

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Oxbryta 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg vokselotorja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rumena do rumena, ovalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta velikosti približno 18 mm × 10 mm z vtisnjnim napisom "GBT 500" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Oxbryta je indicirano za zdravljenje hemolitične anemije zaradi srpastocelične anemije (sickle cell disease – SCD) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, kot monoterapija ali v kombinaciji s hidrosikarbamidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem SCD.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Oxbryta je 1.500 mg (tri 500-miligramske filmsko obložene tablete) peroralno enkrat na dan.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, se mora zdravljenje nadaljevati naslednjega dne po pozabljenem odmerku.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek zdravila Oxbryta za bolnike, stare od 12 do < 18 let, je enak kot za odrasle.

Varnost in učinkovitost zdravila Oxbryta pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni priporočeno. Pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (end stage renal disease – ESRD), pri katerih je potrebna dializa, zdravila Oxbryta niso ocenjevali (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka zdravila Oxbryta ni priporočeno. Priporočeni odmerek vokselotorja pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je 1.000 mg (dve 500-miligramski filmsko obloženi tableti) enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Filmsko obložene tablete zdravila Oxbryta je treba pogoltniti cele z vodo. Zdravilo Oxbryta se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablet ni dovoljeno prerezati, zdrobiti ali žvečiti, ker so neprijetnega okusa.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Pri < 1 % bolnikov, zdravljenih z vokselotorjem v kliničnih študijah, so ugotovili resne preobčutljivostne reakcije. Klinični znaki lahko vključujejo generaliziran izpuščaj, urtikarijo, blago pomanjkanje sape, blago otekanje obraza in eozinofilijo (glejte poglavje 4.8).

Če nastopijo preobčutljivostne reakcije, je treba vokselotor ukiniti in nuditi ustrezno zdravljenje. Bolnikom, pri katerih so se pri predhodni uporabi pojavili ti simptomi, ni dovoljeno spet uvajati vokselotorja.

Hude kožne neželene reakcije

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Oxbryta so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS), znani tudi kot preobčutljivost več organov, ki je lahko življenjsko ogrožajoča ali smrtna (glejte poglavje 4.8).

Ob predpisovanju zdravila je treba bolnikom svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Oxbryta nemudoma prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja. Če se pri bolniku zaradi uporabe zdravila Oxbryta pojavi resna reakcija, kot je DRESS, zdravljenja z zdravilom Oxbryta pri tem bolniku ne smemo nikoli več ponovno začeti.

Motnje v laboratorijskih preiskavah

Jemanje zdravila Oxbryta lahko povzroča motnje pri merjenju podvrst hemoglobina (Hb) (HbA, HbS in HbF) s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (high-performance liquid chromatography – HPLC). Če je potrebna natančna količinska določitev vrst Hb, je kromatografijo treba opraviti takrat, ko bolnik v predhodnih 10 dneh ni prejemal zdravljenja z zdravilom Oxbryta.

Okvara ledvic

Pri preiskovancih brez SCD z blago do hudo okvaro ledvic niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki vokselotorja (glejte poglavje 5.2) Prilagajanje odmerka ni priporočeno. Pri bolnikih z SCD in ESRD, ki potrebujejo dializo, varnosti vokselotorja niso ocenjevali.

Okvara jeter

Podatki o varnosti vokselotorja pri bolnikih s SCD in različnimi stopnjami okvare jeter so maloštevilni. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov preiskovancev brez SCD huda okvara jeter zveča izpostavljenost vokselotorju (glejte poglavje 5.2). Odmerek vokselotorja pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Sočasni močni induktorji CYP3A4

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 z zdravilom Oxbryta se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti vokselotorja (glejte poglavje 4.5).

Genotipi SCD

Večina bolnikov (90,5 %) v ključni študiji 3. faze je imela genotip SCD HbSS (75,2 %) ali HbS/ β^0 -talasemijo (15,3 %). Zato so podatki o varnosti in učinkovitosti pri drugih genotipih SCD maloštevilni.

Starejši bolniki

Bolniki, starejši od > 65 let, niso bili vključeni v klinične študije vokselotorja.

Kombinirano zdravljenje s hidroksikarbamidom

Kadar se zdravilo Oxbryta daje v kombinaciji s hidroksikarbamidom, je treba pregledati tudi informacije za predpisovanje hidroksikarbamida.

Imunosupresivni učinki

Vokselotor je zmanjšal humoralni imunski odziv na antigene tako pri podganah kot pri opicah. Klinične pomembnosti za bolnike, ki so že imunokompromitirani, ali bolnike, ki se zdravijo z imunosupresivnimi zdravili, ni mogoče izključiti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1.500 mg (dnevni odmerek), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na vokselotor

Močni induktorji CYP3A4

Sočasno dajanje močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost vokselotorju in lahko povzroči zmanjšano učinkovitost.

Sočasnemu dajanju vokselotorja z močnimi induktorji CYP3A4 (to so rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in izvleček šentjanževke) se je treba izogibati.

Druge raziskane interakcije

Itrakonazol (močan inhibitor CYP3A4), omeprazol (sredstvo za zmanjševanje želodčne kisline) in hidroksikarbamid niso vplivali na farmakokinetiko vokselotorja.

Vpliv vokselotorja na druga zdravila

Substrati CYP3A4

Vokselotor je zvečal sistemsko izpostavljenost midazolamu (občutljiv substrat CYP3A4). Ugotovili so, da se zveča izpostavljenost substratu CYP3A4 midazolamu za 1,6-krat pri zdravih preiskovancih pri subterapevtskem odmerku vokselotorja (ugotovljena C_{max} vokselotorja 7,0–8,0 mikrograma/ml in AUC vokselotorja 126,3–148,9 mikrograma-hr/ml). Pričakujemo, da bo učinek pri polnem odmerku vokselotorja večji. Sočasnemu dajanju vokselotorja z občutljivimi substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (tj. alfentanilom, sirolimusom in takrolimusom) se je treba izogibati. Če je sočasna uporaba neizogibna, pride v poštev zmanjšanje odmerka občutljivega substrata/substratov CYP3A4.

