

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oxbryta 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține voxelotor 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare galben deschis până la galben, de aproximativ 18 mm × 10 mm, marcat cu „GBT 500” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Oxbryta este indicat pentru tratamentul anemiei hemolitice datorate siclemiei (*Sickle cell disease*, SCD) la pacienții adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, în monoterapie sau în asociere cu hidroxycarbamidă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de medici cu experiență în gestionarea SCD.

Doze

Doza recomandată de Oxbryta este de 1500 mg (trei comprimate filmate a 500 mg), administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Dacă se omite o doză, tratamentul trebuie continuat în ziua următoare dozei omise.

Copii și adolescenți

Doza recomandată de Oxbryta la pacienții cu vârsta de 12 până la <18 ani este aceeași ca pentru adulți.

Siguranța și eficacitatea Oxbryta la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani nu au încă fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Utilizarea Oxbryta nu a fost evaluată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de Oxbryta la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Doza recomandată de voxelotor la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) este de 1000 mg (două comprimate filmate a 500 mg), administrată pe cale orală, o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatele filmate Oxbryta trebuie înghițite întregi, cu apă. Oxbryta poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate, din cauza gustului neplăcut.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Au fost observate reacții grave de hipersensibilitate la <1% din pacienții tratați cu voxelotor în cadrul studiilor clinice. Manifestările clinice pot include erupții cutanate generalizate, urticarie, dispnee ușoară, edem facial ușor și eozinofilie (vezi pct. 4.8).

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, administrarea voxelotor trebuie întreruptă și trebuie administrat un tratament medical adecvat. Administrarea voxelotor nu trebuie reinițiată la pacienții care prezintă aceste simptome la utilizarea anterioară.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Au fost raportate reacții la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), cunoscute, de asemenea, și ca hipersensibilitate multiorgan, care poate pune viața în pericol sau poate fi letală, în asociere cu Oxbryta (vezi pct. 4.8).

În momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați despre semne și simptome și să fie atent monitorizați pentru reacții cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, terapia cu Oxbryta trebuie oprită imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă la utilizarea Oxbryta pacientul a dezvoltat o reacție adversă severă, cum este DRESS, tratamentul cu Oxbryta nu mai trebuie reinițiat vreodată la acest pacient.

Interferența cu testele de laborator

Administrarea Oxbryta poate interfera cu măsurarea subtipurilor de hemoglobină (Hb) (HbA, HbS și HbF) prin cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC). Dacă este necesară o cuantificare exactă a tipurilor de Hb, cromatografia trebuie efectuată atunci când pacientul nu a primit tratament cu Oxbryta în cele 10 zile imediat anterioare.

Insuficiență renală

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica voxelotor la subiecții fără SCD cu insuficiență renală ușoară până la severă (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă ajustarea dozei. Siguranța utilizării voxelotor nu a fost evaluată la pacienții cu SCD cu BRST care necesită dializă.

Insuficiență hepatică

Există date limitate privind siguranța utilizării voxelotor la pacienții cu SCD cu diferite grade de insuficiență hepatică. Pe baza datelor farmacocinetice la subiecții fără SCD, insuficiența hepatică severă crește expunerile la voxelotor (vezi pct. 5.2). Doza de voxelotor la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) trebuie ajustată (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de Oxbryta cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată din cauza riscului de scădere a eficacității voxelotorului (vezi pct. 4.5).

Genotipuri SCD

Majoritatea pacienților (90,5%) din studiul pivot de fază 3 au avut genotipul SCD HbSS (75,2%) sau HbS/β⁰-talasemie (15,3%). În consecință, datele privind siguranța și eficacitatea asupra altor genotipuri SCD sunt limitate.

Vârșnici

Studiile clinice cu voxelotor nu au inclus pacienți cu vârsta >65 ani.

Administrarea în asociere cu hidroxycarbamidă

În cazul administrării Oxbryta în asociere cu hidroxycarbamidă, trebuie consultate informațiile de prescriere ale hidroxycarbamidei.

Efecte imunosupresoare

Voxelotor a scăzut răspunsul imun umoral la antigene la șobolan și maimuță. Nu poate fi exclusă relevanța clinică la pacienții deja imunocompromiși sau la pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 1500 mg (doza zilnică), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra voxelotorului

Inductori puternici ai CYP3A4

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 poate scădea expunerile la voxelotor și poate duce la reducerea eficacității.

Administrarea concomitentă de voxelotor cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și extract de sunătoare) trebuie evitată.

Alte interacțiuni studiate

Itraconazolul (un inhibitor puternic al CYP3A4), omeprazolul (un agent de reducere a acidității) și hidroxycarbamida nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii voxelotor.

Efectul voxelotorului asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP3A4

Voxelotor a crescut expunerea sistemică la midazolam (un substrat sensibil al CYP3A4). A fost observată o creștere a expunerii substratului CYP3A4 midazolam de 1,6 ori mai mare la subiecții sănătoși la o doză subterapeutică de voxelotor (C_{\max} voxelotor observată de 7,0 - 8,0 micrograme/ml și ASC 126,3 - 148,9 micrograme hr/ml). Se așteaptă ca efectul la nivelul dozei întregi de voxelotor să fie mai mare. Administrarea concomitentă de voxelotor cu substraturi sensibile ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, alfentanil, sirolimus și tacrolimus) trebuie evitată. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie luată în considerare reducerea dozei substratului(substraturilor) sensibil(e) al(e) CYP3A4.

Substraturi ale CYP2B6

Studiile *in vitro* au indicat faptul că voxelotor acționează ca un inhibitor și inductor al CYP2B6 (vezi pct. 5.2.). Nu se cunoaște relevanța clinică în prezent, și se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voxelotor cu substraturi sensibile ale CYP2B6, cum ar fi bupropionul și efavirenz.

