

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Oxbryta 500 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg voxelotor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lysegul til gul, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet på ca. 18 mm × 10 mm, præget med ”GBT 500” på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Oxbryta er indiceret til behandling af hæmolytisk anæmi som følge af seglcellesygdom (sickle cell disease, SCD) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år og ældre som monoterapi eller i kombination med hydroxycarbamid.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af læger med erfaring i behandlingen af SCD.

#### Dosering

Den anbefalede dosis af Oxbryta er 1.500 mg (tre 500 mg filmovertrukne tabletter), der tages oralt én gang dagligt.

Hvis en dosis springes over, skal behandlingen fortsættes dagen efter den oversprungne dosis.

#### *Pædiatrisk population*

Den anbefalede dosis af Oxbryta hos patienter i alderen 12 til < 18 år er den samme som for voksne.

Oxbrytas sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Specielle populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let til svært nedsat nyrefunktion. Oxbryta er ikke blevet evalueret hos patienter med dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet (end stage renal disease, ESRD) (se pkt. 4.4).

### Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering af Oxbryta anbefales til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den anbefalede dosis af voxelotor hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) er 1.000 mg (to 500 mg filmovertrukne tabletter), der tages én gang dagligt (se pkt. 4.4).

### Administration

Oxbryta filmovertrukne tabletter skal sluges hele med vand. Oxbryta kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne bør ikke deles, knuses eller tygges, da de har en ubehagelig smag.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4.).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Overfølsomhedsreaktioner

Der er blevet observeret alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos < 1 % af patienterne behandlet med voxelotor i kliniske studier. De kliniske manifestationer kan omfatte generaliseret udslæt, urticaria, let stakåndethed, let ansigtshævelse og eosinofili (se pkt. 4.8).

Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal voxelotor seponeres, og der skal administreres hensigtsmæssig medicinsk behandling. Voxelotor må ikke genstartes hos patienter, der har oplevet disse symptomer ved tidligere anvendelse.

#### Svære kutane bivirkninger (SCARs)

Lægemedelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), også kaldet multiorganhypersensitivitet, som kan være livstruende eller dødelig, har været rapporteret i forbindelse med Oxbryta (se pkt. 4.8).

På tidspunktet for ordinationen skal patienten rådgives om tegnene og symptomerne på og overvåges tæt for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på sådanne reaktioner, skal Oxbryta øjeblikkeligt seponeres, og en alternativ behandling overvejes. Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion som fx DRESS under brugen af Oxbryta, må behandling af den pågældende patient med Oxbryta aldrig genoptages.

#### Påvirkning af laboratorieprøver

Administration af Oxbryta kan påvirke målinger af hæmoglobin (Hb)-undertyper (HbA, HbS og HbF) med højtydende væskekromatografi (*high-performance liquid chromatography*, HPLC). Hvis en præcis kvantificering af Hb-typerne er nødvendig, skal der udføres kromatografi, når patienten ikke har fået behandling med Oxbryta i 10 dage umiddelbart forinden.

#### Nedsat nyrefunktion

Der er ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i voxelotors farmakokinetik hos personer uden SCD med let til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Ingen dosisjustering anbefales. Voxelotors sikkerhed er ikke blevet evalueret hos patienter med SCD med dialysekrevende ESRD.

#### Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede data om voxelotors sikkerhed hos patienter med SCD med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Baseret på farmakokinetiske data hos personer uden SCD øges

eksponeringen for voxelotor ved svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Voxelotor-dosis hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) skal justeres (se pkt. 4.2).

#### Samtidige potente CYP3A4-induktorer

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-induktorer og Oxbritya skal undgås, da der er risiko for en nedsat virkning af voxelotor (se pkt. 4.5).

#### SCD-genotyper

De fleste patienter (90,5 %) i det pivotale fase 3-studie havde SCD-genotype HbSS (75,2 %) eller HbS/ $\beta^0$ -thalassæmi (15,3 %). Derfor er data for sikkerhed og virkning for andre SCD-genotyper begrænsede.

#### Ældre

Kliniske studier af voxelotor omfattede ikke patienter > 65 år.

