

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Oxbryta 500 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de voxelotor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película de cor amarela clara a amarela, biconvexo, em forma oval com aproximadamente 18 mm × 10 mm, com “GBT 500” gravado numa das faces.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Oxbryta é indicado para o tratamento da anemia hemolítica causada por doença de células falciformes (DCF) em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos em monoterapia ou em associação com a hidroxycarbamida.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento de DCF.

#### Posologia

A dose recomendada de Oxbryta é de 1 500 mg (três comprimidos revestidos por película de 500 mg) tomados por via oral, uma vez por dia.

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve prosseguir no dia a seguir à dose esquecida.

#### *População pediátrica*

A dose recomendada de Oxbryta em doentes dos 12 aos < 18 anos de idade é idêntica à dos adultos.

A segurança e eficácia de Oxbryta em doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. Oxbryta não foi avaliado em doentes com doença renal terminal (DRT) com necessidade de diálise (ver secção 4.4).

### *Compromisso hepático*

Não é recomendado qualquer ajuste posológico de Oxbryta em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A dose recomendada de voxelotor em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C) é de 1 000 mg (dois comprimidos revestidos por película de 500 mg) tomados uma vez por dia (ver secção 4.4).

### Modo de administração

Oxbryta comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros com água. Oxbryta pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos não devem ser partidos, esmagados ou mastigados devido ao sabor desagradável.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Reações de hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade graves em < 1% dos doentes tratados com voxelotor em estudos clínicos. As manifestações clínicas podem incluir erupção cutânea generalizada, urticária, dispneia ligeira, tumefação facial ligeira e eosinofilia (ver secção 4.8).

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, o voxelotor tem de ser descontinuado e tem de ser administrada terapêutica médica apropriada. O voxelotor não pode ser reiniciado em doentes que tiveram estes sintomas com a utilização anterior.

#### Reações cutâneas adversas graves (RCAG)

Foram comunicados casos de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), também designada por hipersensibilidade multiorgânica, que pode colocar a vida em risco ou ser fatal, em associação com Oxbryta (ver secção 4.8).

Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados quanto aos sinais e sintomas e devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à existência de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Oxbryta deve ser imediatamente interrompido e deve ser considerado um tratamento alternativo. Caso o doente tenha desenvolvido uma reação grave com a utilização de Oxbryta, tal como DRESS, o tratamento com Oxbryta não deve ser reiniciado nesse doente em nenhuma circunstância.

#### Interferência com análises laboratoriais

A administração de Oxbryta pode interferir com a quantificação de subtipos da hemoglobina (Hb) (HbA, HbS e HbF) por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Se for necessária uma quantificação exata das variantes de Hb, a cromatografia deve ser realizada numa altura em que o doente não tenha recebido terapêutica com Oxbryta nos 10 dias imediatamente anteriores.

#### Compromisso renal

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do voxelotor em indivíduos com DCF e compromisso renal ligeiro a grave (ver secção 5.2). Não é recomendado qualquer ajuste posológico. A segurança de voxelotor não foi avaliada em doentes com DCF e DRT com necessidade de diálise.

### Compromisso hepático

Existem dados limitados sobre a segurança de voxelotor em doentes com DCF e diferentes graus de compromisso hepático. Com base em dados de farmacocinética em indivíduos sem DCF, o compromisso hepático grave aumenta a exposição ao voxelotor (ver secção 5.2). A dose de voxelotor em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C) deve ser ajustada (ver secção 4.2).

### Indutores potentes da CYP3A4 concomitantes

A utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 com Oxbryta deve ser evitada, devido ao risco de diminuição da eficácia do voxelotor (ver secção 4.5).

### Genótipos de DCF

A maioria dos doentes (90,5%) no estudo principal de Fase 3 tinha o genótipo HbSS (75,2%) de DCF ou HbS/talassemia  $\beta$  (15,3%). Por conseguinte, os dados da segurança e eficácia noutros genótipos de DCF são limitados.

### Idosos

Os estudos clínicos de voxelotor não incluíram doentes com > 65 anos de idade.

### Associação terapêutica com hidroxycarbamida

Quando Oxbryta é administrado em associação com a hidroxycarbamida, deve ser consultada a informação de prescrição da hidroxycarbamida.

### Efeitos imunossupressores

O voxelotor diminuiu a resposta imune humoral aos antígenos em ratos e macacos. Não pode ser excluída uma relevância clínica em doentes já imunocomprometidos ou em doentes tratados com fármacos imunossupressores.

### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 500 mg (dose diária), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeito de outros medicamentos no voxelotor

#### *Indutores potentes da CYP3A4*

A coadministração de indutores potentes da CYP3A4 poderá diminuir a exposição ao voxelotor e poderá resultar em redução da eficácia.

A coadministração de voxelotor com indutores potentes da CYP3A4 (ou seja, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e extrato de hipericão) deve ser evitada.

#### *Outras interações estudadas*

O itraconazol (um inibidor potente da CYP3A4), o omeprazol (antiácido) e a hidroxycarbamida não tiveram qualquer efeito na farmacocinética do voxelotor.

## Efeito do voxelotor noutros medicamentos

### *Substratos da CYP3A4*

O voxelotor aumentou a exposição sistémica ao midazolam (um substrato sensível da CYP3A4). O aumento observado da exposição ao midazolam, um substrato da CYP3A4, foi de 1,6 vezes em indivíduos saudáveis para uma dose subterapêutica de voxelotor ( $C_{\max}$  observada do voxelotor de 7,0 - 8,0 microgramas/ml e AUC de 126,3 - 148,9 microgramas·h/ml). É de esperar que o efeito com a dose completa de voxelotor seja superior. A coadministração de voxelotor com substratos sensíveis da CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (ou seja, alfentanilo, sirolímus e tacrolímus) deve ser evitada. Se a utilização concomitante for inevitável, considerar reduzir a dose dos substratos sensíveis da CYP3A4.

