ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxbryta 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg wokselotoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana o barwie jasnożółtej do żółtej, o wymiarach około 18 mm × 10 mm, z wytłoczonym napisem „GBT 500” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oxbryta jest wskazany w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej anemią sierpowatą (ang. *sickle cell disease*, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w leczeniu anemii sierpowatej.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Oxbryta to 1500 mg (trzy tabletki powlekane 500 mg) przyjmowane doustnie raz na dobę.

W przypadku pominięcia dawki leczenie należy kontynuować następnego dnia po pominięciu dawki.

Dzieci i młodzież
Zalecana dawka produktu Oxbryta u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat jest taka sama jak u dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Oxbryta u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy Oxbryta nie był oceniany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) wymagających dializowania (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu Oxbryta u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana dawka wokselotoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) wynosi 1 000 mg (dwie tabletki powlekane 500 mg) przyjmowane raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki powlekane Oxbryta należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt leczniczy Oxbryta można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletek nie należy kroić, kruszyć ani żuć ze względu na nieprzyjemny smak.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u < 1% pacjentów leczonych wokselotorem obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy kliniczne mogą obejmować uogólnioną wysypkę, pokrzywkę, łagodną duszność, łagodny obrzęk twarzy i eozynofilię (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie wokselotoru i zastosować odpowiednie leczenie. Nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia wokselotorem u pacjentów, u których podczas wcześniejszego stosowania wystąpiły te objawy.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions,* SCAR)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Oxbryta zgłaszano reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS), znaną również jako wielonarządowa reakcja nadwrażliwości, która może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Przepisując lek, pacjentów należy poinformować o objawach skórnych reakcji niepożądanych, jak też uważnie ich monitorować pod kątem tych reakcji. Jeżeli u pacjenta pojawią się objawy sugerujące takie reakcje, należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego Oxbryta i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Oxbryta u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, jak DRESS, nie wolno u niego wznawiać leczenia produktem leczniczym Oxbryta.

Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych

Podawanie produktu Oxbryta może zakłócać pomiar podtypów hemoglobiny (Hb) (HbA, HbS i HbF) wykonywany z użyciem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. *high-performance liquid chromatography,* HPLC). Jeśli wymagane jest dokładne oznaczenie ilościowe Hb, chromatografię należy przeprowadzić, gdy pacjent nie otrzymywał produktu Oxbryta w ciągu poprzedzających 10 dni.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce wokselotoru u pacjentów bez anemii sierpowatej z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się dostosowywania dawki. Nie określono bezpieczeństwa stosowania wokselotoru u pacjentów z anemią sierpowatą i schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wokselotoru u pacjentów z anemią sierpowatą i zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu nasilenia. W oparciu o dane farmakokinetyczne u osób bez anemii sierpowatej, ciężkie zaburzenia czynności wątroby zwiększają ekspozycję wokselotoru (patrz punkt 5.2). Należy dostosować dawkę wokselotoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Jednocześnie stosowane silne induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 z produktem leczniczym Oxbryta ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności wokselotoru (patrz punkt 4.5).

Genotypy anemii sierpowatej

Większość pacjentów (90,5%) w głównym badaniu III fazy miała genotyp SCD HbSS (75,2%) lub talasemię HbS/β^0 (15,3%). Z tego względu dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w odniesieniu do innych genotypów anemii sierpowatej są ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych wokselotoru nie uczestniczyli pacjenci w wieku > 65 lat.

Leczenie skojarzone z hydroksymocznikiem

W przypadku podawania produktu leczniczego Oxbryta w skojarzeniu z hydroksymocznikiem należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą hydroksymocznika.

Działanie immunosupresyjne

Wokselotor zmniejszał humoralną odpowiedź immunologiczną na antygeny zarówno u szczurów, jak i małp. Nie można wykluczyć znaczenia klinicznego u pacjentów z obniżoną odpornością lub pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1500 mg (dawka dobowa), co znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na wokselotor

Silne induktory CYP3A4
Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4 może zmniejszać ekspozycję na wokselotor i może prowadzić do zmniejszenia skuteczności.

Należy unikać jednoczesnego podawania wokselotoru z silnymi induktorami CYP3A4 (tj. ryfampicyną, fenobarbitalem, karbamazepiną, fenytoiną i ekstraktem z dziurawca zwyczajnego).

Inne badane interakcje
Itrakonazol (silny inhibitor CYP3A4), omeprazol (środek redukujący kwasowość) i hydroksymocznik nie miały wpływu na farmakokinetykę wokselotoru.

Wpływ wokselotoru na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4
Wokselotor zwiększał ogólnoustrojową ekspozycję na midazolam (wrażliwy substrat CYP3A4). Obserwowane zwiększenie ekspozycji na midazolam, będący substratem CYP3A4, było 1,6-krotne u zdrowych uczestników po podaniu subterapeutycznej dawki wokselotoru (obserwowane C_{max} wokselotoru 7,0 – 8,0 mikrogramów/mL i AUC 126,3 – 148,9 mikrograma·h/ml). Oczekuje się, że efekt przy pełnej dawce wokselotoru będzie większy. Należy unikać jednoczesnego podawania wokselotoru z wrażliwymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (tj. alfentanylem, sirolimusem i takrolimusem). Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, należy rozważyć zmniejszenie dawki wrażliwego substratu CYP3A4.

Substraty CYP2B6
Badania *in vitro* wykazały, że wokselotor działa jako inhibitor i induktor CYP2B6 (patrz punkt 5.2). Znaczenie kliniczne nie jest obecnie znane i zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania wokselotoru z wrażliwymi substratami CYP2B6, takimi jak bupropion i efawirenz.