#### Kombinationsbehandling med hydroxycarbamid

Hvis Oxbritya administreres i kombination med hydroxycarbamid, henvises til ordinationsinformationen for hydroxycarbamid.

#### Immunundertrykkende virkninger

Voxelotor nedsatte det humorale immunrespons mod antigener hos både rotter og aber. Den kliniske relevans hos allerede immunkompromitterede patienter eller hos patienter behandlet med immunundertrykkende lægemidler kan ikke udelukkes.

#### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 1.500 mg (daglig dosis), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Andre lægemidlers virkning på voxelotor

##### *Potente CYP3A4-induktorer*

Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer kan nedsætte eksponeringen for voxelotor og kan føre til en nedsat virkning.

Samtidig administration af voxelotor og potente CYP3A4-induktorer (dvs. rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og prikbladet perikonekstrakt) bør undgås.

##### *Andre undersøgte interaktioner*

Itraconazol (en potent CYP3A4-hæmmer), omeprazol (syrenedsættende stof) og hydroxycarbamid havde ingen virkning på voxelotors farmakokinetik.

#### Voxelotors virkning på andre lægemidler

##### *CYP3A4-substrater*

Voxelotor øgede den systemiske eksponering af midazolam (et følsomt CYP3A4-substrat). Den observerede stigning i eksponering for CYP3A4-substratet midazolam var 1,6 gange hos raske personer ved en subterapeutisk dosis af voxelotor (observeret voxelotor  $C_{\max}$  7,0 - 8,0 mikrogram/ml og AUC 126,3 - 148,9 mikrogram·t/ml). Virkningen ved det fulde dosisniveau af voxelotor forventes at være større. Samtidig administration af voxelotor og følsomme CYP3A4-substrater med et snævert

terapeutisk indeks (dvs. alfentanil, sirolimus og tacrolimus) bør undgås. Hvis en samtidig anvendelse ikke kan undgås, bør en dosisreduktion af det/de følsomme CYP3A4-substrat(er) overvejes.

#### *CYP2B6-substrater*

*In vitro*-studier har indikeret, at voxelotor virker som en hæmmer og en induktor for CYP2B6 (se pkt. 5.2). Den kliniske relevans er aktuelt ukendt, og der rådes til forsigtighed, hvis voxelotor administreres sammen med følsomme substrater for CYP2B6, såsom bupropion og efavirenz.

#### *CYP2C8-, CYP2C9- og CYP2C19-substrater*

Voxelotor er en *in vitro*-hæmmer af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 ved maksimale systemiske koncentrationer. Der var ingen observeret ændring i eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) og omeprazol (CYP2C19-substrat) hos raske frivillige ved en subterapeutisk voxelotor-dosis (observeret voxelotor  $C_{\max}$  7,0 - 8,0 mikrogram/ml og AUC 126,3 - 148,9 mikrogram·t/ml). Virkningen ved det fulde dosisniveau af voxelotor er aktuelt ukendt. Der rådes til forsigtighed, hvis voxelotor administreres sammen med følsomme substrater for CYP-enzymmer.

#### *Transporter-medierede lægemiddelinteraktioner*

*In vitro*-studier har indikeret, at voxelotor kan virke som en hæmmer af OATP1B1-, OAT3- og MATE1-transportere (se pkt. 5.2). Derfor rådes der til forsigtighed, hvis voxelotor administreres sammen med følsomme substrater for disse transportere, især for de substrater med et snævert terapeutisk indeks.

Samtidig anvendelse af voxelotor og digoxin (et P-gp-substrat) ændrede ikke digoxin i en klinisk relevant grad. Voxelotor er ikke en hæmmer af galdesalt-eksportpumpen (bile salt export pump, BSEP). Det er ukendt, om voxelotor påvirker den orale absorption af brystcancerresistens-protein (BCRP)-substrater.

#### *Orale kontræptiva og andre steroidmidler*

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med orale kontræptiva. Baseret på resultaterne fra *in vitro*-studier forventes der imidlertid ikke en negativ påvirkning af voxelotor på kontræptionsvirkningen.