### *Substratos da CYP2B6*

Estudos *in vitro* indicaram que o voxelotor atua como inibidor e indutor da CYP2B6 (ver secção 5.2). A relevância clínica é atualmente desconhecida, e recomenda-se cautela ao coadministrar voxelotor com substratos sensíveis da CYP2B6, tais como o bupropiom e o efavirenz.

### *Substratos da CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19*

O voxelotor é um inibidor *in vitro* da CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 para as concentrações sistémicas máximas. Não se observou qualquer alteração nas exposições da S-varfarina (substrato da CYP2C9) e do omeprazol (substrato da CYP2C19) em voluntários saudáveis com uma dose subterapêutica de voxelotor ( $C_{\max}$  observada do voxelotor de 7,0 - 8,0 microgramas/ml e AUC de 126,3 - 148,9 microgramas·h/ml). O efeito com a dose completa de voxelotor é atualmente desconhecido. Recomenda-se cautela ao coadministrar voxelotor com substratos sensíveis das enzimas CYP.

### *Interações medicamentosas mediadas por transportadores*

Estudos *in vitro* indicaram que o voxelotor pode atuar como inibidor dos transportadores OATP1B1, OAT3 e MATE1 (ver secção 5.2). Por conseguinte, recomenda-se cautela ao coadministrar voxelotor com substratos sensíveis destes transportadores, especialmente para os substratos com um índice terapêutico estreito.

A utilização concomitante de voxelotor e digoxina (um substrato da gp-P) não alterou a digoxina com uma extensão clinicamente relevante. O voxelotor não é um inibidor da bomba exportadora de sais biliares (BSEP). Desconhece-se se o voxelotor afeta a absorção oral de substratos da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

### *Contraceptivos orais e outros agentes esteroides*

Não foram realizados estudos de interação específicos com contraceptivos orais. Contudo, com base nos resultados de estudos *in vitro*, não é de esperar um impacto negativo do voxelotor na eficácia contraceptiva.

### *Outras interações estudadas*

O voxelotor não alterou a exposição sistémica da cafeína (substrato da CYP1A2) e do metoprolol (substrato da CYP2D6).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de voxelotor em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Oxbryta durante a gravidez.

## Amamentação

Desconhece-se se voxelotor/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de voxelotor no leite e a subsequente absorção pelas crias (para mais pormenores ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. O voxelotor não deve ser utilizado durante a amamentação.

## Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito do voxelotor na fertilidade. Em ratos foram observados efeitos na motilidade e morfologia do esperma. Contudo, estes efeitos não afetaram o desempenho reprodutivo (ver secção 5.3). A relevância para o ser humano é desconhecida.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Oxbryta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem cefaleias (31,8%), diarreia (22,7%) e dor abdominal (22,7%). As reações adversas graves incluem cefaleias (1,1%) e hipersensibilidade ao fármaco (1,1%). Ocorreu descontinuação permanente devido a uma reação adversa em 2,3% dos doentes.

Ocorreram modificações da dose (redução ou interrupção da dose) devido a uma reação adversa em 13,6% dos doentes que receberam voxelotor no estudo principal. As reações adversas com necessidade de modificação da dose incluíram erupção cutânea (4,5%), diarreia (3,4%), cefaleias (2,3%), náuseas (2,3%), dor abdominal (1,1%) e hipersensibilidade ao fármaco (1,1%).

Reações cutâneas adversas graves (RCAG): foram comunicados casos de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação ao tratamento com Oxbryta (ver secção 4.4).

#### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 lista as reações adversas medicamentosas que ocorreram em doentes tratados com 1 500 mg de voxelotor durante um estudo principal de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com 72 semanas de duração (n = 88), bem como reações adversas da experiência pós-comercialização.

As reações adversas notificadas com voxelotor estão listadas por classes de sistemas de órgãos e termo preferido. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por categorias de frequência. As frequências estão definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis do estudo clínico). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas**

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas<sup>a</sup></b>	<b>Categoria de frequência</b>
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas<sup>a</sup></b>	<b>Categoria de frequência</b>
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia Dor abdominal <sup>b</sup> Náuseas	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea <sup>c</sup>	Muito frequentes
	Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)	Desconhecido

<sup>a</sup>. As reações adversas foram de Grau 1 ou 2 do NCI, exceto alguns casos de diarreia (n = 1), náuseas (n = 1), erupção cutânea (n = 1), erupção cutânea generalizada (n = 3) e hipersensibilidade (n = 1) que foram de Grau 3.

<sup>b</sup>. O termo “dor abdominal” inclui dor abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior.

<sup>c</sup>. O termo “erupção cutânea” inclui erupção cutânea, urticária, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa e erupção cutânea papular.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Doenças gastrointestinais (GI)*

No estudo principal de Fase 3, as reações adversas GI notificadas com mais frequência foram diarreia, dor abdominal e náuseas com a diarreia e as náuseas a exibir um efeito dependente da dose. A maioria dos acontecimentos GI notificados foram de Grau 1 ou 2 e puderam ser controlados sem necessidade de interrupção ou redução da dose ou descontinuação do tratamento e resolveram-se com a utilização continuada. As reações adversas gastrointestinais que resultaram em reduções da dose ocorreram em 4,5% dos doentes. A diarreia foi a reação adversa mais frequente e foi notificada em 22,7% e 11,0% dos doentes no grupo de 1 500 mg de voxelotor e no grupo do placebo, respetivamente. Houve 1 (1,1%) notificação de diarreia de Grau 3. Ocorreu uma reação adversa grave de náuseas que resultou em hospitalização em 1 (1,1%) doente no grupo de 1 500 mg de voxelotor.