Substraturi ale CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19

In vitro, voxelotor este un inhibitor al CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 la concentrațiile sistemice maxime. Nu a fost observată nicio modificare a expunerilor la S-warfarină (substrat al CYP2C9) și omeprazol (substrat al CYP2C19) la voluntari sănătoși la o doză subterapeutică de voxelotor (C_{\max} voxelotor observată de 7,0 - 8,0 micrograme/ml și ASC 126,3 - 148,9 micrograme hr/ml). Nu se cunoaște în prezent efectul la nivelul dozei întregi de voxelotor. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voxelotor cu substraturi sensibile ale enzimelor CYP.

Interacțiuni medicamentoase mediate de transportori

Studiile *in vitro* au indicat faptul că voxelotor poate acționa ca un inhibitor al transportorilor OATP1B1, OAT3 și MATE1 (vezi pct. 5.2). În consecință, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de voxelotor cu substraturi sensibile ale acestor transportori, în special cele cu indice terapeutic îngust.

Administrarea concomitentă de voxelotor cu digoxină (un substrat P-gp) nu a modificat digoxina într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic. Voxelotor nu este un inhibitor al pompei de export a sărurilor biliare (PESB). Nu se cunoaște dacă voxelotor afectează absorbția orală a substraturilor proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP).

Contraceptive orale și alte medicamente steroidiene

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu contraceptive orale. Totuși, pe baza rezultatelor studiilor *in vitro*, nu se așteaptă ca voxelotor să aibă un impact negativ asupra eficacității contraceptive.

Alte interacțiuni studiate

Voxelotor nu a modificat expunerea sistemică la cofeină (substrat al CYP1A2) și la metoprolol (substrat al CYP2D6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea voxelotor la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Oxbrya în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă voxelotor/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice la animale au evidențiat excreția voxelotor în lapte și absorbția ulterioară la pui (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Voxelotor nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul voxelotor asupra fertilității la om. La șobolani, au fost observate efecte asupra motilității și morfologiei spermatozoidilor. Cu toate acestea, aceste efecte nu au afectat performanța reproductivă (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Oxbryta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente includ cefalee (31,8%), diaree (22,7%) și durere abdominală (22,7%). Reacțiile adverse grave includ cefalee (1,1%) și hipersensibilitate la medicament (1,1%). Tratamentul a fost întrerupt permanent din cauza unei reacții adverse la 2,3% dintre pacienți.

Modificări ale dozei (reducerea sau întreruperea administrării dozei) din cauza unei reacții adverse au apărut la 13,6% dintre pacienții care au primit voxelotor în studiul pivot. Reacțiile adverse care au necesitat modificarea dozei au inclus erupții cutanate (4,5%), diaree (3,4%), cefalee (2,3%), greață (2,3%), durere abdominală (1,1%) și hipersensibilitate la medicament (1,1%).

Reacții adverse cutanate severe (RACS): au fost raportate reacții la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), în asociere cu Oxbryta (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu voxelotor 1500 mg în cadrul unui studiu pivot de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 72 săptămâni (n=88), precum și reacții adverse din experiența de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse raportate cu voxelotor sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat. În cadrul fiecărei clase pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse^a	Categorie de frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate la medicament	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse^a	Categorie de frecvență
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Durere abdominală ^b Greață	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate ^c	Foarte frecvente
	Reacții la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)	Cu frecvență necunoscută

^{a.} Reacțiile adverse au fost de gradele 1 sau 2 NCI, cu excepția diareei de gradul 3 (n=1), greții (n=1), erupțiilor cutanate tranzitorii (n=1), erupțiilor cutanate generalizate (n=3) și a hipersensibilității (n=1).

^{b.} Durerea abdominală include durere abdominală, durere abdominală superioară și durere abdominală inferioară.

^{c.} Erupțiile cutanate includ erupții cutanate tranzitorii, urticarie, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate maculare, erupții cutanate maculo-papulare, erupții cutanate pruriginoase și erupții cutanate papulare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări gastro-intestinale

În studiul pivot de fază 3, cele mai frecvent raportate reacții adverse gastrointestinale au fost diaree, durere abdominală, greață cu diaree și greață demonstrând un efect de dependență de doză. Majoritatea evenimentelor gastrointestinale raportate au fost de gradul 1 sau 2 și au putut fi gestionate fără să fie necesară întreruperea sau reducerea dozei sau întreruperea tratamentului și s-au rezolvat odată cu continuarea tratamentului. Reacții adverse gastrointestinale care au dus la reducerea dozei au apărut la 4,5% dintre pacienți. Diareea a fost cea mai frecventă reacție adversă, fiind raportată la 22,7% dintre pacienții din grupul tratat cu voxelotor 1500 mg comparativ cu 11,0% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo. A fost raportat un caz (1,1%) de diaree de grad 3. Un pacient (1,1%) din grupa voxelotor 1500 mg a prezentat o reacție adversă gravă de greață care a necesitat spitalizare.

Hipersensibilitate la medicament

În studiul pivot de fază 3, un pacient (1,1%) a prezentat reacții de hipersensibilitate la medicament în Ziua 40 a studiului. Simptomele observate au inclus erupții cutanate morbiliforme generalizate, urticarie, dispnee ușoară, edem facial ușor, pirexie, cefalee și diaree. Au fost observate creșteri ale numărului de eozinofile. Simptomele s-au ameliorat după oprirea tratamentului cu voxelotor, recurența fiind observată în urma reintroducerii tratamentului cu voxelotor. Evenimentul s-a remis cu antihistaminice și corticosteroizi cu administrare orală.