Substraty CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19
Wokselotor jest inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 *in vitro* przy maksymalnych stężeniach ogólnoustrojowych. Nie zaobserwowano zmian w ekspozycji na S-warfarynę (substrat CYP2C9) i omeprazol (substrat CYP2C19) u zdrowych ochotników przy subterapeutycznej dawce wokselotoru (obserwowane C_{max} 7,0 – 8,0 mikrogramów/mL i AUC 126,3 – 148,9 mikrograma·h/mL). Efekt wokselotoru przy pełnej dawce jest obecnie nieznany. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania wokselotoru z wrażliwymi substratami enzymów CYP.

Interakcje leków, w których pośredniczą transportery
Badania *in vitro* wykazały, że wokselotor może działać jako inhibitor transporterów OATP1B1, OAT3 i MATE1 (patrz punkt 5.2). Z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania wokselotoru z wrażliwymi substratami tych transporterów, szczególnie w przypadku substratów o wąskim indeksie terapeutycznym.

Jednoczesne stosowanie wokselotoru z digoksyną (substratem P-gp) nie zmieniało digoksyny w klinicznie istotnym stopniu. Wokselotor nie jest inhibitorem pompy eksportu soli żółciowych (ang. *bile salt export pump*, BSEP). Nie wiadomo, czy wokselotor wpływa na wchłanianie podawanych doustnie substratów białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Doustne leki antykoncepcyjne i inne leki steroidowe
Nie przeprowadzono specjalnych badań interakcji z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi. W oparciu o wyniki badań *in vitro* nie oczekuje się jednak negatywnego wpływu wokselotoru na skuteczność antykoncepcji.

Inne badane interakcje
Wokselotor nie zmieniał ogólnoustrojowej ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2) i metoprolol (substrat CYP2D6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania wokselotoru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Oxbryta w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wokselotor/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie wokselotoru/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Wokselotor nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu wokselotoru na płodność u ludzi. U szczurów obserwowano wpływ na ruchliwość i morfologię plemników. Działania te nie miały jednak wpływu na zdolność rozrodczą (patrz punkt 5.3). Znaczenie dla człowieka nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Oxbryta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane obejmują ból głowy (31,8%), biegunkę (22,7%) i ból brzucha (22,7%). Ciężkie działania niepożądane obejmują ból głowy (1,1%) i nadwrażliwość na lek (1,1%). Trwałe odstawienie leku z powodu działania niepożądanego wystąpiło u 2,3% pacjentów.

Modyfikacje dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku) spowodowane działaniem niepożądanym miały miejsce u 13,6% pacjentów, którzy otrzymywali wokselotor w kluczowym badaniu klinicznym. Działania niepożądane wymagające modyfikacji dawki obejmowały wysypkę (4,5%), biegunkę (3,4%), ból głowy (2,3%), nudności (2,3%), ból brzucha (1,1%) i nadwrażliwość na lek (1,1%).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR): u pacjentów leczonych produktem leczniczym Oxbryta zgłaszano reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 wymieniono działania niepożądane leku, które wystąpiły u pacjentów leczonych wokselotorem 1500 mg podczas 72-tygodniowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kluczowego badania fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (n = 88), jak również działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania wokselotoru są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu. W ramach każdej klasy układów i narządów działania niepożądane są wymienione w kategoriach częstości występowania. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane[a]	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha[b] Nudności	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[c]	Bardzo często
	Świąd	Często
	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) Obrzęk naczynioruchowy[d]	Częstość nieznana

a. Działania niepożądane były 1. lub 2. stopnia według skali NCI, z wyjątkiem 3. stopnia w przypadku biegunki (n = 1), nudności (n = 1), wysypki (n = 1), wysypki uogólnionej (n = 3) i nadwrażliwości (n = 1).
b. Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu.
c. Wysypka obejmuje wysypkę, pokrzywkę, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę świądową i wysypkę grudkową.
d. Obrzęk naczynioruchowy obejmuje opuchliznę powieki, obrzęk twarzy, opuchliznę wargi i opuchliznę okołooczodołową.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit
W kluczowym badaniu III fazy najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi żołądka i jelit były biegunka, ból brzucha i nudności z biegunką i nudnościami wykazującymi działanie zależne od dawki. Większość zgłoszonych zdarzeń żołądkowo-jelitowych była stopnia 1. lub 2. i była możliwa do opanowania bez konieczności przerywania dawkowania, zmniejszania dawki lub przerwania leczenia i ustępowała w miarę dalszego stosowania. Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit skutkujące zmniejszeniem dawki wystąpiły u 4,5% pacjentów. Biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym i została zgłoszona u 22,7% i 11,0% pacjentów odpowiednio w grupach wokselotoru 1500 mg i placebo. Zgłoszono jeden (1,1%) przypadek biegunki 3. stopnia. Ciężkie działanie niepożądane w postaci nudności, które wymagało hospitalizacji wystąpiło u jednego (1,1%) pacjenta w grupie wokselotoru 1500 mg.

Nadwrażliwość na lek
W kluczowym badaniu III fazy u jednego pacjenta (1,1%) wystąpiła nadwrażliwość na lek w 40. dniu badania. Obserwowane objawy obejmowały uogólnioną wysypkę odropodobną, pokrzywkę, duszność w łagodnym stopniu, lekki obrzęk twarzy, gorączkę, ból głowy i biegunkę. Zaobserwowano podwyższony poziom eozynofili. Objawy ustąpiły po wstrzymaniu wokselotoru, a po ponownym wprowadzeniu wokselotoru zaobserwowano nawrót objawów. Zdarzenie ustąpiło po podaniu leków przeciwhistaminowych i doustnych kortykosteroidów.