### *Hipersensibilidade ao fármaco*

No estudo principal de Fase 3, 1 (1,1%) doente teve hipersensibilidade ao fármaco no dia 40 do estudo. Os sintomas observados incluíram erupção cutânea morbiliforme generalizada, urticária, dispneia ligeira, tumefação facial ligeira, cefaleias e diarreia. Foram detetados eosinófilos elevados. Os sintomas melhoraram após a descontinuação do voxelotor e foi observada recorrência após a reintrodução do voxelotor. O acontecimento resolveu-se com anti-histamínicos e corticosteroides orais.

### *Erupção cutânea*

No estudo principal de Fase 3, foi notificada erupção cutânea em 14,8% e 11,0% dos doentes no grupo de 1 500 mg de voxelotor e no grupo do placebo, respetivamente. A maioria dos acontecimentos de erupção cutânea tinha um aspeto (consistente com erupções maculopapulares de origem farmacológica típicas) e distribuição semelhantes, não estavam associadas a sintomas extradérmicos e eram clinicamente controláveis com ou sem tratamento, incluindo anti-histamínicos orais ou corticosteroides tópicos. A análise exposição-resposta não revelou uma relação dose-resposta ou exposição-resposta estatisticamente significativa.

## População pediátrica

O perfil de segurança observado em doentes pediátricos dos 12 aos < 18 anos de idade tratados com voxelotor nos estudos clínicos foi semelhante ao observado nos doentes adultos.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Houve uma notificação de sobredosagem no estudo principal de Fase 3, um caso em que um doente tomou um total de 3 000 mg de voxelotor de uma vez só. Não ocorreram reações adversas associadas a este acontecimento.

No caso de sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme necessário.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, código ATC: B06AX03

#### Mecanismo de ação

O voxelotor é um inibidor da polimerização da hemoglobina S (HbS) que se liga à HbS com uma estequiometria 1:1 e demonstra partição preferencial para os eritrócitos (RBC). Ao aumentar a afinidade da Hb para o oxigénio, o voxelotor demonstra uma inibição dependente da dose da polimerização da HbS. O voxelotor inibe os RBC de tomar a forma de uma foice e melhora a deformabilidade dos RBC.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O efeito farmacodinâmico do tratamento com voxelotor demonstrou um aumento dependente da dose da afinidade da Hb para o oxigénio, tal como determinado pela alteração na p20 e p50 (pressão parcial do oxigénio para a qual é alcançada uma saturação de oxigénio na Hb de 20% e 50%, respetivamente) que se correlacionava linearmente com a exposição ao voxelotor, resultando na inibição da polimerização da HbS. O impacto do efeito antipolimerização é a redução das medições da hemólise (bilirrubina indireta) com uma diminuição concomitante da percentagem de reticulócitos e um aumento da Hb, consistente com uma melhoria da anemia hemolítica.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Para concentrações plasmáticas cerca de 2 vezes acima das concentrações terapêuticas, o voxelotor não prolonga o intervalo QT para qualquer extensão clinicamente relevante.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do voxelotor em doentes com DCF foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (EudraCT2016-003370-40). Neste estudo, 274 doentes foram aleatorizados para administração oral diária de 1 500 mg de voxelotor (N = 90), 900 mg de voxelotor (N = 92) ou placebo (N = 92). Os doentes eram incluídos se tivessem uma Hb entre  $\geq 5,5$  g/dl (3,41 mmol/l) e  $\leq 10,5$  g/dl (6,52 mmol/L) no início do estudo e 1 a 10 episódios de crise vasoclusiva (CVO) nos 12 meses anteriores à inclusão. Doentes elegíveis a tomar doses estáveis de hidroxycarbamida durante, pelo menos, 90 dias foram autorizados a prosseguir com a terapêutica com hidroxycarbamida durante o estudo. A aleatorização foi estratificada por doentes já a receber hidroxycarbamida (sim, não), região geográfica (América do Norte, Europa, Outra) e idade (12 a < 18 anos, 18 a 65 anos). Os critérios de exclusão principais incluíam doentes que (1) estavam a receber transfusões regulares de RBC, (2) tinham recebido transfusões de RBC nos últimos 60 dias, (3) tinham recebido eritropoietina nos 28 dias anteriores à inclusão, (4) tinham hepatite A, B ou C ativa conhecida ou que eram positivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), (5) tinham