Substrati CYP2B6

Študije *in vitro* so pokazale, da vokselotor deluje kot inhibitor in induktor CYP2B6 (glejte poglavje 5.2). Klinični pomen je trenutno neznan, zato je priporočljiva previdnost pri sočasnem dajanju vokselotorja in občutljivih substratov CYP2B6, na primer bupropiona in efavirenza.

Substrati CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19

Vokselotor je *in vitro* inhibitor CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 pri najvišjih sistemskih koncentracijah. Pri zdravih prostovoljcih pri subterapevtskem odmerku vokselotorja niso ugotovili sprememb izpostavljenosti S-varfarinu (substrat CYP2C9) in omeprazolu (substrat CYP2C19) (ugotovljena C_{max} vokselotorja 7,0–8,0 mikrograma/ml in AUC vokselotorja 126,3–148,9 mikrograma-hr/ml). Učinek pri polnem odmerku vokselotorja je trenutno neznan. Pri sočasnem dajanju vokselotorja in občutljivih substratov encimov CYP je priporočljiva previdnost.

Interakcije zdravil, ki jih posredujejo prenašalci

Študije *in vitro* so pokazale, da utegne vokselotor delovati kot inhibitor prenašalcev OATP1B1, OAT3 in MATE1 (glejte poglavje 5.2). Zato je priporočljiva previdnost pri sočasnem dajanju vokselotorja in občutljivih substratov teh prenašalcev, posebno tistih substratov, ki imajo ozek terapevtski indeks.

Sočasna uporaba vokselotorja in digoksina (substrat P-gp) ni spremenila digoksina v klinično pomembnem obsegu. Vokselotor ni inhibitor črpalke za izločanje žolčnih soli (bile salt export pump – BSEP). Ni znano, ali vokselotor vpliva na peroralno absorpcijo substratov proteina odpornosti proti raku dojke (breast cancer resistance protein – BCRP).

Peroralni kontraceptivi in druga steroidna zdravila

Posebni študij interakcij s peroralnimi kontraceptivi niso opravili. Vendar na podlagi rezultatov študij *in vitro* ne pričakujemo negativnega vpliva vokselotorja na učinkovitost kontraceptivov.

Druge raziskane interakcije

Vokselotor ni spremenil sistemske izpostavljenosti kofeinu (substrat CYP1A2) in metoprololu (substrat CYP2D6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi vokselotorja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Oxbryta bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se vokselotor/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih so pokazali izločanje vokselotorja v mleko in nato privzem pri mladičih (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Vokselotor se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatkov o vplivu vokselotorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Pri podganah so ugotovili učinke na gibljivost in morfolgijo semenčic. Ti učinki pa niso vplivali na reproduktivno uspešnost (glejte poglavje 5.3). Pomen za ljudi ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Oxbryta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki vključujejo glavobol (31,8 %), drisko (22,7 %) in bolečino v trebuhu (22,7 %). Resni neželeni učinki vključujejo glavobol (1,1 %) in preobčutljivost na zdravilo (1,1 %). Trajna ukinitvev zaradi neželenega učinka je nastopila pri 2,3 % bolnikov.

Spremembe odmerka (zmanjšanje odmerka ali prekinitvev odmerjanja) zaradi neželenega učinka so nastopile pri 13,6 % bolnikov, ki so v ključni študiji prejeli vokselotor. Neželeni učinki, zaradi katerih je bila potrebna sprememba odmerka, so vključevali izpuščaj (4,5 %), drisko (3,4 %), glavobol (2,3 %), navzeo (2,3 %), bolečino v trebuhu (1,1 %) in preobčutljivost na zdravilo (1,1 %).

Hude kožne neželene reakcije: v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Oxbryta so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki v obliki preglednice

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z vokselotorjem v odmerku 1.500 mg, med 72-tedensko randomizirano dvojno slepo ključno študijo 3. faze, kontrolirano s placebom (N = 88), ter neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri vokselotorju, so navedeni po organskih sistemih in prednostnih izrazih. V vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po skupinah pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov kliničnih študij). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki^a	Skupina pogostnosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost na zdravilo	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
Bolezni prebavil	driska bolečina v trebuhu ^b navzea	zelo pogosti

Organski sistem	Neželeni učinki ^a	Skupina pogostosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ^c	zelo pogosti
	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)	neznana

^a. Neželeni učinki so bili stopnje 1 ali 2 po NCI, razen driske (N = 1), navzee (N = 1), izpuščaja (N = 1), generaliziranega izpuščaja (N = 3) in preobčutljivosti (N = 1), ki so bili stopnje 3.

^b. Bolečina v trebuhu vključuje bolečino v trebuhu, bolečino v zgornjem delu trebuha in bolečino v spodnjem delu trebuha.

^c. Izpuščaj vključuje izpuščaj, urtikarijo, generalizirani izpuščaj, makularni izpuščaj, makulo-papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj in papularni izpuščaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Gastrointestinalne (GI) bolezni

V ključni študiji 3. faze so bili GI neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, driska, bolečina v trebuhu, navzea z drisko in navzea, ki je kazala od odmerka odvisen učinek. Večina GI dogodkov, o katerih so poročali, je bila stopnje 1 ali 2 in je bila obvladljiva, ne da bi bilo treba odmerek prekiniti ali zmanjšati ali ukiniti zdravljenje, in se je ob nadaljevanju uporabe razrešila. Gastrointestinalni neželeni učinki, ki so povzročili zmanjšanje odmerka, so nastopili pri 4,5 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek je bila driska, o kateri so poročali pri 22,7 % bolnikov v skupini z vokselotorjem 1.500 mg oziroma 11,0 % bolnikov v skupini s placebom. Eno poročilo (1,1 %) je navajalo drisko stopnje 3. Resen neželeni učinek v obliki navzee, zaradi katerega je bila potrebna hospitalizacija, je nastopil pri 1 (1,1 %) bolniku v skupini z vokselotorjem v odmerku 1.500 mg.