Wysypka
W kluczowym badaniu III fazy wysypkę zgłoszono u 14,8% i 11,0% pacjentów odpowiednio w grupach wokselotoru 1500 mg i placebo. Większość przypadków wysypki miała podobny wygląd (odpowiadający typowym wykwitom plamisto-grudkowym) i rozmieszczenie, nie wiązała się z objawami pozaskórnymi i była możliwa do opanowania klinicznie, stosując leczenie, w tym doustne leki przeciwhistaminowe lub miejscowe kortykosteroidy, lub bez leczenia. Analiza zależności między ekspozycją a odpowiedzią nie wykazała statystycznie istotnej zależności między dawką a odpowiedzią ani ekspozycją a odpowiedzią.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat leczonych wokselotorem w badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono jeden przypadek przedawkowania w kluczowym badaniu III fazy, w którym pacjent przyjął jednorazowo łącznie 3 000 mg wokselotoru. Nie było żadnych działań niepożądanych związanych z tym zdarzeniem.

W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i w razie potrzeby zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki hematologiczne, kod ACT: B06AX03

Mechanizm działania

Wokselotor jest inhibitorem polimeryzacji hemoglobiny S (HbS), który wiąże się z HbS w stosunku stechiometrycznym 1:1 i wykazuje preferencyjne partycjonowanie do krwinek czerwonych. Zwiększając powinowactwo Hb do tlenu, wokselotor wykazuje zależne od dawki hamowanie polimeryzacji HbS. Wokselotor hamuje sierpowanie czerwonych krwinek i poprawia ich odkształcalność.

Działanie farmakodynamiczne

Efekt farmakodynamiczny leczenia wokselotorem wykazał zależny od dawki wzrost powinowactwa tlenowego Hb, określony przez zmianę p20 i p50 (ciśnienie cząstkowe tlenu, przy którym osiąga się nasycenie tlenem Hb 20% lub 50%), który był liniowo skorelowany z ekspozycją na wokselotor, co prowadzi do zahamowania polimeryzacji HbS. Wpływ efektu antypolimeryzacji polega na zmniejszeniu hemolizy (bilirubiny pośredniej) przy jednoczesnym zmniejszeniu odsetka retikulocytów i zwiększeniu Hb, co jest zgodne z poprawą niedokrwistości hemolitycznej.

Elektrofizjologia serca
W stężeniach w osoczu około dwukrotnie wyższych od stężeń terapeutycznych wokselotor nie wydłuża odstępu QT w klinicznie istotnym stopniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

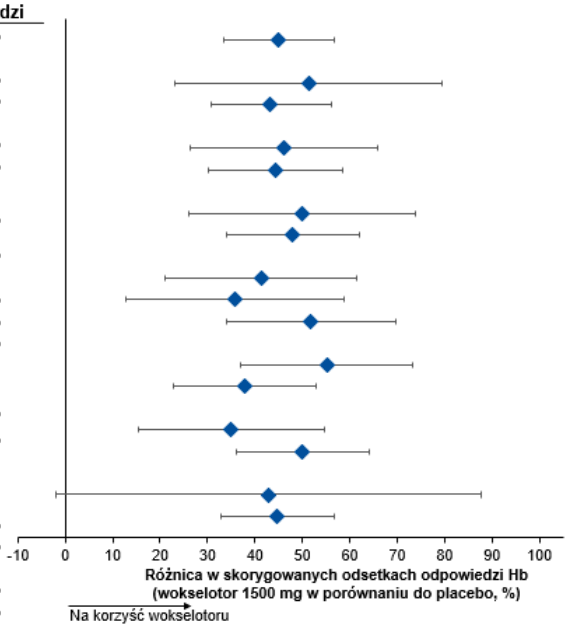
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wokselotoru u pacjentów z anemią sierpowatą oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu (EudraCT2016-003370-40). W badaniu tym 274 pacjentów przydzielono losowo do codziennego, doustnego przyjmowania wokselotoru w dawce 1500 mg (N = 90) lub wokselotoru w dawce 900 mg (N = 92) lub placebo (N = 92). Do badania włączono pacjentów, którzy mieli wyjściową wartość Hb ≥ 5,5 g/dL (3,41 mmol/L) do ≤ 10,5 g/dL (6,52 mmol/L) oraz od 1 do 10 zdarzeń przełomu naczyniowo-okluzyjnego (ang. *vaso-occlusive crisis*, VOC) w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Poza tym kwalifikujący się pacjenci przyjmujący stałe dawki hydroksymocznika przez co najmniej 90 dni mogli kontynuować leczenie hydroksymocznikiem przez cały okres badania. Randomizacja była stratyfikowana według pacjentów już otrzymujących hydroksymocznik (tak/nie), regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa, inne) i wieku (od 12 do < 18 lat, od 18 do 65 lat). Kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały pacjentów, którzy (1) otrzymywali regularne przetoczenia krwinek czerwonych, (2) otrzymywali przetoczenia krwinek czerwonych w ciągu 60 dni, (3) otrzymywali erytropoetynę w ciągu 28 dni od włączenia do badania, (4) mieli rozpoznane czynne zapalenie wątroby typu A, B lub C lub u których stwierdzono obecność wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV), (5), u których stwierdzono ciężką niewydolność nerek, (6) mieli niekontrolowaną chorobę wątroby, (7) pacjentki były w ciąży lub (8) karmiły piersią.

Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów miało genotyp HbSS, 15% miało talasemię HbS/β^0, 4% miało talasemię HbS/β^+, 3% niedokrwistość HbSC, i 3% inne warianty niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Większość otrzymywała leczenie hydroksymocznikiem (65%). Mediana wieku wynosiła 24 lata (zakres: od 12 do 64 lat); 46 (17%) pacjentów było w wieku od 12 do < 18 lat. Mediana wyjściowego poziomu Hb wynosiła 8,5 g/dl (5,28 mmol/L) [5,9 do 10,8 g/dl (3,66 do 6,70 mmol/L)]. U stu piętnastu (42%) wystąpiło jedno zdarzenie przełomu naczyniowo-okluzyjnego, a u 159 (58%) wystąpiły 2 do 10 zdarzeń w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Spośród 274 pacjentów 75 (27,4%) przedwcześnie przerwało badanie. Głównymi przyczynami przerwania udziału były wycofanie zgody (10,2%) oraz zdarzenia niepożądane (8,4%).