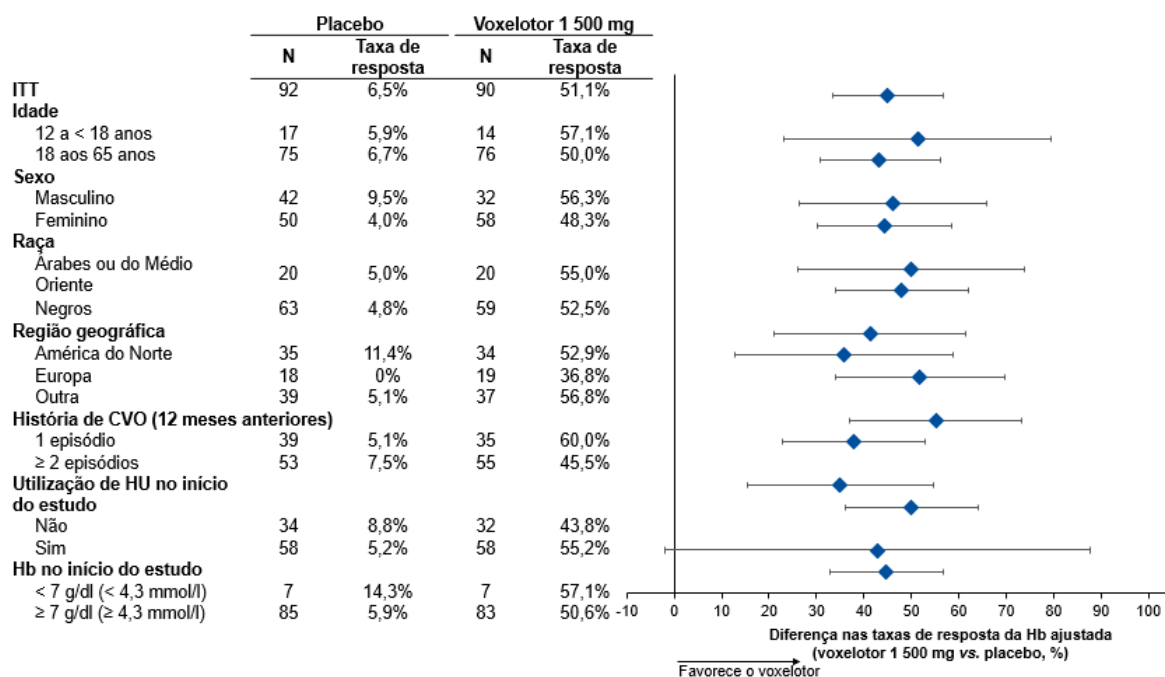


insuficiência renal grave, (6) tinham doença hepática não controlada, (7) estavam grávidas ou (8) estavam a amamentar.

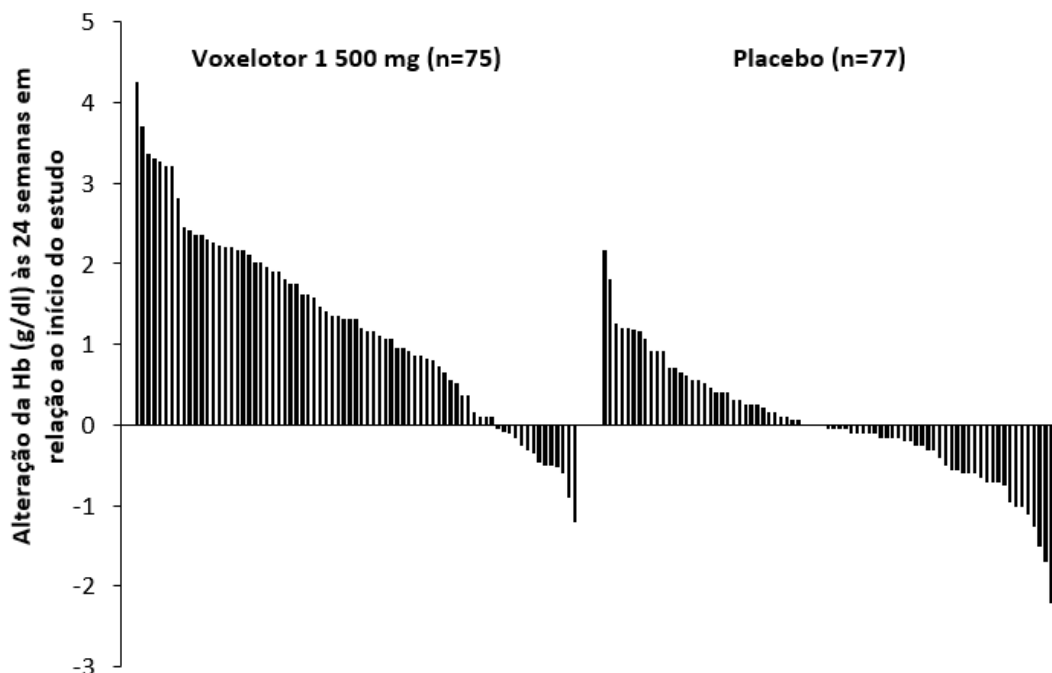
Setenta e cinco por cento (75%) dos doentes tinham o genótipo HbSS, 15% tinham HbS/talassemia  $\beta$ , 4% tinham HbS/talassemia  $\beta^+$ , 3% tinham HbSC e 3% outras variantes de células falciformes. A maioria dos doentes estava a receber terapêutica com hidroxycarbamida (65%). A mediana da idade era de 24 anos (intervalo: 12 a 64 anos) e 46 (17%) dos doentes tinham entre 12 a < 18 anos de idade. A mediana da Hb no início do estudo era de 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 g/dl a 10,8 g/dl [3,66 mmol/l a 6,70 mmol/l]). Cento e quinze (42%) doentes tinham tido um episódio de CVO e 159 (58%) tinham tido 2 a 10 episódios nos 12 meses anteriores à inclusão. Dos 274 doentes, 75 (27,4%) descontinuaram o estudo na fase inicial. Os motivos principais para a descontinuação foram a retirada do consentimento (10,2%) e acontecimentos adversos (8,4%).

A eficácia baseava-se no seguinte parâmetro de avaliação primário: Taxa de resposta da Hb, definida como um aumento da Hb > 1 g/dl (0,62 mmol/l) desde o início do estudo até à Semana 24 em doentes tratados com 1 500 mg de voxelotor *versus* placebo. A taxa de resposta para 1 500 mg de voxelotor foi de 51,1% (46/90) comparativamente a 6,5% (6/92) no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ). Não foram observados subgrupos de valores atípicos (*outliers*) (Figura 1). O aumento da Hb começou a ser observado na Semana 2 e manteve-se até à Semana 72. A distribuição da alteração da Hb desde o início do estudo para doentes individuais que completaram 24 semanas de tratamento com 1 500 mg de voxelotor ou placebo está ilustrada na Figura 2.