Preobčutljivost na zdravilo

V ključni študiji 3. faze se je pri 1 bolniku (1,1 %) 40. dne študije pojavila preobčutljivost na zdravilo. Opazili so simptome, ki so vključevali generaliziran morbiliformen izpuščaj, urtikarijo, blago pomanjkanje sape, blago otekanje obraza, pireksijo, glavobol in drisko. Opazili so zvišane eozinofilce. Simptomi so se ublažili po ukinitvi vokselotorja, po ponovni uvedbi vokselotorja pa so se simptomi ponovili. Dogodek se je razrešil z antihistaminikom in peroralnimi kortikosteroidi.

Izpuščaj

V ključni študiji 3. faze so poročali o izpuščaju pri 14,8 % bolnikov v skupini z vokselotorjem 1.500 mg in 11,0 % bolnikov v skupini s placebom. Dogodki z izpuščajem so bili večinoma podobni po videzu (skladni s tipičnimi makulopapularnimi medikamentoznimi izbruhi) in porazdelitvi, niso pa bili povezani z ekstradermalnimi simptomi in so bili klinično obvladljivi bodisi brez zdravljenja bodisi z zdravljenjem, ki je vključevalo peroralne antihistaminike ali lokalne kortikosteroide. Analiza izpostavljenosti in odziva ni pokazala statistično značilne povezave med odmerkom ali izpostavljenostjo in odzivom.

Pediatrična populacija

Varnostni profil, ki so ga ugotovili pri pediatričnih bolnikih, starih 12 do < 18 let, ki so se zdravili z vokselotorjem v kliničnih študijah, je bil podoben tistemu pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Eno poročilo o prevelikem odmerjanju v ključni študiji 3. faze je poročalo o bolniku, ki je naenkrat vzel 3.000 mg vokselotorja. S tem dogodkom niso bili povezani nikakršni neželeni učinki.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi s podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga krvna zdravila, oznaka ATC: B06AX03

Mehanizem delovanja

Vokselotor je zaviralec polimerizacije hemoglobina S (HbS), ki se veže na HbS s stehiometrijo 1:1 in kaže preferenčno porazdelitev v rdeče krvne celice (RKC). Vokselotor z zvečanjem afinitete Hb za kisik kaže od odmerka odvisno inhibicijo polimerizacije HbS. Vokselotor zavira srpasto preoblikovanje RKC in izboljšuje prožnost RKC.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek zdravljenja z vokselotorjem je pokazal od odmerka odvisno zvečanje afinitete Hb za kisik, ugotovljeno s spremembo p20 in p50 (parcialni tlak kisika, pri katerem saturacija Hb s kisikom doseže 20 % ali 50 %), ki je bilo v linearni korelaciji z izpostavljenostjo vokselotorju, ki je povzročila inhibicijo polimerizacije HbS. Vpliv antipolimerizacijskega učinka je zmanjšanje obsega hemolize (indirektnega bilirubina) s sočasnim zmanjšanjem odstotnega deleža retikulocitov in zvišanjem Hb, ki je skladno z izboljšanjem hemolitične anemije.

Kardialna elektrofiziologija

V plazemskih koncentracijah, približno dvakrat višjih od terapevtskih koncentracij, vokselotor ni v klinično pomembnem obsegu podaljšal intervala QT.

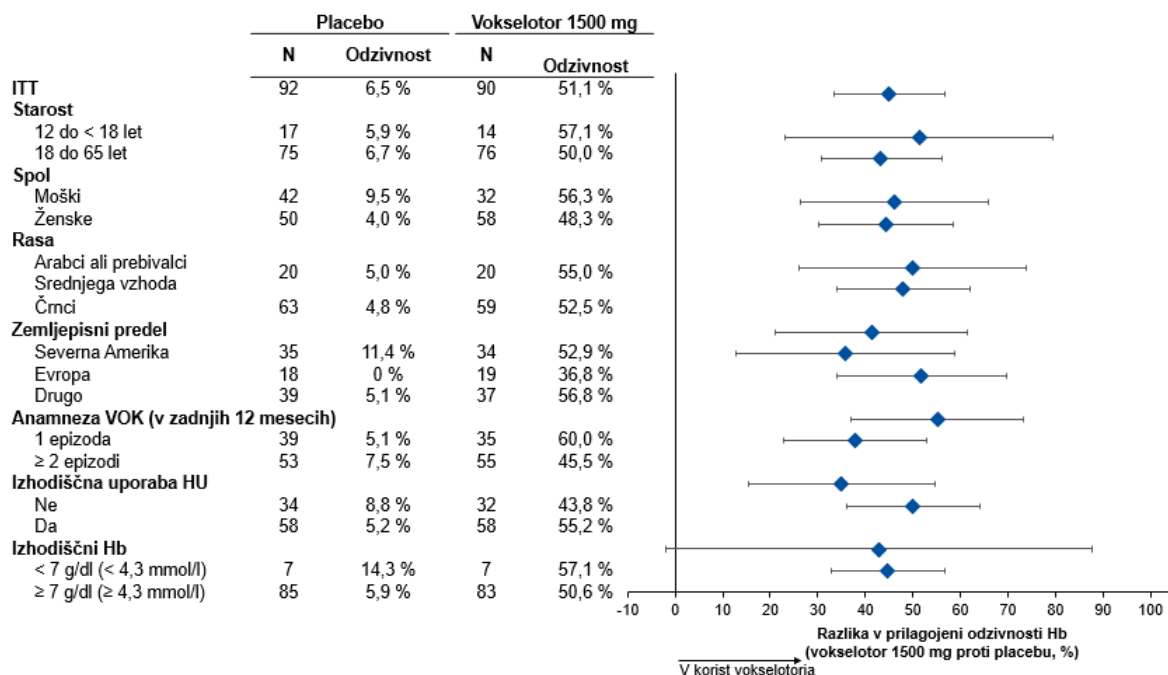
Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost vokselotorja pri bolnikih z SCD so ocenili v randomizirani, dvojno slepi multicentrični študiji, kontrolirani s placebom (EudraCT2016-003370-40). V tej študiji so 274 bolnikov randomizirali na peroralno prejemanje vokselotorja v odmerku 1.500 mg na dan (N = 90), vokselotorja v odmerku 900 mg na dan (N = 92) ali placebo (N = 92). Bolnike so vključili, če so imeli izhodiščni Hb $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) do $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) in 1 do 10 dogodkov vazookluzivne krize (VOK) v 12 mesecih pred vključitvijo v študijo. Drugače primerni bolniki, ki so bili na stabilnih odmerkih hidroksikarbamida najmanj 90 dni, so smeli nadaljevati zdravljenje s hidroksikarbamidom ves čas študije. Randomizacijo so stratificirali po bolnikih, ki so že prejeli hidroksikarbamid (da, ne), zemljepisnem predelu (Severna Amerika, Evropa, drugo) in starosti (12 do < 18 let, 18 do 65 let). Ključna izključitvena merila so vključevala bolnice in bolnike, ki so (1) prejeli redne transfuzije RKC, (2) prejeli transfuzije RKC znotraj 60 dni, (3) prejeli eritropoetin znotraj 28 dni po vključitvi, (4) imeli znan aktivni hepatitis A, B ali C ali je bilo znano, da so bili pozitivni na virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), (5) imeli hudo insuficienco ledvic, (6) imeli neobvladano bolezen jeter, (7) bile noseče, ali (8) so dojile.