Erupții cutanate

În studiul pivot de fază 3, au fost raportate erupții cutanate la 14,8% dintre pacienții din grupul tratat cu voxelotor 1500 mg, comparativ cu 11,0% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo. Majoritatea erupțiilor cutanate au fost similare ca aspect (în concordanță cu erupțiile maculopapuloase medicamentoase tipice) și distribuție, nu au fost asociate cu simptome extracutanate și au fost controlabile clinic cu sau fără tratament, inclusiv antihistaminice cu administrare orală sau corticosteroizi cu administrare topică. Analiza expunere-răspuns nu a evidențiat o relație semnificativă din punct de vedere statistic între răspunsul la doză sau la expunere.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat la copii și adolescenți cu vârsta de 12 până la <18 ani tratați cu voxelotor în studiile clinice a fost similar cu cel la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

A fost raportat un caz de supradozaj în cadrul studiului pivot de fază 3, în care un pacient a utilizat un total de 3000 mg voxelotor într-un singur moment. Nu au existat reacții adverse asociate cu acest eveniment.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alți agenți hematologici, codul ATC: B06AX03

Mecanism de acțiune

Voxelotor este un inhibitor al polimerizării hemoglobinei S (HbS) care se leagă de HbS cu o stoichiometrie de 1:1 și prezintă o partiție preferențială în eritrocite (*red blood cells*, RBC). Prin creșterea afinității Hb pentru oxigen, voxelotor demonstrează o inhibare dependentă de doză a polimerizării HbS. Voxelotor inhibă fenomenul de falciformare al RBC și îmbunătățește deformabilitatea RBC.

Efecte farmacodinamice

Efectul farmacodinamic al tratamentului cu voxelotor a demonstrat o creștere dependentă de doză a afinității Hb pentru oxigen, determinată de modificarea p20 și p50 (presiunea parțială a oxigenului la care se obține o saturație a hemoglobinei cu oxigen de 20% sau 50%), care a fost corelată liniar cu expunerea la voxelotor, ceea ce a condus la inhibarea polimerizării HbS. Impactul efectului de antipolimerizare este acela de a reduce valorile hemolizei (bilirubină indirectă) concomitent cu o scădere a numărului de reticulocite și o creștere a Hb în concordanță cu ameliorarea anemiei hemolitice.

Electrofiziologie cardiacă

Voxelotor nu prelungeste intervalul QT într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic la concentrații plasmatice de aproximativ 2 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea utilizării voxelotor la pacienți cu SCD au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (EudraCT 2016-003370-40). În acest studiu, 274 pacienți au fost randomizați la administrare orală zilnică de voxelotor 1500 mg (N=90), voxelotor 900 mg (N=92) sau placebo (N=92). Pacienții au fost incluși dacă au avut Hb la momentul inițial $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) până la $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) și 1 până la 10 evenimente de criză veno-ocluzivă (VOC) în decurs de 12 luni înainte de înscriere. Pacienților eligibili care au primit doze stabile de hidroxycarbamidă timp de cel puțin 90 zile li s-a permis continuarea tratamentului cu hidroxycarbamidă pe toată durata studiului. Randomizarea a fost stratificată în funcție de pacienții care primeau deja hidroxycarbamidă (da, nu), de regiunea geografică (America de Nord, Europa, Altele) și de vârstă (12 până la <18 ani, 18 până la 65 ani). Principalele criterii de excludere au inclus pacienții care (1) au primit în mod regulat transfuzii de eritrocite; (2) au primit transfuzii de eritrocite în decurs de 60 zile; (3) au primit eritropoietină în decurs de 28 zile de la înscriere; (4) erau cunoscuți cu hepatită A, B sau C activă sau erau cunoscuți cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV); (5) aveau insuficiență renală severă; (6) aveau boli hepatice necontrolate; (7) erau gravide sau (8) alăptau.

Șaptezeci și cinci la sută dintre pacienți aveau genotipul HbSS, 15% aveau HbS/β⁰-talasemie, 4% aveau HbS/β⁺-talasemie, 3% aveau HbSC și 3% aveau alte variante de siclemie. Majoritatea primeau tratament cu hidroxycarbamidă (65%). Vârsta mediană a fost de 24 ani (interval: 12 până la 64 ani); 46 (17%) dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani. Valoarea mediană a Hb la momentul inițial a fost 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 până la 10,8 g/dl [3,66 până la 6,70 mmol/l]). O sută cincisprezece (42%) au prezentat un eveniment VOC și 159 (58%) au prezentat 2 până la 10 evenimente în decurs de 12 luni înainte de înscriere. Din cei 274 pacienți, 75 (27,4%) au întrerupt prematur studiul. Principalele motive de întrerupere au fost retragerea consimțământului (10,2%) și evenimentele adverse (8,4%).

Eficacitatea a fost bazată pe următorul criteriu final primar de evaluare: Rata de răspuns Hb definită ca o creștere a Hb de >1 g/dl (0,62 mmol/l) de la momentul inițial până la săptămâna 24 la pacienții tratați cu voxelotor 1500 mg comparativ cu placebo. Rata de răspuns la voxelotor 1500 mg a fost de 51,1% (46/90) comparativ cu 6,5% (6/92) în grupul cu placebo (p< 0,001). Nu au fost observate subgrupuri aberante (Figura 1). Creșterea Hb a fost observată începând cu săptămâna 2 și s-a menținut până în săptămâna 72. Distribuția modificării Hb față de valoarea inițială pentru pacienții individuali care au finalizat 24 săptămâni de tratament cu voxelotor 1500 mg sau placebo este prezentată în Figura 2.