**Figura 1: Resposta da hemoglobina na Semana 24 por subgrupos (1 500 mg de voxelotor vs. placebo) (população de intenção de tratar [ITT])**



**Figura 2: Variação a nível individual em relação ao início do estudo da hemoglobina na Semana 24 em doentes que completaram 24 semanas de tratamento<sup>a,b</sup>**



- a. Aproximadamente 83% de todos os doentes aleatorizados completaram 24 semanas de tratamento.  
 b. No Sistema Internacional (SI) de Unidades, o intervalo da Hb de -3 g/dl a 5 g/dl no eixo dos Y corresponde a -1,86 mmol/l a 3,10 mmol/l, com base num fator de conversão de 0,6206.

A avaliação adicional da eficácia incluiu a alteração da Hb e a alteração percentual da bilirrubina indireta e da percentagem de reticulócitos desde o início do estudo até à Semana 24 e à Semana 72 (Tabela 2).

**Tabela 2: Média ajustada (EP) da alteração desde o início do tratamento até às Semanas 24 e 72 da hemoglobina e das medições clínicas da hemólise (população ITT)**

	Semana 24		Semana 72	
	Oxbryta 1 500 mg QD (N = 90)	Placebo (N = 92)	Oxbryta 1 500 mg QD (N = 90)	Placebo (N = 92)
Hemoglobina 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)
Valor p	< 0,001		< 0,001	
Bilirrubina indireta, %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Contagem de reticulócitos, %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

EP = erro padrão

O número total e taxa de incidência (TI) anual de CVO durante o tratamento são os seguintes: 219 acontecimentos com TI ajustada de 2,4 acontecimentos/ano no grupo de 1 500 mg de voxelotor e de 293 acontecimentos com TI ajustada de 2,8 acontecimentos/ano no grupo do placebo. Não foi

observada qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento; contudo, o estudo não foi concebido para detetar uma diferença.

No estudo principal, foram observadas úlceras na perna no início do estudo: 4 no grupo de 1 500 mg de voxelotor e 3 no grupo do placebo. No grupo do voxelotor, os 4 doentes com úlceras na perna no início do estudo melhoraram após o tratamento (3 doentes alcançaram resolução na Semana 72 e um doente com intensidade moderada no início do estudo melhorou para intensidade ligeira). Um doente desenvolveu novas úlceras na perna durante o tratamento. Pelo contrário, no grupo do placebo, apenas um dos 3 doentes com úlceras na perna no início do estudo melhorou e 5 doentes desenvolveram novas úlceras na perna.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com voxelotor na população pediátrica desde o nascimento até aos < 6 meses de idade no tratamento da anemia hemolítica causada por DCF (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com voxelotor na população pediátrica desde os 6 meses até aos < 12 anos de idade no tratamento da anemia hemolítica causada por DCF, bem como de dados adicionais de estudos na população pediátrica com menos de 18 anos de idade (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### *Estudo GBT440 007*

O estudo GBT440 007 é um estudo de Fase 2, multicêntrico, em regime aberto de dose única e doses múltiplas que está a decorrer, concebido para avaliar a segurança, a tolerabilidade, a farmacocinética (FC) e a eficácia do voxelotor em doentes pediátricos com DCF. Os dados da eficácia e da segurança da parte com doses múltiplas concluída em doentes dos 12 aos < 18 anos de idade com DCF (HbSS ou HbS/talassemia  $\beta$ ) que receberam 900 mg ou 1 500 mg de voxelotor durante 24 semanas são discutidos aqui.

No total, 25 doentes receberam 900 mg de voxelotor e 15 doentes receberam 1 500 mg de voxelotor. A mediana da idade no grupo de 1 500 mg de voxelotor era de 14 anos (intervalo: 12-17 anos), 33% eram do sexo masculino e 73% eram negros. A maioria dos doentes do grupo de 1 500 mg tinha o genótipo HbSS (80%) e todos utilizavam hidroxycarbamida no início do estudo. Trinta e três por cento (33%) não tinham história de CVO nos 12 meses anteriores à seleção e 33% tinham tido 1 ou 2 CVO nos 12 meses anteriores à seleção. A mediana da Hb no início do estudo era de 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Oitenta e oito por cento (88,0%) dos doentes no grupo de 900 mg de voxelotor e 80,0% dos doentes no grupo de 1 500 mg de voxelotor completaram o estudo com 24 semanas de tratamento. Um doente no grupo de 1 500 mg de voxelotor descontinuou devido a uma reação adversa (diarreia de Grau 1).

As avaliações da eficácia incluíram medições clínicas da anemia (Hb) e da hemólise (percentagem de reticulócitos e bilirrubina indireta). De forma consistente com os resultados do estudo de Fase 3 de voxelotor, foram observadas melhorias na Hb logo na Semana 2 e que se mantiveram até à Semana 24: a mediana da alteração da Hb desde o início do estudo até à média da Semana 20/Semana 24 foi de 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) para o grupo de 1 500 mg, o decréscimo na percentagem de reticulócito às 24 semanas era de -17,4% (-35,6, -36,5) e o decréscimo na bilirrubina indireta era de -42,8% (-50,5, -15,4) no grupo de 1 500 mg de voxelotor. O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo de Fase 3.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A mediana do  $T_{max}$  do voxelotor no plasma e no sangue total após administração oral é de 2 horas. As concentrações máximas médias no sangue total e nos RBC são observadas entre 6 a 18 horas após a

administração oral. A FC é linear ao longo do intervalo de dose de 100 mg até 2 800 mg. O estado estacionário após administração repetida é alcançado dentro de 8 dias e as exposições ao voxelotor no plasma e no sangue total (Tabela 3) são consistentes com a acumulação prevista, com base nos dados de dose única em doentes com DCF.