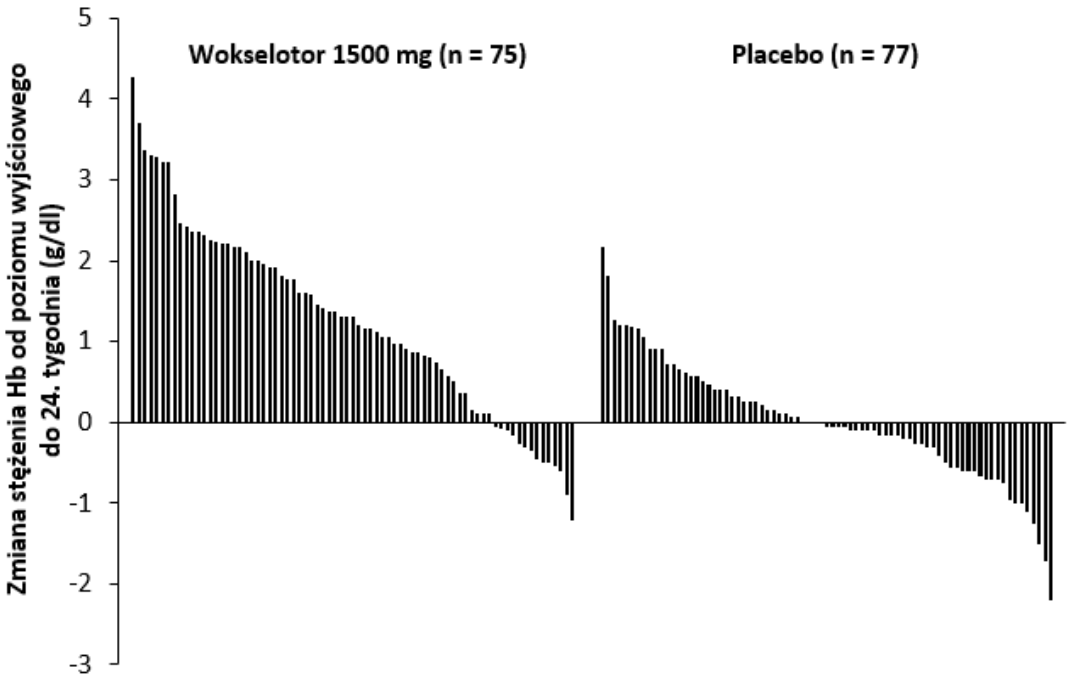
Skuteczność oparto na następującym pierwszorzędowym punkcie końcowym: Wskaźnik odpowiedzi Hb zdefiniowany jako wzrost Hb o > 1 g/dL (0,62 mmol/L) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia u pacjentów leczonych wokselotorem 1500 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Wskaźnik odpowiedzi na wokselotor 1500 mg wynosił 51,1% (46/90) w porównaniu do 6,5% (6/92) w grupie placebo (p < 0,001). Nie zaobserwowano żadnych odstających podgrup (rys. 1). Wzrost Hb obserwowano od 2. tygodnia i utrzymywał się do72. tygodnia. Rozkład zmiany Hb w stosunku do wartości wyjściowej dla poszczególnych pacjentów, którzy ukończyli 24 tygodnie leczenia wokselotorem 1500 mg lub placebo przedstawiono na rys. 2.

Rys. 1: Odpowiedź hemoglobiny w 24. tygodniu według podgrup (wokselotor 1500 mg w porównaniu do placebo) (populacja zgodna z intencją leczenia, ITT)

	Placebo		Wokselotor 1500 mg	
	N	Odsetek odpowiedzi	N	Odsetek odpowiedzi
ITT	92	6,5%	90	51,1%
Wiek				
12 do < 18 lat	17	5,9%	14	57,1%
18 do 65 lat	75	6,7%	76	50,0%
Płeć				
Mężczyźni	42	9,5%	32	56,3%
Kobiety	50	4,0%	58	48,3%
Rasa				
Arabska lub mieszkańcy Bliskiego Wschodu	20	5,0%	20	55,0%
Czarna	63	4,8%	59	52,5%
Region geograficzny				
Ameryka Północna	35	11,4%	34	52,9%
Europa	18	0%	19	36,8%
Inne	39	5,1%	37	56,8%
Przebyty przełom naczyniowo-okluzyjny (poprzedzające 12 miesięcy)				
1 epizod	39	5,1%	35	60,0%
≥ 2 epizodów	53	7,5%	55	45,5%
Stosowanie hydroksymocznika na etapie wyjściowym				
Nie	34	8,8%	32	43,8%
Tak	58	5,2%	58	55,2%
Wyjściowy poziom Hb				
< 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%



Rys. 2: Zmiana na poziomie pacjenta w stosunku do wartości wyjściowych stężenia hemoglobiny w 24. tygodniu u pacjentów, którzy ukończyli 24 tygodnie leczenia[a,b]



a. Około 83% wszystkich zrandomizowanych pacjentów ukończyło 24-tygodniowe leczenie.

b. W międzynarodowym układzie jednostek (SI) zakres Hb od -3 do 5 g/dl na osi Y odpowiada wartości od -1,86 mmol/l do 3,10 mmol/l przy przeliczeniu 0,6206.