#### *Andre undersøgte interaktioner*

Voxelotor ændrede ikke den systemiske eksponering af koffein (CYP1A2-substrat) og metoprolol (CYP2D6-substrat).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af voxelotor til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Oxbryta undgås under graviditeten.

### Amning

Det er ukendt, om voxelotor/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af voxelotor i mælk og efterfølgende optagelse i afkommet (for detaljer, se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Voxelotor må ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Der foreligger ikke data fra mennesker om virkningen af voxelotor på fertilitet. Hos rotter blev der observeret virkning på sædmotilitet og -morfologi. Disse virkninger påvirkede imidlertid ikke reproduktionsevnen (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ukendt.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Oxbryta påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger omfatter hovedpine (31,8 %), diarré (22,7 %) og abdominalsmerter (22,7 %). Alvorlige bivirkninger omfatter hovedpine (1,1 %) og lægemiddeloverfølsomhed (1,1 %). Permanent seponering som følge af en bivirkning forekom hos 2,3 % af patienterne.

Dosismodifikationer (dosisreduktion eller dosisafbrydelse) som følge af en bivirkning forekom hos 13,6 % af patienterne, der fik voxelotor i det pivotale studie. Bivirkningerne, der krævede dosismodifikation, omfattede udslæt (4,5 %), diarré (3,4 %), hovedpine (2,3 %), kvalme (2,3 %), abdominalsmerter (1,1 %) og lægemiddeloverfølsomhed (1,1 %).

Svære kutane bivirkninger (SCARs): lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har været rapporteret i forbindelse med Oxbryta-behandling (se pkt. 4.4).

##### Tabel over bivirkninger

Tabel 1 anfører lægemiddelreaktioner, der forekom hos patienter behandlet med voxelotor 1.500 mg i løbet af et 72 ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret pivotalt fase 3-studie (n=88), samt bivirkninger fra erfaring efter markedsføringen.

Bivirkninger rapporteret med voxelotor er anført pr. systemorganklasse og foretrukken terminologi. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført under hyppighedskategorier. Hyppighederne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende kliniske studiedata). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

**Tabel 1: Bivirkninger**

Systemorganklasse	Bivirkninger <sup>a</sup>	Hyppighedskategori
Immunsystemet	Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré Abdominalsmerter <sup>b</sup> Kvalme	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt <sup>c</sup>	Meget almindelig
	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	Ikke kendt

<sup>a</sup>. Bivirkningerne var NCI grad 1 eller 2, undtagen grad 3 diarré (n=1), kvalme (n=1), udslæt (n=1), generaliseret udslæt (n=3) og overfølsomhed (n=1).

<sup>b</sup>. Abdominalsmerter omfatter abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og nedre abdominalsmerter.

<sup>c</sup>. Udslæt omfatter udslæt, urticaria, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, pruritisk udslæt og papuløst udslæt.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Mave-tarm-kanalen*

I det pivotale fase 3-studie var de mest almindeligt indberettede bivirkninger i mave-tarm-kanalen diarré, abdominalsmerter og kvalme med diarré og kvalme, der udviser en dosisafhængig virkning. Hovedparten af indberettede hændelser i mave-tarm-kanalen var grad 1 eller 2, som kunne håndteres uden behov for dosisafbrydelse, -reduktion eller behandlingsseponering og fortog sig ved fortsat brug. Bivirkninger i mave-tarm-kanalen, der førte til dosisreduktioner, forekom hos 4,5 % af patienterne. Diarré var den mest almindelige bivirkning, og den blev indberettet hos 22,7 % og 11,0 % af patienterne i grupperne med hhv. voxelotor 1.500 mg og placebo. Der var 1 (1,1 %) indberetning af grad 3-diarré. En alvorlig bivirkning med kvalme, der førte til indlæggelse, forekom hos 1 (1,1 %) patient i gruppen med voxelotor 1.500 mg.