Figura 1: Răspuns hemoglobină în săptămâna 24 în funcție de subgrup (voxelotor 1500 mg comparativ cu placebo (populație cu intenție de tratament [ITT])

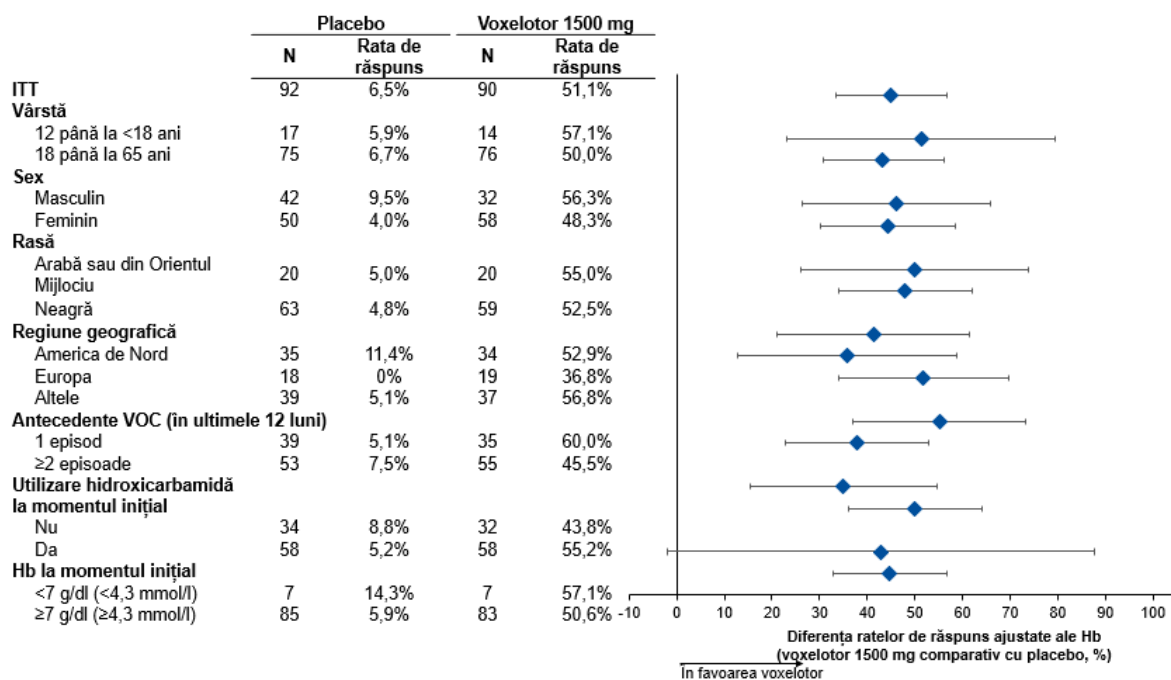
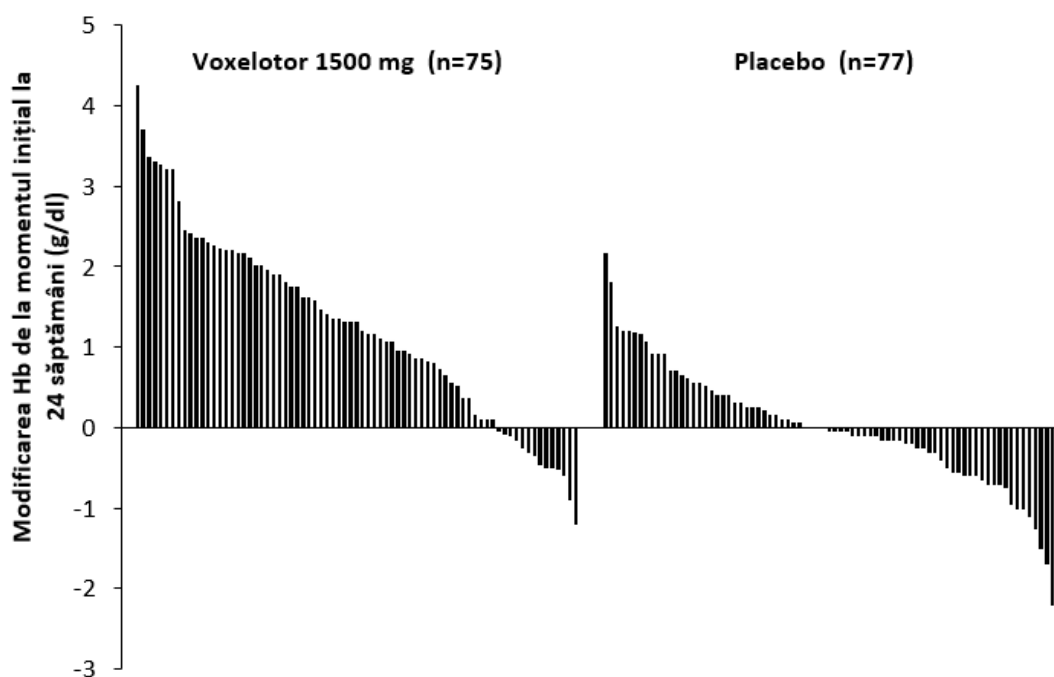


Figura 2: Modificarea la nivel de subiect a hemoglobinei față de valoarea inițială în săptămâna 24 la pacienții care au finalizat 24 săptămâni de tratament^{a,b}



a. Aproximativ 83% dintre toți pacienții randomizați au finalizat 24 săptămâni de tratament.

b. În Sistemul Internațional de Unități (SI), intervalul Hb de la -3 la 5 g/dl pe axa Y echivalează cu -1,86 mmol/l până la 3,10 mmol/l, pe baza unui factor de conversie de 0,6206.