Dodatkowa ocena skuteczności obejmowała zmianę Hb oraz procentową zmianę bilirubiny pośredniej i procentową liczbę retikulocytów od wartości wyjściowej do 24. tygodnia i 72. tygodnia (tabela 2).

Tabela 2: Skorygowana średnia (SE) zmiana stężenia hemoglobiny i klinicznych miar hemolizy od wartości wyjściowych do 24. tygodnia i 72. tygodnia (populacja ITT)

	Tydzień 24		**Tydzień 72**	
	Oxbryta 1500 mg na dobę (N = 90)	**Placebo (N = 92)**	**Oxbryta 1500 mg na dobę (N = 90)**	**Placebo (N = 92)**
Hemoglobina 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)
Wartość p	< 0,001		< 0,001	
Bilirubina pośrednia %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Procent liczby retikulocytów %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = błąd standardowy

Całkowita liczba i roczny wskaźnik częstości występowania przełomu naczyniowo-okluzyjnego w czasie leczenia były następujące: 219 zdarzeń ze skorygowanym wskaźnikiem wynoszącym 2,4 zdarzenia/rok w grupie wokselotoru 1500 mg i 293 zdarzenia ze skorygowanym wskaźnikiem wynoszącym 2,8 zdarzenia/rok w grupie placebo. Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia; jednak badanie nie miało na celu wykrycia różnicy.

W okresie wyjściowym w kluczowym badaniu klinicznym obserwowano owrzodzenia podudzi: 4 w grupie wokselotoru 1500 mg, 3 w grupie placebo. W grupie wokselotoru u wszystkich 4 pacjentów z owrzodzeniami podudzi w okresie wyjściowym nastąpiła poprawa po leczeniu (u 3 pacjentów ustąpiły do 72. tygodnia, a u jednego pacjenta nastąpiła poprawa nasilenia z umiarkowanego w okresie wyjściowym na łagodne). U jednego pacjenta podczas leczenia pojawiły się nowe owrzodzenia podudzi. W przeciwieństwie, w grupie placebo tylko u jednego z 3 pacjentów z owrzodzeniami w okresie wyjściowym wystąpiła poprawa, a u 5 pacjentów pojawiły się nowe owrzodzenia podudzi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań wokselotoru w populacji dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do < 6 miesięcy w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej anemią sierpowatą. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań wokselotoru w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do < 12 w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej anemią sierpowatą, jak również dalszych danych z badań w populacji dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Badanie GBT440 007
Badanie GBT440 007 jest trwającym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy II z zastosowaniem pojedynczej i wielokrotnej dawki, zaprojektowanym w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i skuteczności wokselotoru u dzieci i młodzieży z anemią sierpowatą. Poniżej omówiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z zakończonej części badania z zastosowaniem dawki wielokrotnej u pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat z anemią sierpowatą (z genotypem HbSS lub talasemią HbS/β^0), którzy otrzymywali wokselotor 900 mg lub 1500 mg przez 24 tygodnie.

Łącznie 25 pacjentów otrzymało wokselotor 900 mg, a 15 pacjentów otrzymało wokselotor 1500 mg. Mediana wieku w grupie wokselotoru 1500 mg wynosiła 14 lat (zakres: 12-17 lat); 33% stanowili mężczyźni, a 73% było rasy czarnej. Większość pacjentów w grupie 1500 mg miała genotyp HbSS (80%) i wszyscy stosowali hydroksymocznik w okresie wyjściowym. Trzydzieści trzy procent (33%) nie miało w wywiadzie przełomu naczyniowo-okluzyjnego w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe, a 33% miało jeden lub dwa przełomy naczyniowo-okluzyjne w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe. Mediana wyjściowego poziomu Hb wynosiła 8,8 g/dL (5,46 mmol/L). Osiemdziesiąt osiem procent (88,0%) pacjentów w grupie wokselotoru 900 mg i 80,0% pacjentów w grupie wokselotoru 1500 mg ukończyło badanie po 24 tygodniach leczenia. Jeden pacjent w grupie wokselotoru 1500 mg przerwał leczenie z powodu działania niepożądanego (biegunka 1. stopnia).

Ocena skuteczności obejmowała kliniczne pomiary niedokrwistości (Hb) i hemolizy (procent liczby retikulocytów i bilirubiny pośredniej). Zgodnie z wynikami badania fazy III z zastosowaniem wokselotoru, poprawę Hb zaobserwowano już w 2. tygodniu i utrzymywała się ona do 24 tygodnia: mediana zmiany Hb od wartości wyjściowej do średniej z tygodni 20-24 wynosiła 0,7 g/dL (0,43 mmol/L) w grupie 1500 mg; zmniejszenie procentowej liczby retikulocytów w 24. tygodniu wynosiło -17,4% (-35,6, -36,5), a zmniejszenie bilirubiny pośredniej wynosiło -42,8% (-50,5, -15,4) w grupie wokselotoru 1500 mg. Profil bezpieczeństwa był zgodny z obserwowanym w badaniu III fazy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana T_{max} wokselotoru w osoczu i pełnej krwi po podaniu doustnym wynosi 2 godziny. Średnie maksymalne stężenia we krwi pełnej i erytrocytach obserwuje się po 6 do 18 godzinach po podaniu doustnym. Parametry farmakokinetyczne są liniowe w zakresie dawek od 100 mg do 2800 mg. Stan stacjonarny po wielokrotnym podaniu osiągany jest w ciągu 8 dni, a ekspozycje na wokselotor w osoczu i pełnej krwi (tabela 3) są zgodne z kumulacją przewidywaną na podstawie danych dotyczących pojedynczej dawki u pacjentów z anemią sierpowatą.