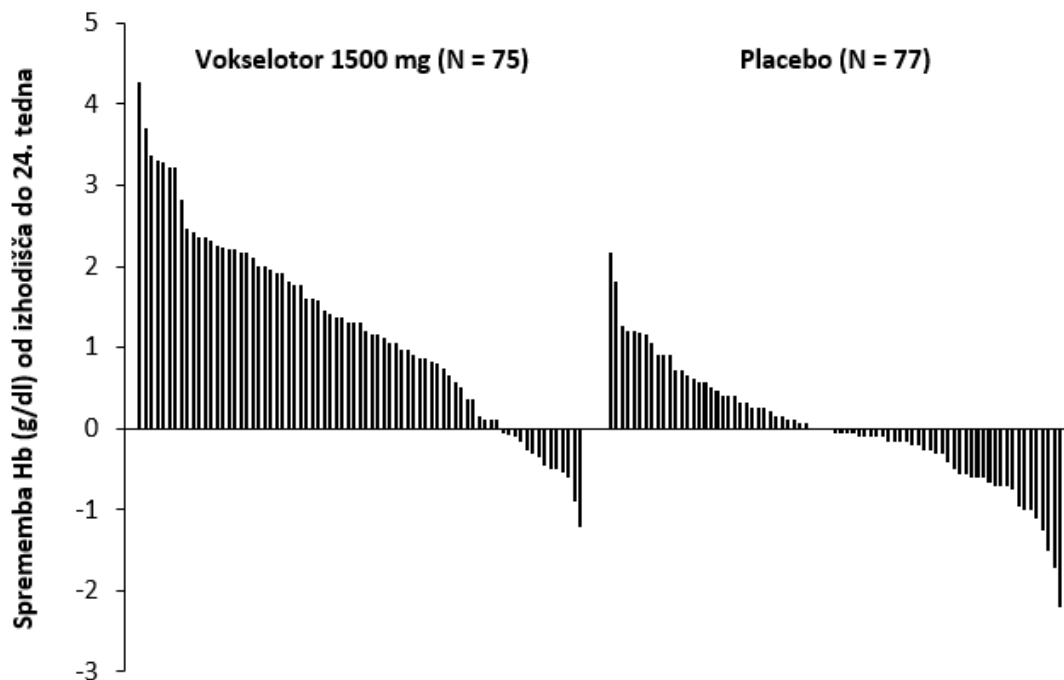
Petinsedemdeset- odstotkov bolnikov je imelo genotip HbSS, 15 % je imelo HbS/ β^0 -talasemijo, 4 % HbS/ β^+ - talasemijo, 3 % HbSC in 3 % druge različice srpastih celic. Večina je prejela zdravljenje s hidroksikarbamidom (65 %). Mediana starost je bila 24 let (razpon: 12 do 64 let); 46 (17 %) bolnikov je bilo starih 12 do < 18 let. Mediani izhodiščni Hb je bil 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 do 10,8 g/dl [3,66 do 6,70 mmol/l]). Sto petnajst (42 %) jih je imelo 1 dogodek VOK, 159 (58 %) pa 2 do 10 dogodkov VOK v 12 mesecih pred vključitvijo. Od 274 bolnikov je 75 bolnikov (27,4 %) predčasno prekinilo sodelovanje v študiji. Glavna razloga za prekinitve sta bila preklic soglasja (10,2 %) in neželeni učinki (8,4 %).

Učinkovitost je temeljila na naslednjem primarnem končnem opazovanem dogodku: odzivnost Hb, opredeljena kot zvišanje Hb za > 1 g/dl (0,62 mmol/l) od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, zdravljenih z vokselotorjem 1.500 mg, v primerjavi s placebom. Odzivnost pri vokselotorju 1.500 mg je bila 51,1 % (46/90) v primerjavi s 6,5 % (6/92) v skupini s placebom ($p < 0,001$). Podskupin, ki bi odstopale, niso opazili (slika 1). Zvišanje Hb so ugotovili v 2. tednu, trajalo je do konca 72. tedna. Porazdelitev sprememb Hb od izhodišča za posamezne bolnike, ki so dokončali 24 tednov zdravljenja z vokselotorjem 1.500 mg ali placebom, je opisana na sliki 2.