### *Lægemedeloverfølsomhed*

I det pivotale fase 3-studie oplevede 1 patient (1,1 %) lægemedeloverfølsomhed på studiedag 40. Observerede symptomer omfattede generaliseret morbilliformt udslæt, urticaria, let stakåndethed, let ansigtshævelse, pyreksi, hovedpine og diarré. Der blev registreret forhøjede eosinofiler. Symptomerne forsvandt, efter voxelotor blev afbrudt, og der blev observeret tilbagefald, efter voxelotor blev reintroduceret. Hændelsen fortog sig med antihistamin og orale kortikosteroider.

### *Udslæt*

I det pivotale fase 3-studie blev udslæt indberettet hos 14,8 % og 11,0 % af patienterne i hhv. grupperne med voxelotor 1.500 mg og placebo. Hovedparten af bivirkninger med udslæt lignede hinanden med hensyn til udseende (svarede til typisk makulopapuløse lægemiddelektioner) og udbredelse, var ikke forbundet med ekstradermale symptomer og kunne håndteres klinisk med eller uden behandling, herunder orale antihistaminer eller topiske kortikosteroider. Analyser af eksponering vs. respons afdækkede ikke en statistisk signifikant sammenhæng mellem dosis eller eksponering og respons.

### Pædiatrisk population

Den observerede sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med voxelotor i kliniske studier svarede til sikkerhedsprofilen hos voksne patienter.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der var en indberetning af overdosering i det pivotale fase 3-studie, hvor en patient tog i alt 3.000 mg voxelotor på én gang. Der var ikke nogen bivirkninger forbundet med denne hændelse.

I tilfælde af en overdosering skal patienten behandles symptomatisk, og der skal iværksættes støttende foranstaltninger efter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, ATC-kode: B06AX03

## Virkningsmekanisme

Voxelotor er en hæmoglobin S (HbS)-polymeriseringshæmmer, der binder til HbS med et støkiometrisk 1:1-forhold og udviser en foretrukket fordeling til røde blodlegemer. Voxelotor udviser en dosisafhængig hæmning af HbS-polymerisering ved at øge affiniteten af hæmoglobin (Hb) for oxygen. Voxelotor hæmmer seglcelledannelse af røde blodlegemer, og forbedrer deformeringsstendensen af røde blodlegemer.

## Farmakodynamisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af voxelotor-behandlingen viste en dosisafhængig stigning i affiniteten af Hb for oxygen bestemt ved ændringen i p20 og p50 (partialtryk af oxygen, hvorved der blev opnået en iltmætning af Hb på 20 % eller 50 %), der var lineært korreleret med voxelotor-eksponering, som førte til hæmning af HbS-polymerisering. Virkningen af anti-polymeriseringseffekten er at nedsætte målinger af hæmolyse (indirekte bilirubin) med en samtidig reduktion i procent reticulocytal og en stigning i Hb svarende til forbedring i hæmolytisk anæmi.

## *Hjerte-elektrofysiologi*

Ved plasmakoncentrationer, der er ca. 2 gange over terapeutiske koncentrationer, forlænger voxelotor ikke QT-intervallet i nogen klinisk relevant grad.