Tabela 3: Parametry farmakokinetyczne wokselotoru w osoczu i krwi pełnej (pacjenci z anemią sierpowatą)

Parametr PK	**Wokselotor 1500 mg średnia geometryczna (%CV)**
PK w osoczu	
AUC_{0-24h} (mikrogram·h/mL)	278 (28,4)
C_{max} (mikrogram/mL)	14 (24,5)
Okres półtrwania (godziny)	38,7 (30,2)
PK we krwi pełnej	
AUC_{0-24h} (mikrogram·h/mL)	3830 (33,5)
C_{max} (mikrogram/mL)	180 (31)

Wpływ pokarmu
U zdrowych osób podanie pojedynczej dawki 900 mg produktu leczniczego Oxbryta z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu spowodowało odpowiednio 45% i 42% zwiększenie wartości C_{max} i AUC we krwi pełnej w porównaniu z warunkami na czczo.

W badaniach klinicznych pacjenci z anemią sierpowatą przyjmowali wokselotor bez instrukcji dotyczących przyjmowania pokarmu i ich ekspozycja na wokselotor w osoczu i pełnej krwi była podobna do tej u pacjentów z anemią sierpowatą, którzy przyjmowali wokselotor po całonocnym poście. Różnica jest mniejsza niż 20% dla któregokolwiek z parametrów i nie jest uważana za klinicznie istotną. Z tego względu wokselotor można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Wokselotor jest wchłaniany do osocza, a następnie dystrybuowany głównie do krwinek czerwonych ze względu na preferencyjne wiązanie z Hb. Pozorna objętość dystrybucji wokselotoru w kompartmencie centralnym i kompartmencie obwodowym u pacjentów z anemią sierpowatą wynosi odpowiednio 333 L i 72,3 L w osoczu. Wiązanie z białkami *in vitro* wynosi 99,8%. Stosunek krwi do osocza wynosi około 15:1 u pacjentów z anemią sierpowatą.

Farmakokinetyka wokselotoru u zdrowych osób różni się od pacjentów z anemią sierpowatą ze względu na różnice w partycjonowaniu do krwi i do osocza (stosunek 32:1). Objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 754 L.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że wokselotor jest intensywnie metabolizowany przez fazę I (utlenianie i redukcja), fazę II (glukuronidacja) oraz połączenie metabolizmu fazy I i II. Utlenianie wokselotoru odbywa się głównie za pośrednictwem CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP2C19, CYP2B6 i CYP2C9. W siarczanowaniu wokselotoru pośredniczą głównie SULT1B1 i SULT1C4, a w bezpośredniej glukuronidacji pośredniczą UGT1A1 i UGT1A9. Główny metabolit osocza powstaje w wyniku O-dealkilacji-siarczanowania i stanowi 16,8% materiału związanego z wokselotorem w osoczu. Pięć dalszych metabolitów stanowiło łącznie 23% materiału związanego z wokselotorem w osoczu, z indywidualnym udziałem do 9%. Wszystkie inne metabolity stanowiły mniej niż 5%.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji wokselotoru jest metabolizm, a następnie wydalanie metabolitów z moczem i kałem. Wydalanie niezmienionego wokselotoru jest minimalne (< 1% dawki w moczu). Średnia geometryczna (%CV) okresu półtrwania wokselotoru w końcowej fazie eliminacji u pacjentów z anemią sierpowatą wynosi 38,7 godziny (30,2%), przy czym stężenia w osoczu i pełnej krwi zmniejszają się równolegle. Pozorny klirens wokselotoru po podaniu doustnym oszacowano na 6,1 L/h w osoczu u pacjentów z anemią sierpowatą.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu czynności nerek na wydalanie wokselotoru u osób bez anemii sierpowatą i pacjentów z anemią sierpowatą. Po podaniu pojedynczej dawki 900 mg wokselotoru, ekspozycja w pełnej krwi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) była o 25% mniejsza w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej. Stężenia niezwiązanego leku w osoczu były porównywalne. U pacjentów z anemią sierpowatą obserwowano tendencję do większej ekspozycji na wokselotor przy niższych poziomach cystatyny C. Wyższe poziomy cystatyny C zwykle obserwowane przy zaburzeniach czynności nerek nie były związane z większą ekspozycją na wokselotor

Wokselotor nie był oceniany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
W osoczu C_{max} było 1,2-krotnie wyższe u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha), 1,5-krotnie wyższe u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i 1,4-krotnie wyższe u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha), a wartość AUC_{inf} była 1,1 raza większa u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 1,2 raza większa u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i 1,9 raza większa u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. We krwi pełnej zwiększenie ekspozycji było podobne do tego w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności

wątroby, ale zaleca się zmniejszenie dobowej dawki wokselotoru do 1 000 mg u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Oczekuje się, że wartości C_{max} w osoczu i krwi pełnej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby po dostosowaniu dawki będą podobne do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, leczonych zalecaną dawką 1500 mg na dobę. Oczekuje się, że wartości AUC w osoczu i pełnej krwi będą o około 25% większe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby po dostosowaniu dawki w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, leczonych zalecaną dawką 1500 mg na dobę.

Wpływ płci, rasy i masy ciała
Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce wokselotoru w zależności od płci, rasy i masy ciała (28 do 135 kg).

Wpływ wieku
Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce wokselotoru w zależności od wieku (od 12 do 59 lat).

Wpływ hematokrytu
Partycjonowanie wokselotoru między krwią a osoczem wzrasta wraz ze zwiększeniem hematokrytu. Gdy hematokryt zwiększał się z 30,5% u pacjentów z anemią sierpowatą (mediana przy dawce 1500 mg na dobę) do maksymalnej wartości hematokrytu mierzonego przy dawce 1500 mg na dobę (35,1%), partycjonowanie między krwią a osoczem zwiększyło się z 14,8 do 16,4 (wzrost o 11%).