Slika 1: Odziv hemoglobina v 24. tednu po podskupinah (vokselotor 1.500 mg proti placebu) (populacija z namenom zdravljenja [intent-to-treat (ITT) population])



Slika 2: Sprememba ravni hemoglobina od izhodišča pri posameznih bolnikih v 24. tednu pri bolnikih, ki so dokončali 24 tednov zdravljenja^{a,b}



- a. Približno 83 % vseh randomiziranih bolnikov je dokončalo 24 tednov zdravljenja.
 b. V Mednarodnem sistemu enot (SI) je razpon Hb -3 do 5 g/dl na ordinati enak -1,86 mmol/l do 3,10 mmol/l na podlagi pretvorbene faktorja 0,6206.

Dodatno ocenjevanje učinkovitosti je vključevalo spremembo Hb in odstotno spremembo indirektnega bilirubina in odstotnega deleža retikulocitov od izhodišča do 24. tedna in 72. tedna (preglednica 2).

Preglednica 2: Prilagojena povprečna (SE) sprememba hemoglobina in kliničnih parametrov hemolize (populacija ITT) od izhodišča do 24. in 72. tedna

	24. teden		72. teden	
	Oxbryta 1.500 mg na dan (N = 90)	Placebo (N = 92)	Oxbryta 1.500 mg na dan (N = 90)	Placebo (N = 92)
Hemoglobin 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)
Vrednost P	< 0,001		< 0,001	
Indirektni bilirubin %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Odstotni delež retikulocitov %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = standardna napaka

Skupno število in pogostnost (incidence rate – IR) VOK med zdravljenjem, preračunana na leto, sta bila: 219 dogodkov s prilagojeno IR 2,4 dogodka/leto v skupini z vokselotorjem 1.500 mg in

293 dogodkov s prilagojeno IR 2,8 dogodka/leto v skupini s placebom. Med skupinama z zdravilom in placebom niso ugotovili statistično značilne razlike; vendar študija ni bila zasnovana tako, da bi morebitno razliko odkrila.

V ključni študiji so v izhodišču ugotovili ulkuse (kožne razjede) spodnjih okončin: 4 v skupini z vokselotorjem 1.500 mg in 3 v skupini s placebo. V skupini z vokselotorjem so se vsi 4 bolniki z ulkusi spodnjih okončin v izhodišču po zdravljenju izboljšali (3 bolniki so se pozdravili do 72. tedna, 1 bolnik z zmerno izraženostjo v izhodišču pa se je izboljšal na blago stopnjo). Pri enem bolniku so se med zdravljenjem razvili novi ulkusi spodnjih okončin. Nasprotno se je v skupini s placebo samo enemu od 3 bolnikov z ulkusi spodnjih okončin bolezen izboljšala, pri 5 bolnikih pa so se razvili novi ulkusi spodnjih okončin.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vokselotorjem v pediatrični populaciji od rojstva do < 6 mesecev starosti za zdravljenje hemolitične anemije zaradi SCD. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z vokselotorjem v pediatrični populaciji od 6 mesecev starosti do < 12 let starosti za zdravljenje hemolitične anemije zaradi SCD, pa tudi nadaljnjih podatkov iz študij v pediatrični populaciji, mlajši od 18 let. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Študija GBT440 007

Študija GBT440 007 je študija 2. faze v teku, multicentrična, odprta, z enkratnim in večkratnimi odmerki, zasnovana za ocenjevanje varnosti, prenašanja, farmakokinetike (FK) in učinkovitosti vokselotorja pri pediatričnih bolnikih z SCD. Tu razpravljamo o podatkih varnosti in učinkovitosti iz dokončanega dela z večkratnimi odmerki pri bolnikih, starih 12 do < 18 let z SCD (HbSS ali HbS/ β^0 -talasemijo), ki so 24 tednov prejeli vokselotor v odmerku 900 mg ali 1.500 mg.

Skupaj 25 bolnikov je prejelo vokselotor 900 mg, 15 bolnikov pa vokselotor 1.500 mg. Mediana starost v skupini z vokselotorjem 1.500 mg je bila 14 let (razpon: 12-17 let), 33 % je bilo moških, 73 % pa črncev. Večina (80 %) bolnikov v skupini 1.500 mg je imela genotip HbSS, vsi so v izhodišču uporabljali hidroksikarbamid. Triintrideset odstotkov (33 %) ni imelo anamneze VOK v 12 mesecih pred presejanjem, 33 % pa je v 12 mesecih pred presejanjem imelo 1 ali 2 VOK-a. Mediana izhodiščna raven Hb je bila 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Osemindeset odstotkov (88,0 %) bolnikov v skupini z vokselotorjem 900 mg in 80,0 % bolnikov v skupini z vokselotorjem 1.500 mg je dokončalo študijo s 24 tedni odmerjanja. En bolnik v skupini z vokselotorjem 1.500 mg je prenehal sodelovati v študiji zaradi neželenega učinka (driska stopnje 1).

Ocenjevanje učinkovitosti je vključevalo klinične parametre anemije (Hb) in hemolize (odstotni delež retikulocitov in indirektni bilirubin). Skladno z rezultati študije 3. faze vokselotorja so ugotavljali izboljšanja Hb že v 2. tednu, trajala so do konca 24 tedna: mediana sprememba Hb od izhodišča do povprečja 20. tedna/24. tedna je bila 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) v skupini s 1,500 mg, zmanjšanje odstotnega deleža retikulocitov po 24 tednih je bilo -17,4 % (-35,6; -36,5), indirektni bilirubin pa se je zmanjšal za -42,8 % (-50,5; -15,4) v skupini z vokselotorjem 1.500 mg. Varnostni profil se je ujemal s tistim, ki so ga ugotovili v študiji 3. faze.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mediani T_{max} vokselotorja v plazmi in polni (celi) krvi po peroralnem dajanju je 2 uri. Povprečne najvišje koncentracije v polni krvi in RKC so ugotovili med 6 in 18 urami po peroralnem dajanju. FK so linearne v razponu odmerkov od 100 mg do 2.800 mg. Stanje dinamičnega ravnovesja po ponavljajočem se dajanju se doseže v 8 dneh, izpostavljenosti plazme in polne krvi vokselotorju

(preglednica 3) pa se skladajo s kopičenjem, napovedanim na podlagi podatkov o enkratnih odmerkih pri bolnikih z SCD.