Evaluarea suplimentară a eficacității a inclus modificarea Hb și modificarea procentuală a bilirubinei indirecte și a procentului de reticulocite de la momentul inițial până la săptămâna 24 și săptămâna 72 (Tabelul 2).

Tabelul 2: Modificarea medie ajustată (SE) de la momentul inițial la săptămâna 24 și 72 în hemoglobină și măsurile clinice ale hemolizei (populație ITT)

	Săptămâna 24		Săptămâna 72	
	Oxbryta 1500 mg zilnic (N=90)	Placebo (N=92)	Oxbryta 1500 mg zilnic (N=90)	Placebo (N=92)
Hemoglobină 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)
Valoare p	<0,001		<0,001	
% Bilirubină indirectă	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
% Număr de reticulocite	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

ES = eroare standard

Numărul total și rata de incidență (RI) anualizată a VOC-urilor în tratament au fost următoarele:
219 evenimente cu o RI ajustată de 2,4 evenimente/an în grupul cu voxelotor 1500 mg și
293 evenimente cu o RI ajustată de 2,8 evenimente/an în grupul cu placebo. Nu a fost observată nicio

diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de tratament, însă studiul nu a fost conceput pentru detectarea unei diferențe.

În cadrul studiului pivot, au fost observate ulcere la nivelul piciorului la momentul inițial: 4 în grupul cu voxelotor 1500 mg și 3 în grupul cu placebo. În grupul cu voxelotor, toți cei 4 pacienți cu ulcer la picior la momentul inițial au prezentat ameliorări după tratament (la 3 pacienți simptomele s-au rezolvat până în săptămâna 72 și la un pacient simptomele s-au ameliorat de la severitate moderată la momentul inițial la ușoară). Un pacient a dezvoltat ulcere noi la nivelul piciorului în timpul tratamentului. În schimb, în grupul placebo, doar 1 dintre cei 3 pacienți cu ulcere la nivelul piciorului la momentul inițial a prezentat ameliorări și 5 pacienți au dezvoltat ulcere noi la picior.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu voxelotor la copii și adolescenți de la naștere până la vârsta de <6 luni, pentru tratamentul anemiei hemolitice datorate SCD. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu voxelotor la copii și adolescenți cu vârsta de la 6 luni până la <12 ani, pentru tratamentul anemiei hemolitice datorate SCD, precum și a datelor suplimentare provenite din studiile la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Studiul GBT440 007

Studiul GBT440 007 este un studiu de fază 2, multicentric, în regim deschis, cu doze unice și multiple, în curs de desfășurare, conceput pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, farmacocinetica (FC) și eficacitatea voxelotor la copii și adolescenți cu SCD. Datele privind siguranța și eficacitatea provenite din studiile cu doze multiple finalizate la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani cu SCD (HbSS sau HbS/β⁰-talasemie) care au primit fie voxelotor 900 mg, fie 1500 mg timp de 24 săptămâni sunt prezentate mai jos.

În total, 25 pacienți au primit voxelotor 900 mg și 15 pacienți au primit voxelotor 1500 mg. Vârsta mediană în grupul tratat cu voxelotor 1500 mg a fost de 14 ani (interval: 12-17 ani), 33% au fost pacienți de sex masculin și 73% au fost pacienți de culoare. Majoritatea pacienților din grupul tratat cu 1500 mg au avut genotip HbSS (80%) și toți au utilizat hidroxycarbamidă la momentul inițial. Treizeci și trei la sută (33%) nu au avut antecedente de VOC în decursul celor 12 luni înainte de selecție și 33% au avut 1 sau 2 VOC în decursul celor 12 luni înainte de selecție. Valoarea mediană a Hb la momentul inițial a fost de 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Optzeci și opt la sută (88,0%) dintre pacienții din grupul tratat cu voxelotor 900 mg și 80,0% dintre pacienții din grupul tratat cu voxelotor 1500 mg au finalizat studiul cu o administrare de 24 săptămâni. Un pacient din grupul tratat cu voxelotor 1500 mg a întrerupt tratamentul din cauza unei reacții adverse (diaree de gradul 1).

Evaluările eficacității au inclus parametrii clinici ai anemiei (Hb) și ai hemolizei (procentul de reticulocite și bilirubină indirectă). În concordanță cu rezultatele studiului de fază 3 cu voxelotor, au fost observate îmbunătățiri ale Hb încă din săptămâna 2 și care s-au menținut până în săptămâna 24: modificarea mediană a Hb de la momentul inițial până la media săptămânii 20/săptămânii 24 a fost de 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) pentru grupul tratat cu 1500 mg, scăderea numărului de reticulocite la 24 săptămâni a fost de -17,4% (-35,6, -36,5) și scăderea bilirubinei indirecte a fost de -42,8% (-50,5, -15,4) în grupul tratat cu voxelotor 1500 mg. Profilul de siguranță a fost în concordanță cu cel observat în studiul de fază 3.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Valoarea mediană T_{max} plasmatică și în sânge integral a voxelotor după administrarea orală este de 2 ore. Concentrațiile medii maxime în sângele integral și RBC sunt observate între 6 și 18 ore după administrarea orală. FC este liniară în intervalul de doze cuprinse între 100 mg și 2800 mg. Starea de echilibru după administrarea repetată este atinsă în decurs de 8 zile, iar expunerile la voxelotor în plasmă și sânge integral (Tabelul 3) sunt în conformitate cu acumularea anticipată pe baza datelor privind doza unică la pacienții cu SCD.