**Tabela 3: Parâmetros de farmacocinética do voxelotor no plasma e no sangue total (indivíduos com DCF)**

Parâmetro de FC	Média geométrica (%CV) de 1 500 mg de voxelotor
<b>FC no plasma</b>	
AUC <sub>0-24h</sub> (microgramas·h/ml)	278 (28,4)
C <sub>max</sub> (microgramas/ml)	14 (24,5)
Semivida (horas)	38,7 (30,2)
<b>FC no sangue total</b>	
AUC <sub>0-24h</sub> (microgramas·h/ml)	3 830 (33,5)
C <sub>max</sub> (microgramas/ml)	180 (31)

#### *Efeito dos alimentos*

Em participantes saudáveis, a administração de uma dose única de 900 mg de Oxbryta com uma refeição com elevado teor em gordura resultou num aumento de 45% e 42% da C<sub>max</sub> e AUC no sangue total, respetivamente, comparado com jejum.

Em estudos clínicos, participantes com DCF tomaram o voxelotor sem instruções relativamente à ingestão de alimentos e tiveram exposições ao voxelotor no plasma e no sangue total semelhantes às de participantes com DCF que tomaram o voxelotor após uma noite de jejum. A diferença é inferior a 20% para qualquer um dos parâmetros e não foi considerada como sendo clinicamente significativa. Por conseguinte, o voxelotor pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### Distribuição

O voxelotor é absorvido para o plasma e, em seguida, distribuído predominantemente para os RBC, devido à sua ligação preferencial à Hb. O volume de distribuição aparente do voxelotor do compartimento central e do compartimento periférico em doentes com DCF é de 333 l e 72,3 l no plasma, respetivamente. A ligação às proteínas é de 99,8%, *in vitro*. A razão da concentração entre o sangue e o plasma é de aproximadamente 15:1 em doentes com DCF.

A farmacocinética do voxelotor em indivíduos saudáveis é diferente da de doentes com DCF devido às diferenças na partição entre o sangue e o plasma (razão de 32:1). O volume de distribuição em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 754 l.

#### Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que o voxelotor é extensamente metabolizado através de metabolismo de Fase I (oxidação e redução), Fase II (glucuronidação) e combinações de Fase I e II. A oxidação do voxelotor é mediada principalmente pela CYP3A4, com pequenas contribuições da CYP2C19, CYP2B6 e CYP2C9. A sulfatação do voxelotor é mediada principalmente pela SULT1B1 e SULT1C4 e a glucuronidação direta do voxelotor é mediada pela UGT1A1 e UGT1A9. O principal metabolito plasmático resulta da O-desalquilação-sulfatação e representa 16,8% do material relacionado com o voxelotor no plasma. Cinco outros metabolitos representam um total de 23% do material relacionado com o voxelotor no plasma, com contribuições individuais de até 9%. Todos os outros metabolitos representam menos de 5%.

## Eliminação

A principal via de eliminação do voxelotor é através do metabolismo com a subsequente excreção dos metabolitos na urina e nas fezes. A excreção de voxelotor inalterado é mínima (< 1% da dose na urina). A média geométrica (%CV) da semivida de eliminação terminal do voxelotor em doentes com DCF é de 38,7 horas (30,2%) com as concentrações no plasma e no sangue total a declinarem em paralelo. Calcula-se que a depuração oral aparente do voxelotor seja de 6,1 l/h no plasma em doentes com DCF.

## Populações especiais

### *Doentes com compromisso renal*

Não se constatou qualquer efeito clinicamente significativo da função renal na excreção do voxelotor em indivíduos sem DCF e em doentes com DCF. Após uma dose única de 900 mg de voxelotor, as exposições no sangue total em indivíduos com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) foram 25% inferiores comparativamente a controlos saudáveis. As concentrações plasmáticas da forma não ligada foram comparáveis. Em doentes com DCF, foi observada uma tendência para uma exposição superior ao voxelotor com níveis inferiores de Cistatina C. Os níveis mais elevados de Cistatina C habitualmente observados com o compromisso renal não foram associados a uma exposição superior ao voxelotor.

O voxelotor não foi avaliado em doentes com DRT com necessidade de diálise.

### *Doentes com compromisso hepático*

No plasma, a C<sub>max</sub> era 1,2 vezes mais elevada nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A), 1,5 vezes mais elevada nos indivíduos com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) e 1,4 vezes mais elevada nos indivíduos com compromisso hepático grave (Child Pugh C) e a AUC<sub>inf</sub> era 1,1 vezes mais elevada nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro, 1,2 vezes mais elevada nos indivíduos com compromisso hepático moderado e 1,9 vezes mais elevada nos indivíduos com compromisso hepático grave. No sangue total, o aumento da exposição foi semelhante ao observado no plasma. Não se justifica um ajuste da dose em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, mas recomenda-se a redução da dose diária de voxelotor para 1 000 mg em indivíduos com compromisso hepático grave (ver secção 4.2). É de esperar que os valores de C<sub>max</sub> no plasma e no sangue total em doentes com compromisso hepático grave após ajuste da dose sejam semelhantes aos de doentes com função hepática normal tratados com a dose recomendada de 1 500 mg por dia. É de esperar que a AUC no plasma e no sangue total sejam ~25% superiores em doentes com compromisso hepático grave após ajuste da dose comparativamente às de doentes com função hepática normal tratados com a dose recomendada de 1 500 mg por dia.

### *Efeito do sexo, raça e peso corporal*

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do voxelotor com base no sexo, raça e peso corporal (28 kg a 135 kg).

### *Efeito da idade*

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do voxelotor com base na idade (12 a 59 anos).

### *Efeito do hematócrito*

A partição sangue:plasma do voxelotor aumenta com o aumento do hematócrito. À medida que o hematócrito aumentou de 30,5% em doentes com DCF (mediana com 1 500 mg por dia) para o hematócrito máximo medido com 1 500 mg por dia (35,1%), a partição sangue:plasma aumentou de 14,8 para 16,4 (aumento de 11%).