Pacjenci z genotypem HbSC
Wartości AUC i C_{max} wokselotoru w krwi pełnej w stanie stacjonarnym były o 50% i 45% większe u pacjentów z genotypem HbSC (n = 11) w porównaniu z pacjentami z genotypem HbSS (n = 220), a wartości AUC i C_{max} wokselotoru w osoczu w stanie stacjonarnym były o 23% i 15% większe u pacjentów z genotypem HbSC w porównaniu do pacjentów z genotypem HbSS.

Interakcje leków in vitro
Enzymy CYP: W warunkach *in vitro* wokselotor jest inhibitorem i induktorem CYP2B6 oraz inhibitorem CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Znaczenie kliniczne jest obecnie nieznane (patrz punkt 4.5).

Enzymy UGT: Dane in *vitro* wskazują, że wokselotor nie jest inhibitorem UGT1A1, UGT1A9 i UGT2B7 przy maksymalnym stężeniu ogólnoustrojowym. Ze względu na problemy z rozpuszczalnością, w przypadku UGT1A1 nie można było zbadać stężeń do poziomu maksymalnego stężenia w jelitach. Nie zaobserwowano hamowania w kierunku UGT1A1 na poziomie do 100 mikromoli (najwyższe badane stężenie).

Interakcje za pośrednictwem transportera: Wokselotor nie jest inhibitorem P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K ani BSEP. Wokselotor działa jako inhibitor transporterów OATP1B1, OAT3 i MATE1 (patrz punkt 4.5). Wokselotor nie jest substratem P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Toksyczność dawki wielokrotnej

Głównymi objawami związanymi z wielokrotnym podawaniem wokselotoru była kompensacyjna erytropoeza, objawiająca się zwiększeniem masy czerwonych krwinek (↑ RBC, HCT, Hb, RET), co korelowało w obrazie mikroskopowym z hiperkomórkowym szpikiem kostnym i czerwoną miazgą śledzionową oraz zwiększoną masą śledziony u szczurów, myszy i małp cynomolgus. U małp wczesne etapy tego działania obserwowano przy poziomach dawek porównywalnych z ekspozycją kliniczną

(wielokrotność ekspozycji ~0,6 na podstawie wartości C_{max} w osoczu). Wokselotor powodował również nietolerancję przewodu pokarmowego przypisywaną miejscowemu podrażnieniu. Inne działania przypisywane wokselotorowi obejmują indukcję enzymów CYP w wątrobie myszy i szczurów, zmienioną odpowiedź antygenową zależną od limfocytów T u gryzoni i małp oraz wydłużenie skorygowanych odstępów QT (QTc) u małp. Po immunizacji hemocyjaniną skałoczepa (ang. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH), wokselotor powodował znaczne obniżenie miana IgG (u szczurów i małp) i IgM (u małp), opóźniony szczyt odpowiedzi przeciwciał (u małp) i zmiany we względnym rozmieszczeniu limfocytów (u szczurów). Efekty te obserwowano przy ekspozycji wielokrotności oczekiwanej ekspozycji klinicznej ~0,6 u małp i ~4,0 u szczurów na podstawie wartości C_{max} w osoczu. Leczenie wokselotorem przy ekspozycji wielokrotności ~2,5 przewidywanej ekspozycji klinicznej prowadziło do wydłużenia odstępów QT i QTc u małp.

Reprodukcja i rozwój

Leczenie szczurów wokselotorem przy ekspozycji wielokrotnej ~4 przewidywanej ekspozycji klinicznej spowodowało zmniejszoną ruchliwość plemników i zwiększony odsetek nieprawidłowych plemników, jak również zwiększenie masy jąder i prostaty oraz zmniejszenie masy pęcherzyków nasiennych. Działania te nie wpłynęły jednak na wydajność rozrodczą. Wokselotor nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików przy poziomach ekspozycji powodujących toksyczność dla matki (wielokrotna ekspozycja na podstawie AUC we krwi wynosząca 2,8 u szczurów i 0,3 u królików). Wokselotor przenika do mleka karmiących samic szczurów. Ekspozycja na mleko była do 0,4 raza większa od ekspozycji osocza matek, co prowadziło do późniejszej ekspozycji osocza u młodych. W badaniu prenatalnej i postnatalnej toksyczności rozwojowej niekorzystny wpływ na potomstwo, objawiający się obniżonym wskaźnikiem żywotności potomstwa i utrzymującą się niższą masą młodych, obserwowano przy przewidywanej wielokrotności ekspozycji wynoszącej ~2,6 przewidywanej ekspozycji u ludzi.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że wokselotor nie wykazuje zdolności do bioakumulacji i nie jest toksyczny dla środowiska naturalnego, może być jednak trwały w osadach (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Krzemionka koloidalna bezwodna(E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci i aluminiową uszczelką indukcyjną. Butelka zawiera również pojemnik ze środkiem osuszającym z żelem krzemionkowym i poliestrową spiralę.

Wielkość opakowania: 90 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może być trwały w środowisku (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1622/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.02.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego/wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

lub

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxbryta 500 mg tabletki powlekane
wokselotor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg wokselotoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1622/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Oxbryta 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxbryta 500 mg tabletki powlekane
wokselotor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg wokselotoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie połykać środka osuszającego.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1622/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora na pudełku kartonowym.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Oxbryta 500 mg tabletki powlekane
wokselotor

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Oxbryta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Oxbryta
3. Jak przyjmować lek Oxbryta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Oxbryta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Oxbryta i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Oxbryta i jak działa

Substancją czynną leku Oxbryta jest wokselotor. Wokselotor oddziałuje na białko w czerwonych krwinkach zwane hemoglobiną, pomagając mu pobierać tlen, aby czerwone krwinki mogły dostarczać go do całego organizmu.