Preglednica 3: Farmakokinetični parametri vokselotorja v plazmi in polni krvi (preiskovanci z SCD)

FK parameter	Vokselotor 1.500 mg geometrična sredina (% CV)
FK v plazmi	
AUC _{0-24h} (mikrogramov·hr/ml)	278 (28,4)
C _{max} (mikrogramov/ml)	14 (24,5)
Razpolovni čas (ure)	38,7 (30,2)
FK v polni krvi	
AUC _{0-24h} (mikrogramov·hr/ml)	3830 (33,5)
C _{max} (mikrogramov/ml)	180 (31)

Vpliv hrane

Pri zdravih preiskovancih je dajanje enkratnega 900-miligramskega odmerka zdravila Oxbraya z obrokom z veliko vsebnostjo maščob zvečalo C_{max} in AUC v polni krvi za 45 % oziroma 42 % v primerjavi z razmerami na tešče.

V kliničnih študijah so bolniki z SCD jemali vokselotor brez navodil glede uživanja hrane in so imeli izpostavljenosti plazme in polne krvi vokselotorju podobne kot bolniki z SCD, ki so jemali vokselotor po nočnem postu. Razlika je manj kot 20 % za katerikoli parameter in ne velja za klinično pomembno. Zato se lahko vokselotor jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Vokselotor se absorbira v plazmo in se nato zaradi preferenčne vezave na Hb porazdeli pretežno v RKC. Vokselotorjev navidezni porazdelitveni volumen centralnega razdelka in perifernega razdelka pri bolnikih z SCD je 333 l oziroma 72,3 l v plazmi. Na beljakovine se ga *in vitro* veže 99,8 %. Razmerje krvi proti plazmi je pri bolnikih z SCD približno 15:1.

Farmakokinetika vokselotorja pri zdravih osebah je drugačna kot pri bolnikih z SCD zaradi drugačne porazdelitve med krvjo in plazmo (razmerje 32:1). Porazdelitveni volumen pri zdravih osebah je približno 754 l.

Biotransformacija

Študije *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da se vokselotor obsežno presnavlja s presnovo faze I (oksidacija in redukcija), faze II (glukuronidacija) in kombinacijami presnove faze I in II. Oksidacijo vokselotorja posreduje predvsem CYP3A4 z manjšimi prispevki CYP2C19, CYP2B6 in CYP2C9. Sulfatacijo vokselotorja posredujeta predvsem SULT1B1 in SULT1C4, direktno glukuronidacijo vokselotorja pa UGT1A1 in UGT1A9. Poglavitni plazemski presnovek je rezultat O-dealkilacije-sulfacije in predstavlja 16,8 % z vokselotorjem povezanih snovi v plazmi. Pet nadaljnjih presnovkov je predstavljalo skupno 23 % z vokselotorjem povezanih snovi v plazmi, posamezne snovi so prispevale do 9 %. Vsi drugi presnovki so predstavljali manj kot 5 %.

Izločanje

Največji del vokselotorja se odstrani s presnovo in nato izločanjem presnovkov v urin in blato. Izločanje nespremenjenega vokselotorja je minimalno (< 1 % odmerka v urinu). Geometrična sredina (% CV) končnega razpolovnega časa izločanja vokselotorja pri bolnikih z SCD je 38,7 ure (30,2 %), pri čemer se koncentracije v plazmi in polni krvi vzporedno znižujejo. Navidezni peroralni očistek vokselotorja so pri bolnikih z SCD ocenili na 6,1 l/h v plazmi.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Funkcija ledvic ni klinično pomembno vplivala na izločanje vokselotorja pri preiskovancih brez SCD in bolnikih z SCD. Po enkratnem 900-miligramskem odmerku vokselotorja so bile izpostavljenosti v polni krvi pri bolnikih s hudo okvaro jeter (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) za 25 % manjše kot pri zdravih kontrolah. Nevezane koncentracije v plazmi so bile primerljive. Pri bolnikih z SCD so ugotovili pri nižjih ravneh cistatina C težnjo k večji izpostavljenosti vokselotorju. Višje ravni cistatina C, ki jih navadno ugotavljamo pri ledvični okvari, niso bile povezane z večjo izpostavljenostjo vokselotorju.

Pri bolnikih z ESRD, pri kateri je potrebna dializa, vokselotorja niso ocenjevali.

Bolniki z okvaro jeter

V plazmi je bila C_{max} 1,2-krat višja pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici), 1,5-krat višja pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) in 1,4-krat višja pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici), AUC_{inf} pa je bila 1,1-krat višja pri bolnikih z blago okvaro jeter, 1,2-krat višja pri bolnikih z zmerno okvaro jeter in 1,9-krat višja pri bolnikih s hudo okvaro jeter. V polni krvi je bilo zvečanje izpostavljenosti podobno kot v plazmi. Prilagajanje odmerka ni upravičeno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter, je pa priporočljivo zmanjšati dnevni odmerek vokselotorja na 1.000 mg pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2). Pričakujemo, da bodo vrednosti C_{max} v plazmi in polni krvi pri bolnikih s hudo okvaro jeter po prilagoditvi odmerka podobne tistim pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, zdravljenih s priporočenim odmerkom 1.500 mg na dan. Pričakujemo, da bodo AUC v plazmi in polni krvi ~25 % večje pri bolnikih s hudo okvaro jeter po prilagoditvi odmerka kot tiste pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, zdravljenih s priporočenim odmerkom 1.500 mg na dan.

Vpliv spola, rase in telesne mase

Na podlagi spola, rase in telesne mase (28 do 135 kg) niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki vokselotorja.

Vpliv starosti

Na podlagi starosti (12 do 59 let) niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki vokselotorja.