### *Doentes com o genótipo HbSC*

A AUC e a C<sub>max</sub> no estado estacionário no sangue total do voxelotor eram 50% e 45% superiores em doentes com o genótipo HbSC (n = 11) comparativamente a doentes com o genótipo HbSS (n = 220) e

a AUC e a  $C_{max}$  no estado estacionário no plasma do voxelotor eram 23% e 15% superiores em doentes com o genótipo HbSC comparativamente a doentes com o genótipo HbSS.

#### *Interações medicamentosas in vitro*

*Enzimas do CYP:* *In vitro*, o voxelotor é um inibidor e indutor da CYP2B6 e é um inibidor da CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. A relevância clínica é atualmente desconhecida (ver secção 4.5).

*Enzimas UGT:* Os dados *in vitro* indicam que o voxelotor não é um inibidor da UGT1A1, UGT1A9 e UGT2B7 na concentração sistémica máxima. Devido a questões de solubilidade, não foi possível investigar quaisquer concentrações até às concentrações intestinais máximas para a UGT1A1. Não foi observada inibição da UGT1A1 até aos 100 micromoles (a concentração mais elevada investigada).

*Interações mediadas por transportadores:* O voxelotor não é um inibidor da gp-P, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K ou BSEP. O voxelotor atua como inibidor dos transportadores OATP1B1, OAT3 e MATE1 (ver secção 4.5). O voxelotor não é um substrato da gp-P, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

#### Toxicidade de dose repetida

Os principais achados associados à administração de doses repetidas de voxelotor foram eritropoiese compensatória, manifestada pelo aumento da massa dos eritrócitos ( $\uparrow$  RBC, HCT, Hb, RET) correlacionada microscopicamente com medula óssea e polpa vermelha esplénica hipercelulares e aumento do peso do baço em ratos, ratinhos e macacos *cynomolgus*. Nos macacos, as primeiras fases deste efeito foram observadas para níveis de dose comparáveis à exposição clínica (múltiplos da exposição de  $\sim 0,6$  com base nos valores da  $C_{max}$  plasmática). O voxelotor também causou intolerância GI atribuída a irritação local. Outros achados atribuídos ao voxelotor incluem a indução de enzimas do CYP no fígado de ratos e ratinhos, a alteração da resposta aos antígenos dependente dos linfócitos T em roedores e macacos e o prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) em macacos. Após a imunização com hemocianina de *Megathura crenulata* (KLH), o voxelotor causou uma diminuição significativa dos títulos de IgG (ratos, macacos) e de IgM (macacos), um atraso no pico da resposta dos anticorpos (macacos) e alterações na distribuição relativa dos linfócitos (ratos). Estes efeitos foram observados após os múltiplos da exposição da exposição clínica antecipada de  $\sim 0,6$  nos macacos e de  $\sim 4,0$  nos ratos, com base no valor da  $C_{max}$  plasmática. O tratamento com voxelotor para múltiplos da exposição de  $\sim 2,5$  da exposição clínica antecipada resultou no prolongamento dos intervalos QT e QTc em macacos.

#### Reprodução e desenvolvimento

O tratamento de ratos com voxelotor para múltiplos da exposição de  $\sim 4$  da exposição clínica antecipada causou a redução da motilidade do esperma e um aumento da percentagem de esperma anormal, bem como um aumento o peso dos testículos e da próstata e uma redução do peso das vesículas seminais. Contudo, estes efeitos não afetaram o desempenho reprodutivo. O voxelotor não foi teratogénico em ratos e coelhos para níveis de exposição que causam toxicidade materna (múltiplos da exposição baseados na AUC sanguínea de 2,8 em ratos e 0,3 em coelhos). O voxelotor é excretado no leite de fêmeas de rato a amamentar. A exposição no leite foi de até 0,4 vezes a exposição no plasma das progenitoras, resultando na subsequente exposição plasmática nas crias. No estudo de toxicidade do desenvolvimento pré-natal e pós-natal, foram observados efeitos adversos na descendência, manifestados sob a forma de redução do índice de viabilidade das crias e um peso das crias persistentemente inferior para os múltiplos da exposição previstos de  $\sim 2,6$  da exposição clínica antecipada.

## Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o voxelotor não é bioacumulativo nem tóxico para o ambiente; contudo, tem potencial para ser persistente em sedimentos (ver secção 6.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)  
Croscarmelose sódica (E468)  
Laurilsulfato de sódio (E487)  
Sílica coloidal anidra (E551)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Película de revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E1203)  
Dióxido de titânio (E171)  
Polietilenoglicol (E1521)  
Talco (E553b)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma cápsula de fecho resistente à abertura por crianças e um selo de indução de alumínio. O frasco também contém um recipiente com exsicante de sílica gel e uma espiral de poliéster.

Apresentação de 90 comprimidos revestidos por película.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Este medicamento pode persistir no ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1622/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14/02/2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Ou

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Oxbryta 500 mg comprimidos revestidos por película  
voxelotor

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de voxelotor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1622/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Oxbryta 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Oxbryta 500 mg comprimidos revestidos por película  
voxelotor

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de voxelotor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.  
Não engolir o excipiente.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1622/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Oxbryta 500 mg comprimidos revestidos por película voxelotor

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Oxbryta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Oxbryta
3. Como tomar Oxbryta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Oxbryta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Oxbryta e para que é utilizado**

##### **O que é Oxbryta e como atua**

Oxbryta contém a substância ativa voxelotor. O voxelotor atua numa proteína existente nos glóbulos vermelhos, chamada hemoglobina, que a ajudar a captar oxigénio que os glóbulos vermelhos podem levar a todas as partes do organismo.