Pacjenci z chorobą zwaną anemią sierpowatą mają zmienioną postać hemoglobiny, zwaną hemoglobiną sierpowatą, która różni się od zwykłej hemoglobiny. Przekazując tlen tkankom, hemoglobina sierpowata skleja się, tworząc długie pręciki i powoduje, że czerwone krwinki przybierają kształt cienkiego półksiężyca oraz stają się sztywne i sierpowate. Sierpowate krwinki czerwone nie dostarczają tlenu tak dobrze, jak zdrowe krwinki czerwone, a także są szybciej rozkładane, co prowadzi do obniżenia liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna). Poprawiając sposób, w jaki zmieniona hemoglobina zatrzymuje tlen, lek Oxbryta poprawia czynność czerwonych krwinek i przedłuża ich żywotność.

W jakim celu stosuje się lek Oxbryta

Lek Oxbryta w monoterapii lub jednocześnie z hydroksykarbamidem (znanym również jako hydroksymocznik) jest stosowany w leczeniu **niedokrwistości hemolitycznej** u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat z **anemią sierpowatą**.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Oxbryta

Kiedy nie przyjmować leku Oxbryta

- Jeśli pacjent ma uczulenie na wokselotor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Oxbryta należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent ma:
- ciężkie choroby nerek
- ciężkie choroby wątroby. Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku Oxbryta.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej należy przerwać przyjmowanie leku Oxbryta i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub wezwać pomoc medyczną w nagłych wypadkach. Objawy to na przykład wysypka, w tym pokrzywka, duszność i obrzęk twarzy.

U pacjentów leczonych lekiem Oxbryta zgłaszano ciężkie reakcje skórne, jak wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tą ciężką reakcją skórną, opisaną w punkcie 4, należy przerwać stosowanie leku Oxbryta i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

Jeśli pacjent otrzymuje przetoczenia krwi, należy omówić z lekarzem możliwe trudności z interpretacją niektórych badań krwi podczas przyjmowania tego leku.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych w tej grupie wiekowej.

Lek Oxbryta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Oxbryta lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- ryfampicynę (stosowaną w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- fenobarbital, karbamazepinę, fenytoinę (stosowane w leczeniu padaczki i innych chorób)
- sirolimus, takrolimus (stosowane w zapobieganiu odrzuceniu narządu po przeszczepie)
- ziele dziurawca (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji)
- alfentanyl (środek przeciwbólowy stosowany podczas operacji ze znieczuleniem)

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Oxbryta, jeśli pacjent ma zaplanowaną procedurę medyczną lub zabieg chirurgiczny.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża**
  Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy należy przerwać przyjmowanie leku Oxbryta w czasie ciąży.

- **Karmienie piersią**
  Leku Oxbryta nie stosować podczas karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, czy wokselotor przenika do mleka ludzkiego i może mieć wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Oxbryta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Oxbryta zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę składającą się z trzech tabletek, co znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak przyjmować lek Oxbryta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat to:
Trzy tabletki 500 mg przyjmowane doustnie raz na dobę.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletek nie należy kroić, kruszyć ani żuć ze względu na nieprzyjemny smak.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Oxbryta

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Oxbryta

Należy kontynuować leczenie następnego dnia według zwykle stosowanego harmonogramu dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Oxbryta

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez porady lekarza. Ważne jest, aby lek Oxbryta przyjmować codziennie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać przyjmowanie leku Oxbryta i natychmiast poinformować lekarza lub wezwać pomoc medyczną w nagłych wypadkach, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

Niezbyt często (mogą występować maksymalnie u 1 na 100 osób)
- **reakcje alergiczne**

Objawy to na przykład wysypka, w tym pokrzywka, duszność i obrzęk twarzy.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- rozległa wysypka, gorączka i powiększenie węzłów chłonnych (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek)
- opuchlizna powiek, twarzy i warg (obrzęk naczynioruchowy)

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z następującą częstością:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- biegunka
- ból brzucha
- nudności
- wysypka

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- świąd

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Oxbryta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Oxbryta

- Substancją czynną leku jest wokselotor. Jedna tabletka zawiera 500 mg wokselotoru.
- Pozostałe składniki to:
  - celuloza mikrokrystaliczna (E460)
  - kroskarmeloza sodowa (E468)
  - sodu laurylosiarczan (E487)
  - krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
  - magnezu stearynian (E470b)
  - alkohol poliwinylowy (E1203)
  - tytanu dwutlenek (E171)
  - glikol propylenowy (E1521)
  - talk (E553b)
  - żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Oxbryta i co zawiera opakowanie

Owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o barwie jasnożółtej do żółtej, z wytłoczonym napisem „GBT 500” po jednej stronie. Wymiary tabletki: około 18 mm × 10 mm.

Opakowanie leku Oxbryta to plastikowa butelka z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Każda butelka zawiera 90 tabletek powlekanych. Butelka zawiera również spiralę i pojemnik ze środkiem osuszającym z żelem krzemionkowym, zabezpieczającym lek przed wilgocią. Butelka dostarczana jest w tekturowym pudełku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących wokselotoru, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka stosowania, pochodzących z badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach, z uwzględnieniem bliskiego związku czasowego, przypadków ustąpienia działania niepożądanego po odstawieniu produktu leczniczego i (lub) jego ponownego wystąpienia po ponownym zastosowaniu produktu, komitet PRAC uważa, że istnieje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo występowania związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem wokselotoru a świądem, a także pomiędzy stosowaniem wokselotoru a obrzękiem naczynioruchowym (w tym opuchlizną wargi, opuchlizną powieki, obrzękiem twarzy i opuchlizną okołooczodołową). W związku z tym komitet PRAC stwierdził, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających wokselotor.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wokselotoru CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną wokselotor pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.