjonijiet allergiċi**

Is-sintomi huma pereżempju raxx, inkluż raxx tal-ħurrieq (horriqija), qtugħ ta' nifs u nefha tal-wiċċ.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Raxx mifruż, temperatura tal-ġisem għolja u glandoli limfatiċi minfuħin (sindrome DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina).

Effetti sekondarji oħra jistgħu jseħħu bil-frekwenza li ġejja:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwawaktarminn persuna 1 minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- uġiġħ addominali (fiż-żaqq)
- dardir
- raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Oxbryta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni talambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Oxbryta

- Is-sustanza attiva hi voxelotor. Pillola waħda fiha 500 mg ta' voxelotor.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - microcrystalline cellulose (E460)
 - croscarmellose sodium (E468)
 - sodium laurilsulfate (E487)
 - silica, kollojdali anidruż (E551)
 - magnesium stearate (E470b)
 - polyvinyl alcohol (E1203)
 - titanium dioxide (E171)
 - polyethylene glycol (E1521)
 - terra (E553b)
 - iron oxide isfar (E172)

Kif jidher Oxbryta u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli sofor ċari għal sofor, ta' forma ovali, konvessi miż-żewġ naħat, miksijin b'rita, imnaqqxin b'"GBT 500" fuq naħa waħda. Id-daqs tal-pillola: madwar 18 mm × 10 mm.

Oxbryta huwa ppakkjat fi flixkun tal-plastik b'tapp li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull flixkun fih 90 pillola miksija b'rita. Il-flixkun fih ukoll kojli u kanister b'dessikant ta' ġel tas-silika biex jgħin iżżomm il-medicina tiegħek niexfa. Il-flixkun hu fornut f'kaxxa.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju
Manifattur

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

Jew

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

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

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 Α.Ε. (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 farmaceutске 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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

META JIĠI KKUNSIDRAT IR-RAPPORT TA' VALUTAZZJONI TAL-PRAC DWAR IL-PSUR(S) GĦAL VOXELOTOR, IL-KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI TAS-CHMP HUMA KIF ĠEJ:

ABBAŽI LI TERĠA' TIĠI EŻAMINATA d-*data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja mill-PRAC, il-PRAC jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom voxelotor mhux mibdul iżda jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati kif ġej:

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar *Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS - Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)*, b'mod partikolari 3 rapporti spontanji li jinkludu relazzjoni temporali mill-qrib, irtirar u/jew riesponiment pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn voxelotor u Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom voxelotor għandha tiġi emendata skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal voxelotor is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom voxelotor mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.