Os doentes com doença das células falciformes têm uma forma alterada da hemoglobina, chamada hemoglobina S, que é diferente da hemoglobina normal. Quando a hemoglobina S entrega oxigénio aos tecidos, aglomera-se e forma longas fibras, causando a alteração da forma dos glóbulos vermelhos para a de uma lua em quarto crescente, o que os torna rígidos e em forma de foice (falciformes). Os glóbulos vermelhos falciformes não conseguem distribuir o oxigénio tão bem como os glóbulos vermelhos normais e também são destruídos mais rapidamente, o que resulta em níveis mais baixos de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica). Ao melhorar a forma como a hemoglobina alterada fixa o oxigénio, Oxbryta melhora a função dos glóbulos vermelhos e prolonga a sua vida.

##### **Para que é utilizado Oxbryta**

Oxbryta, isolado ou associado à hidroxycarbamida (também conhecida como hidroxiureia), é utilizado para tratar a **anemia hemolítica** em adultos e crianças a partir dos 12 anos de idade com **doença de células falciformes**.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Oxbryta**

### **Não tome Oxbryta**

- se tem alergia ao voxelotor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Oxbryta se tem:

- problemas de rins graves;
- problemas de fígado graves. O seu médico poderá de ter de ajustar a dose de Oxbryta.

Se tiver quaisquer sintomas de reações alérgicas, pare de tomar Oxbryta e fale com o seu médico ou procure assistência médica de emergência imediatamente. Os sintomas são, por exemplo, erupção cutânea, incluindo urticária, falta de ar ou inchaço da face.

Foram comunicados casos de reações graves na pele, tais como reações a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), associado ao tratamento com Oxbryta. Pare de tomar Oxbryta e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos sintomas relacionados com esta reação grave na pele, os quais estão descritos na secção 4.

Se está a receber transfusões de sangue, fale com o seu médico sobre as possíveis dificuldades na interpretação de determinadas análises ao sangue quando estiver a tomar este medicamento.

### **Crianças com menos de 12 anos de idade**

Este medicamento não é recomendado para crianças com menos de 12 anos devido à falta de dados sobre este grupo etário.

### **Outros medicamentos e Oxbryta**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Oxbryta atua ou tornar mais provável a ocorrência de efeitos indesejáveis. Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- rifampicina (utilizada para tratar infeções bacterianas)
- fenobarbital, carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar a epilepsia e outras doenças)
- sirolímus, tacrolímus (utilizados para prevenir a rejeição de órgãos após transplantes)
- Hipericão (um medicamento à base de plantas para tratar a depressão)
- alfentanilo (um analgésico utilizado durante cirurgias com anestesia)

Informe o seu médico de que está a tomar Oxbryta se vai ser submetido a um procedimento médico ou uma cirurgia.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- **Gravidez**  
O seu médico vai ajudá-la a decidir se deve parar de tomar Oxbryta durante a gravidez.

- **Amamentação**

Não amamente enquanto estiver a tomar Oxbryta pois desconhece-se se o voxelotor passa para o leite materno e se pode afetar o bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Oxbryta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **Oxbryta contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de três comprimidos, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Oxbryta**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

### **A dose recomendada para os adultos e crianças a partir dos 12 anos de idade é:**

Três comprimidos de 500 mg tomados por via oral, uma vez por dia.

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água, com ou sem alimentos. Não corte, esmague ou mastigue os comprimidos por causa do sabor desagradável.

### **Se tomar mais Oxbryta do que deveria**

Contacte o seu médico imediatamente.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Oxbryta**

Continue com o esquema normal de toma da dose no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Oxbryta**

Não pare de tomar este medicamento sem indicação do seu médico. É importante que tome Oxbryta diariamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Pare de tomar Oxbryta e informe o seu médico ou procure assistência médica de emergência imediatamente** se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- **reações alérgicas**

Os sintomas são, por exemplo, erupção cutânea, incluindo urticária, falta de ar ou inchaço da face.

**Desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- erupção cutânea generalizada, temperatura corporal elevada e aumento do volume dos nódulos linfáticos (síndrome DRESS ou síndrome da hipersensibilidade induzida por fármacos).

Podem ocorrer outros efeitos indesejáveis com a seguinte frequência:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- diarreia
- dor abdominal (de barriga)
- náuseas
- erupção cutânea

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Oxbryta**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Oxbryta**

- A substância ativa é o voxelotor. Um comprimido contém 500 mg de voxelotor.
- Os outros componentes são:
  - celulose microcristalina (E460)
  - croscarmelose sódica (E468)
  - laurilsulfato de sódio (E487)
  - sílica coloidal anidra (E551)
  - estearato de magnésio (E470b)
  - álcool polivinílico (E1203)
  - dióxido de titânio (E171)
  - polietilenoglicol (E1521)
  - talco (E553b)
  - óxido de ferro amarelo (E172)

### **Qual o aspeto de Oxbryta e conteúdo da embalagem**

Comprimidos revestidos por película de cor amarela clara a amarela, biconvexos, com “GBT 500” gravado numa das faces. Dimensões do comprimido: aproximadamente 18 mm × 10 mm.

Oxbryta é embalado num frasco de plástico com uma cápsula de fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 90 comprimidos revestidos por película. O frasco também contém uma

espiral e um recipiente com exsiccante de sílica gel para ajudar a manter o medicamento seco. O frasco é fornecido dentro de uma caixa de cartão.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Ou

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8550520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS  
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**



## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para voxelotor, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Com base na revisão efetuada pelo PRAC de dados sobre segurança e eficácia, o PRAC considera que o perfil de benefício-risco de medicamentos que contêm voxelotor permanece inalterado mas recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado sejam alterados do seguinte modo:

### **Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado**

Tendo em conta os dados disponíveis sobre *Reação a Fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS)*, em particular 3 notificações espontâneas incluindo uma relação temporal estreita, um *de-challenge* e/ou *re-challenge* positivos, o PRAC considera que uma relação causal entre o voxelotor e *Reação a Fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS)* é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm voxelotor deve ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

### **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a voxelotor, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) voxelotor se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.