Vpliv hematokrita

Razdeljevanje vokselotorja med krvjo in plazmo se zvečuje z naraščajočim hematokritom. Pri zvečanju hematokrita s 30,5 % pri bolnikih z SCD (mediana pri 1.500 mg na dan) na največji izmerjeni hematokrit pri 1.500 mg na dan (35,1 %) se je razdeljevanje med krvjo in plazmo zvečalo s 14,8 na 16,4 (11-odstotno zvečanje).

Bolniki z genotipom HbSC

AUC in C_{max} vokselotorja v polni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili za 50 % oziroma 45 % večji pri bolnikih z genotipom HbSC (N = 11) kot pri bolnikih z genotipom HbSS (N = 220). AUC in C_{max} vokselotorja v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili za 23 % oziroma 15 % večji pri bolnikih z genotipom HbSC kot pri bolnikih z genotipom HbSS.

Interakcije zdravil in vitro

Encimi CYP: Vokselotor je *in vitro* inhibitor in induktor CYP2B6 in inhibitor CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4. Klinični pomen je trenutno neznan (glejte poglavje 4.5).

Encimi UGT: Podatki *in vitro* kažejo, da vokselotor pri največjih sistemskih koncentracijah ni inhibitor UGT1A1, UGT1A9 in UGT2B7. Zaradi težav s topnostjo koncentracij do največjih koncentracij v črevesju za UGT1A1 niso mogli raziskati. Inhibicije UGT1A1 v koncentraciji do 100 mikromolov (najvišja raziskana koncentracija) niso ugotovili.

Interakcije, ki jih posredujejo prenašalci: Vokselotor ni inhibitor P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K ali BSEP. Vokselotor deluje kot inhibitor prenašalcev OATP1B1, OAT3 in MATE1 (glejte poglavje 4.5). Vokselotor ni substrat P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ali BSEP.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Poglavitne ugotovitve, povezane z dajanjem ponavljajočih se odmerkov vokselotorja, so bile kompenzatorna eritropoeza, ki se je kazala kot zvečana količina mase rdečih krvničk (\uparrow RKC, Ht, Hb, Rtc) in je mikroskopsko korelirala s hipercelularnim kostnim mozgom in vranično rdečo pulpo in zvečano maso vranice pri podganah, miših in opicah *cynomolgus*. Pri opicah so našli zgodnje stadije tega učinka pri ravneh odmerkov, primerljivih s klinično izpostavljenostjo (večkratnik izpostavljenosti $\sim 0,6$ na podlagi plazemskih vrednosti C_{max}). Vokselotor je povzročil tudi GI intoleranco, ki jo pripisujejo lokalnemu draženju. Druge ugotovitve, ki jih pripisujejo vokselotorju, vključujejo indukcijo encimov CYP v jetrih miši in podgan, spremenjen antigenski odziv, odvisen od celic T, pri glodavcih in opicah in podaljšanje popravljenih intervalov QT (QTc) pri opicah. Po imunizaciji s hemocianinom iz morskega polža (keyhole limpet hemocyanin – KLH) je vokselotor povzročil signifikantno znižane titre IgG (podgane, opice) in IgM (opice), zakasnjene vrh v odzivu protiteles (opice) in spremembe v relativni porazdelitvi limfocitov (podgane). Te učinke so našli pri večkratniku izpostavljenosti pričakovane klinične izpostavljenosti $\sim 0,6$ pri opicah in $\sim 4,0$ pri podganah na podlagi vrednosti plazemske C_{max} . Zdravljenje z vokselotorjem pri večkratniku izpostavljenosti $\sim 2,5$ pričakovane klinične izpostavljenosti je povzročilo podaljšanje intervalov QT in QTc pri opicah.

Razmnoževanje in razvoj

Dajanje vokselotorja podganam pri večkratniku izpostavljenosti ~ 4 pričakovane klinične izpostavljenosti je povzročilo zmanjšano gibljivost semenčic in zvečan odstotni delež nenormalnih semenčic, pa tudi zvečanje mase mod in prostate in zmanjšanje mase semenskih mešičkov. Ti učinki pa niso vplivali na reproduktivno uspešnost. Vokselotor ni bil teratogen pri podganah in kuncih pri ravneh izpostavljenosti, ki so povzročile toksičnost za mater (večkratnik izpostavljenosti na podlagi krvne AUC 2,8 pri podganah in 0,3 pri kuncih). Vokselotor se izloča v mleko podgan v laktaciji. Izpostavljenost mleka je bila do 0,4-kratnik vrednosti plazemske izpostavljenosti samic, ki je povzročila poznejšo plazemsko izpostavljenost pri mladičih. V študiji prenatalne in postnatalne razvojne toksičnosti so ugotovili neželene učinke na potomstvo, ki so se kazali kot zmanjšan indeks preživetja mladičev in trajno zmanjšana telesna masa mladičev, pri napovedanem večkratniku izpostavljenosti $\sim 2,6$ pričakovane izpostavljenosti ljudi.

Ocena tveganja za okolje

Študije, v katerih so ocenjevali tveganje za okolje, so pokazale, da vokselotor ni bioakumulativen in toksičen za okolje; lahko pa je dolgo časa prisoten v sedimentih (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat (E487)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga tablete

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
polietilenglikol (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko zaporko, varno za otroke, in aluminijastim indukcijskim tesnilom. Plastenka vsebuje tudi posodico s sušilnim sredstvom silikagelom in poliestrski zvitek.

Velikost pakiranja 90 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko dolgo časa vztraja v okolju (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1622/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. februar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I) : Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Oxbryta 500 mg filmsko obložene tablete
vokselotor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg vokselotorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1622/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Oxbryta 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

Oxbryta 500 mg filmsko obložene tablete
vokselotor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg vokselotorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1622/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Dvodimenzionalna črna koda z edinstveno oznako vključena na škatli.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: informacije za bolnika

Oxbryta 500 mg filmsko obložene tablete vokselotor

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno. Ne smete ga dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Oxbryta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Oxbryta
3. Kako jemati zdravilo Oxbryta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Oxbryta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Oxbryta in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Oxbryta in kako deluje

Zdravilo Oxbryta vsebuje učinkovino vokselotor. Vokselotor deluje na beljakovino v rdečih krvničkih, ki se imenuje hemoglobin, in ji pomaga privzeti kisik, ki ga rdeče krvničke dostavljajo po vsem telesu.