Tabelul 3: Parametrii farmacocinetici ai voxelotorului în plasmă și sânge integral (subiecți cu SCD)

Parametru FC	Media geometrică voxelotor 1500 mg (%CV)
FC plasmă	
ASC_{0-24h} (microgram-hr/ml)	278 (28,4)
C_{max} (microgram/ml)	14 (24,5)
Timp de înjumătățire (ore)	38,7 (30,2)
FC sânge integral	
ASC_{0-24h} (microgram-hr/ml)	3830 (33,5)
C_{max} (microgram/ml)	180 (31)

Efectul alimentelor

La subiecții sănătoși, administrarea unei doze unice de Oxbryta 900 mg cu alimente cu conținut lipidic ridicat a dus la o creștere a valorilor C_{max} și ASC de 45% și respectiv 42%, comparativ cu administrarea pe nemâncate.

În cadrul studiilor clinice, subiecții cu SCD au luat voxelotor fără a fi instruiți cu privire la aportul alimentar și au avut expuneri la voxelotor în plasmă și sânge integral similare cu cele la subiecții SCD care au luat voxelotor după un repaus alimentar nocturn. Diferența este de sub 20% pentru oricare dintre parametri și nu este considerată a fi semnificativă din punct de vedere clinic. În consecință, voxelotor poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Voxelotor este absorbit în plasmă și este apoi distribuit predominant în eritrocite datorită legării sale preferențiale de Hb. Volumul aparent de distribuție al voxelotor în compartimentul central și compartimentul periferic la pacienții cu SCD este de 333 l și respectiv 72,3 l în plasmă. Legarea de proteine *in vitro* este de 99,8%. Raportul sânge-plasmă este de aproximativ 15:1 la pacienții cu SCD.

Farmacocinetica voxelotorului la subiecții sănătoși este diferită de cea a pacienților cu SCD din cauza diferențelor de partiție sânge-plasmă (raport de 32:1). Volumul de distribuție la subiecții sănătoși este de aproximativ 754 l.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că voxelotor este metabolizat extensiv prin reacții de fază I (oxidare și reducere), reacții de fază II (glucuronidare) și combinații de reacții de fază I și II de metabolizare. Oxidarea voxelotor este mediată în principal de CYP3A4, cu contribuții minore ale CYP2C19, CYP2B6 și CYP2C9. Sulfatarea voxelotor este mediată în principal de SULT1B1 și SULT1C4, iar glucuronidarea voxelotor este mediată de UGT1A1 și UGT1A9. Principalul metabolit plasmatic rezultă din O-dealchilare-sulfatare și reprezintă 16,8% din materialul asociat cu voxelotor în plasmă. Cinci alți metaboliți au reprezentat un total de 23% din materialele asociate cu voxelotor în plasmă, cu contribuții individuale de până la 9%. Toți ceilalți metaboliți au fost de sub 5%.

Eliminare

Principala cale de eliminare a voxelotorului este prin metabolizare, urmată de excreția metaboliților în urină și materii fecale. Excreția voxelotorului nemodificat este minimă (<1% din doză în urină). Media geometrică (%CV) a timpului de înjumătățire terminal prin eliminare a voxelotor la pacienții cu SCD este de 38,7 ore (30,2%), cu scăderea în paralel a concentrațiilor plasmatice și a sângelui integral. Clearance-ul oral aparent al voxelotor a fost estimat ca fiind 6,1 l/oră în plasmă la pacienții cu SCD.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Nu a existat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic al funcției renale asupra excreției voxelotor la subiecții fără SCD și pacienții cu SCD. În urma administrării unei doze unice de voxelotor 900 mg, expunerile în sângele integral la subiecții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/minut/1,73 m²) au fost cu 25% mai mici comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. Concentrațiile plasmatice libere au fost comparabile. La pacienții cu SCD, s-a observat o tendință de expunere mai mare la voxelotor la niveluri mai scăzute de cistatină C. Nivelurile mai ridicate de cistatină C observate de obicei în cazul insuficienței renale nu au fost asociate cu o expunere mai mare la voxelotor.

Utilizarea voxelotor nu a fost evaluată la pacienții cu BRST care necesită dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În plasmă, valoarea C_{max} a fost de 1,2 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A), de 1,5 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) și de 1,4 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), iar valoarea ASC_{inf} a fost de 1,1 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, de 1,2 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și de 1,9 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică severă. În sângele integral, creșterea expunerii a fost similară cu cea din plasmă. Nu este necesară ajustarea dozei la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, dar se recomandă reducerea dozei zilnice de voxelotor la 1000 mg la subiecții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2). Se așteaptă ca valorile C_{max} în plasmă și sânge integral la pacienții cu insuficiență hepatică severă după ajustarea dozei să fie similare celor la pacienții cu funcție hepatică normală tratați cu doza recomandată de 1500 mg zilnic. Se așteaptă ca valorile ASC în plasmă și sânge integral să fie cu 25% mai mari la subiecții cu insuficiență hepatică severă după ajustarea dozei, comparativ cu cele la pacienții cu funcție hepatică normală tratați cu doza recomandată 1500 mg zilnic.

Efectul sexului, al rasei și al greutatei corporale

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind farmacocinetica voxelotor în funcție de sex, rasă și greutate corporală (28 până la 135 kg).

Efectul vârstei

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind farmacocinetica voxelotor în funcție de vârstă (12 până la 59 ani).

Efectul hematocritului

Partiția sânge-plasmă a voxelotorului crește odată cu creșterea hematocritului. Pe măsură ce hematocritul a crescut de la 30,5% la pacienții cu SCD (valoare mediană la 1500 mg zilnic) până la hematocrit maxim măsurat la 1500 mg zilnic (35,1%), partiția sânge-plasmă a crescut de la 14,8 la 16,4 (creștere de 11%).