Bolniki z boleznijo, ki se imenuje anemija srpastih celic, imajo spremenjeno obliko hemoglobina, ki se imenuje srpasti hemoglobin, ta se razlikuje od normalnega hemoglobina. Ko srpasti hemoglobin odda kisik tkivom, se sprime v dolge palčke, zato rdeče krvničke spremenijo obliko v obliko luninega krajca in te celice postanejo toge in srpaste oblike. Srpaste krvničke ne morejo dostavljati kisika v tkiva tako dobro kot zdrave krvničke in tudi hitreje razpadejo, kar povzroči znižane ravni rdečih krvničk (hemolitična anemija). Zdravilo Oxbryta z izboljšanjem načina, na katerega spremenjeni hemoglobin veže kisik, izboljša delovanje rdečih krvničk in podaljša njihovo življenjsko dobo.

Za kaj uporabljamo zdravilo Oxbryta

Zdravilo Oxbryta, samo ali skupaj s hidroksikarbamidom (ki je znan tudi pod imenom hidroksiurea), se uporablja za zdravljenje **hemolitične anemije** pri odraslih in otrocih od 12 let naprej, ki imajo **anemijo srpastih celic**.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Oxbryta

Ne vzemite zdravila Oxbryta

- če ste alergični na vokselotor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Oxbryta, če imate:

- hude težave z ledvicami,
- hude težave z jetri. Mogoče bo moral zdravnik prilagoditi odmerek zdravila Oxbryta.

Če opazite katere koli simptome alergijskih reakcij, prenehajte jemati zdravilo Oxbryta in se takoj posvetujte z zdravnikom ali si priskrbite nujno medicinsko pomoč. Simptomi so na primer izpuščaji, vključno s koprivnico (urtikarijo), pomanjkanje sape in otekanje obraza.

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Oxbryta so poročali o resni kožni reakciji, kot je reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Če opazite kateregakoli izmed simptomov, ki so povezani s to resno kožno reakcijo, opisanih v poglavju 4, nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Oxbryta in poiščite zdravniško pomoč.

Če prejimate transfuzije krvi, se posvetujte z zdravnikom o možnih težavah pri razlagi nekaterih preiskav krvi med jemanjem tega zdravila.

Otroci, mlajši od 12 let

To zdravilo se ne priporoča za otroke, mlajše od 12 let, zaradi pomanjkanja podatkov pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Oxbryta

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na to, kako deluje zdravilo Oxbryta, ali zvečajo verjetnost neželenih učinkov. Še zlasti povejte zdravniku, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- rifampicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb),
- fenobarbital, karbamazepin, fenitoin (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije in drugih bolezni),
- sirolimus, takrolimus (uporabljata se za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi),
- šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- alfentanil (sredstvo proti bolečinam, ki se uporablja med operacijo z anestetiki).

Povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Oxbryta, če boste imeli medicinski poseg ali operacijo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- **Nosečnost**
Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali bi morali med nosečnostjo prenehati jemati zdravilo Oxbryta.

- **Dojenje**
Ne smete dojiti, ko jemljete zdravilo Oxbryta, ker ni znano, ali vokselotor prehaja v materino mleko in bi lahko škodovalo otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Oxbryta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Oxbryta vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek treh tablet, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Oxbryta

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke, starejše od 12 let, je:

Tri 500-miligramske tablete zaužijte enkrat na dan.

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode, bodisi s hrano ali brez nje. Ne prerežite, zdrobite ali žvečite tablet, ker so slabega okusa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Oxbryta, kot bi smeli

Takoj se obrnite na zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Oxbryta

Naslednjega dne nadaljujte z normalno shemo odmerjanja. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Oxbryta

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da jemljete zdravilo Oxbryta vsak dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Oxbryta in obvestite zdravnika ali si priskrbite nujno medicinsko pomoč, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Občasni (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 100 bolnikov)

- **alergijske reakcije.**

Simptomi so na primer izpuščaj, vključno s koprivnico (urtikarijo), pomanjkanje sape in otekanje obraza.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo).

Drugi neželeni učinki se lahko pojavljajo z naslednjo pogostostjo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- driska,
- bolečina v trebuhu,
- slabost s siljenjem na bruhanje (navzea),
- izpuščaj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Oxbryta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Oxbryta

- Učinkovina je vokselotor. Ena tableta vsebuje 500 mg vokselotorja.
- Druge sestavine zdravila so:
 - mikrokristalna celuloza (E460)
 - premreženi natrijev karmelozat (E468)
 - natrijev lavrilsulfat (E487)
 - koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)
 - magnezijev stearat (E470b)
 - polivinilalkohol (E1203)
 - titanov dioksid (E171)
 - polietilenglikol (E1521)
 - smukec (E553b)
 - rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Oxbryta in vsebina pakiranja

Svetlo rumene do rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "GBT 500" na eni strani. Velikost tablet: približno 18 mm × 10 mm.

Zdravilo Oxbryta je pakirano v platenki z zaporko, varno za otroke. Ena platenka vsebuje 90 filmsko obloženih tablet. Platenka vsebuje tudi zvitek in posodico s sušilnim sredstvom silikagelom, ki pomagata, da vaše zdravilo ostane suho. Platenko dobavijo v kartonski škatli.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

ali

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV
DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za vokselotor je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Na podlagi pregleda podatkov o varnosti in učinkovitosti odbor PRAC meni, da ostaja razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo vokselotor, nespremenjeno, vendar priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom, kot sledi:

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Glede na razpoložljive podatke o *reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)*, zlasti 3 spontana poročila, ki vključujejo tesno časovno povezavo, izzvenenje neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila in/ali njegov ponovni pojav ob ponovni uvedbi zdravila, odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med vokselotorjem in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo vokselotor.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za vokselotor odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) vokselotor, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.