Pacienți cu genotip HbSC

Valorile ASC și C_{max} ale voxelotorului la starea de echilibru în sângele integral au fost cu 50% și 45% mai mari la pacienții cu genotip HbSC (n=11) comparativ cu pacienții cu genotip HbSS (n=220), iar valorile ASC și C_{max} plasmatice ale voxelotorului la starea de echilibru au fost cu 23% și 15% mai mari la pacienții cu genotip HbSC comparativ cu pacienții cu genotip HbSS.

Interacțiuni medicamentoase in vitro

Enzime CYP: *In vitro*, voxelotor este un inhibitor și inductor al CYP2B6 și un inhibitor al CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4. Nu se cunoaște relevanța clinică în prezent (vezi pct. 4.5).

Enzime UGT: Datele *in vitro* indică faptul că voxelotor nu este un inhibitor al UGT1A1, UGT1A9 și UGT2B7 la o concentrație sistemică maximă. Din cauza problemelor de solubilitate, nu au putut fi investigate concentrații până la concentrațiile intestinale maxime pentru UGT1A1. Nu a fost observată nicio inhibare față de UGT1A1 până la 100 micromoli (cea mai mare concentrație investigată).

Interacțiuni mediate de transportori Voxelotor nu este un inhibitor al P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K sau PESB. Voxelotor acționează ca un inhibitor al transportorilor OATP1B1, OAT3 și MATE1 (vezi pct. 4.5.). Voxelotor nu este un substrat al P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 sau PESB.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Toxicitatea după doze repetate

Principalele constatări asociate cu administrarea de doze repetate de voxelotor au fost eritropoieza compensatoare, manifestată prin creșterea masei eritrocitare (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET), corelată din punct de vedere microscopic cu măduva osoasă hipercelulară și pulpa roșie a splinei și creșterea greutateii splinei la șobolan, șoarece și maimuța cynomolgus. La maimuță, stadiile incipiente ale acestui efect au fost observate la niveluri de doză comparabile cu expunerea clinică (multiplu de expunere de $\sim 0,6$ pe baza valorilor plasmatică C_{max}). Voxelotor a provocat, de asemenea, intoleranță gastrointestinală atribuită iritației locale. Alte rezultate atribuite voxelotorului includ inducerea enzimelor CYP la nivel hepatic la șoarece și șobolan, alterarea răspunsului antigenelor dependente de celulele T la rozătoare și maimuță și prelungirea intervalelor QT (QTc) corectate la maimuță. În urma imunizării cu hemocianină specifică de Limulus (KLH), voxelotor a cauzat o reducere semnificativă a titrurilor IgG (șobolan, maimuță) și IgM (maimuță), întârzierea atingerii valorilor maxime ale răspunsului anticorpilor (maimuță) și modificări ale distribuției relative a limfocitelor (șobolan). Aceste efecte au fost observate cu multiplii de expunere ai expunerii clinice anticipate de $\sim 0,6$ la maimuță și $\sim 0,4$ la șobolan, pe baza valorii C_{max} plasmatică. Administrarea voxelotor la un multiplu de expunere de $\sim 2,5$ din expunerea clinică anticipată a dus la prelungirea intervalelor QT și QTc la maimuță.

Reproducerea și dezvoltarea

Administrarea voxelotor la șobolan la un multiplu de expunere ~ 4 din expunerea clinică anticipată a cauzat reducerea motilității spermatozoidilor și creșterea procentului de spermatozoizi anormali, precum și o creștere a greutateii testiculelor și a prostatei și o reducere a greutateii a veziculelor seminale. Cu toate acestea, aceste efecte nu au afectat performanța reproductivă. Voxelotor nu a fost teratogen la șobolan și iepure la niveluri de expunere care cauzează toxicitate maternă (multiplu de expunere bazat pe ASC în sânge de 2,8 la șobolan și 0,3 la iepure). Voxelotor se excretă în laptele șobolanilor care alăptează. Expunerea în lapte a fost de până la 0,4 ori mai mare decât expunerea plasmatică a mamelor, ceea ce a dus la expunerea ulterioară a puilor. În cadrul studiului de toxicitate asupra dezvoltării pre- și postnatale, efectele adverse asupra descendenților, manifestate prin reducerea indicelui de viabilitate a puilor și prin scăderea persistentă a greutateii puilor, au fost observate la un multiplu de expunere preconizat de $\sim 2,6$ din expunerea umană anticipată.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile privind evaluarea riscului de mediu au evidențiat faptul că voxelotor nu este bioacumulativ și toxic pentru mediu; cu toate acestea, are potențialul de a fi persistent în sedimente (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul comprimatului filmat

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Polietilenglicol (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu un capac fără filet din polipropilenă cu protecție pentru copii și un sigiliu din aluminiu. Flaconul conține, de asemenea, un recipient cu gel desicant de siliciu și o spirală din poliester.

Mărime de ambalaj de 90 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate persista în mediul înconjurător (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1622/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA
UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Sau

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să indice numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei vizate.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJUL SECUNDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oxbryta 500 mg comprimate filmate
voxelotor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține voxelotor 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1622/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Oxbryta 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Oxbryta 500 mg comprimate filmate
voxelotor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține voxelotor 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
Nu înghițiți desicantul.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1622/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic inclus pe cutie.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Oxbryta 500 mg comprimate filmate voxelotor

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Oxbryta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Oxbryta
3. Cum să luați Oxbryta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Oxbryta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Oxbryta și pentru ce se utilizează

Ce este Oxbryta și cum acționează

Oxbryta conține substanța activă voxelotor. Voxelotor acționează asupra unei proteine din celulele roșii din sânge numită hemoglobină, pentru a o ajuta să absoarbă oxigenul pe care celulele roșii din sânge îl pot distribui în tot corpul.

Pacienții care suferă de o afecțiune numită siclemie au o formă modificată a hemoglobinei, numită hemoglobină falciformă, care diferă de hemoglobina normală. Atunci când hemoglobina falciformă eliberează oxigenul către țesuturi, aceasta se lipește și formează tije lungi, cauzând modificarea formei celulelor roșii din sânge în semilună, ceea ce face ca aceste celule să fie rigide și să capete o formă de seceră. Celulele roșii falciforme nu pot distribui oxigenul la fel de bine ca celulele roșii sănătoase și, de asemenea, se descompun mai repede, ceea ce duce la scăderea nivelului de celule roșii (anemie hemolitică). Prin îmbunătățirea modului în care hemoglobina modificată reține oxigenul, Oxbryta îmbunătățește funcția celulelor roșii din sânge și le prelungește durata de viață.

Pentru ce se utilizează Oxbryta

Oxbryta, în monoterapie sau în asociere cu hidroxycarbamidă (denumită și hidroxiuree), este utilizat pentru tratamentul **anemiei hemolitice** la adulți și copii de la 12 ani cu **siclemie**.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Oxbryta

Nu luați Oxbryta

- -dacă sunteți alergic la voxelotor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Oxbryta, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:

- probleme severe ale rinichilor
- probleme severe ale ficatului. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Oxbryta.

Dacă manifestați orice reacții alergice încetați să luați Oxbryta și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală de urgență. Simptomele includ, de exemplu, erupții cutanate, inclusiv urticarie, dificultăți de respirație și umflarea feței.

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii, cum sunt reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), în asociere cu tratamentul cu Oxbryta. Întrerupeți utilizarea Oxbryta și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele legate de reacții grave la nivelul pielii descrise la pct. 4.

Dacă vi se efectuează transfuzii de sânge, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la posibilele dificultăți de interpretare a anumitor teste de sânge atunci când luați acest medicament.

Copii sub 12 ani

Acest medicament nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani din cauza lipsei de date la această categorie de vârstă.

Oxbryta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Oxbryta sau pot face ca reacțiile adverse să fie mai probabile. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină (utilizată în tratamentul infecțiilor bacteriene)
- fenobarbital, carbamazepină, fenitoină (utilizate în tratamentul convulsiilor epileptice)
- sirolimus, tacrolimus (utilizate pentru a preveni respingerea de organe după transplant)
- sunătoare (un medicament din plante utilizat în tratamentul depresiei)
- alfentanil (un analgezic utilizat în cazul operațiilor cu anestezice)

Spuneți medicului dumneavoastră că luați Oxbryta dacă urmează să fiți supuși unei proceduri medicale sau unei intervenții chirurgicale.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Sarcina**
Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu Oxbryta în timpul sarcinii.

- **Alăptarea**

Nu alăptați în timp ce luați Oxbryta, deoarece nu se cunoaște dacă voxelotor trece în laptele matern și dacă poate dăuna fătului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Oxbryta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Oxbryta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de trei comprimate, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Oxbryta

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur(ă).

Doza recomandată pentru adulți și copii de la 12 ani este:

Trei comprimate de 500 mg administrate pe cale orală, o dată pe zi.

Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă, cu sau fără alimente. Nu tăiați, zdrobiți sau mestecați comprimatele, din cauza gustului neplăcut al acestora.

Dacă luați mai mult Oxbryta decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Oxbryta

Continuați cu doza normală în ziua următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Oxbryta

Nu încetați să luați acest medicament decât la indicația medicului dumneavoastră. Este important să luați Oxbryta zilnic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați Oxbryta și informați imediat medicul dumneavoastră sau solicitați asistență medicală de urgență dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- **reacții alergice**

Simptomele includ, de exemplu, erupții trecătoare pe piele, inclusiv urticarie, dificultăți de respirație și umflarea feței.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- erupții generalizate pe piele, temperatură corporală ridicată și ganglioni limfatici măriți (sindromul DRESS sau sindromul de hipersensibilitate la medicament)

Alte reacții adverse pot apărea cu următoarea frecvență:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- diaree
- durere abdominală
- greață
- erupție trecătoare pe piele

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Oxbryta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Oxbryta

- Substanța activă este voxelotor. Un comprimat conține voxelotor 500 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - celuloză microcristalină (E460)
 - croscarmeloză sodică (E468)
 - laurilsulfat de sodiu (E487)
 - dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
 - stearat de magneziu (E470b)
 - alcool polivinilic (E1203)
 - dioxid de titan (E171)
 - polietilenglicol (E1521)
 - talc (E553b)
 - oxid galben de fier (E172)

Cum arată Oxbryta și conținutul ambalajului

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galben deschis până la galben, marcate cu „GBT 500” pe una dintre fețe. Dimensiunile comprimatului: aproximativ 18 mm x 10 mm.

Oxbryta este ambalat într-un flacon de plastic cu capac fără filet cu protecție pentru copii. Fiecare flacon conține 90 comprimate filmate. Flaconul conține, de asemenea, o spirală și un recipient cu gel desicant de siliciu, pentru a vă ajuta să păstrați medicamentul uscat. Flaconul este furnizat într-o cutie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Sau

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

Espania

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru voxelotor, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Pe baza evaluării de către PRAC a datelor privind siguranța și eficacitatea, PRAC consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin voxelotor rămâne neschimbat, dar recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață după cum urmează:

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizățiilor de punere pe piață

Având în vedere datele disponibile privind *reacții la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, în special 3 raportări spontane, incluzând o legătură temporală strânsă, o dispariție a reacției adverse la oprirea tratamentului și/sau reapariția acesteia la reluarea tratamentului, PRAC consideră că o legătură de cauzalitate între voxelotor și reacțiile la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru produsele care conțin voxelotor trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru voxelotor, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin voxelotor este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.