## Klinisk virkning og sikkerhed

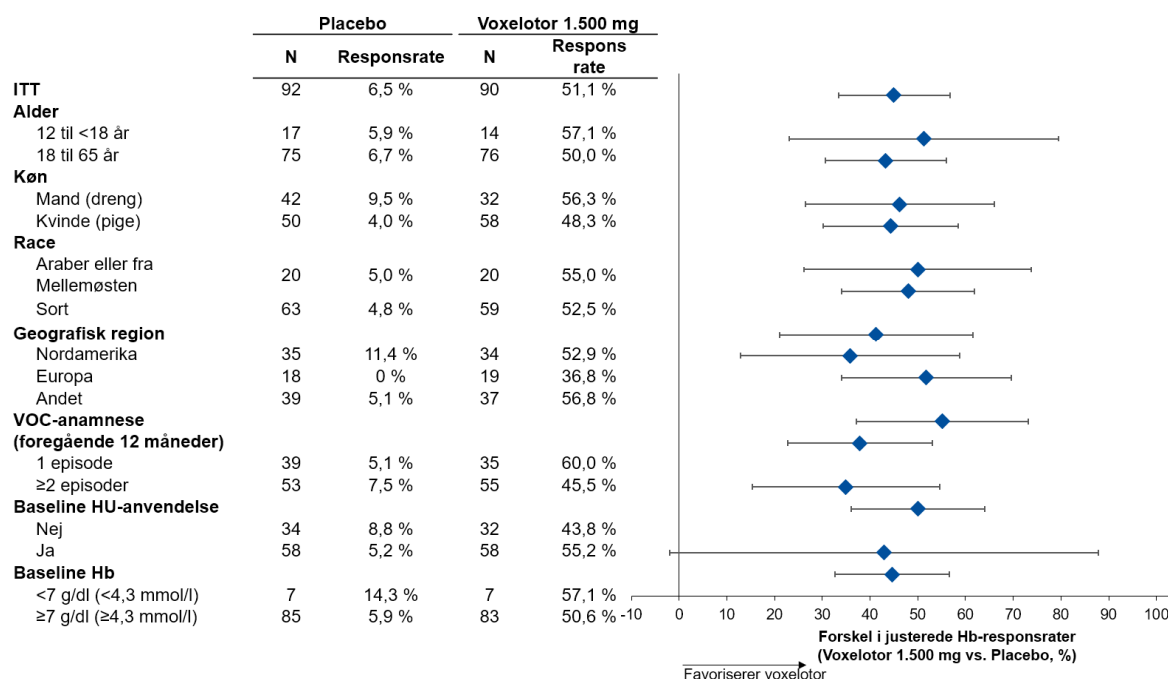
Voxelotors virkning og sikkerhed hos patienter med SCD er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (EudraCT2016-003370-40). I dette studie blev 274 patienter randomiseret til daglige orale administrationer af voxelotor 1.500 mg (N=90), voxelotor 900 mg (N=92) eller placebo (N=92). Patienterne blev inkluderet, hvis de havde Hb ved baseline på  $\geq 5,5$  g/dl (3,41 mmol/l) til  $\leq 10,5$  g/dl (6,52 mmol/l) og 1 til 10 vasookklusive kriser (VOC) inden for 12 måneder før inklusion. Ellers egnede patienter på stabile doser af hydroxycarbamid i mindst 90 dage kunne fortsætte behandlingen med hydroxycarbamid i løbet af hele studiet. Randomiseringen blev stratificeret af patienter, der allerede fik hydroxycarbamid (ja, nej), geografisk region (Nordamerika, Europa, andet) og alder (12 til < 18 år, 18 til 65 år). De vigtigste eksklusionskriterier omfattede patienter, der (1) regelmæssigt fik transfusioner med røde blodlegemer, (2) havde fået transfusioner med røde blodlegemer inden for 60 dage, (3) havde fået erythropoietin inden for 28 dage før inklusion, (4) havde kendt aktiv hepatitis A, B eller C eller havde en kendt positiv test for human immunodefektvirus (hiv), (5) led af svært nedsat nyrefunktion, (6) havde ukontrolleret leversygdom, (7) var gravide eller (8) ammede.

75 procent af patienterne havde HbSS-gentype, 15 % havde HbS/ $\beta^0$ -thalassæmi, 4 % HbS/ $\beta^+$ -thalassæmi, 3 % HbSC og 3 % andre seglcellevarianter. Hovedparten blev behandlet med hydroxycarbamid (65 %). Medianalderen var 24 år (interval: 12 til 64 år), 46 (17 %) af patienterne var i alderen 12 til < 18 år. Median baseline-Hb var 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 til 10,8 g/dl [3,66 til 6,70 mmol/l]). 115 (42 %) havde 1 VOC-hændelse, og 159 (58 %) havde 2 til 10 hændelser inden for 12 måneder inden inklusion. Ud af de 274 patienter stoppede 75 (27,4 %) i studiet før tid. De primære årsager, til at de stoppede, var tilbagetrækning af samtykke (10,2 %) og uønskede hændelser (8,4 %).

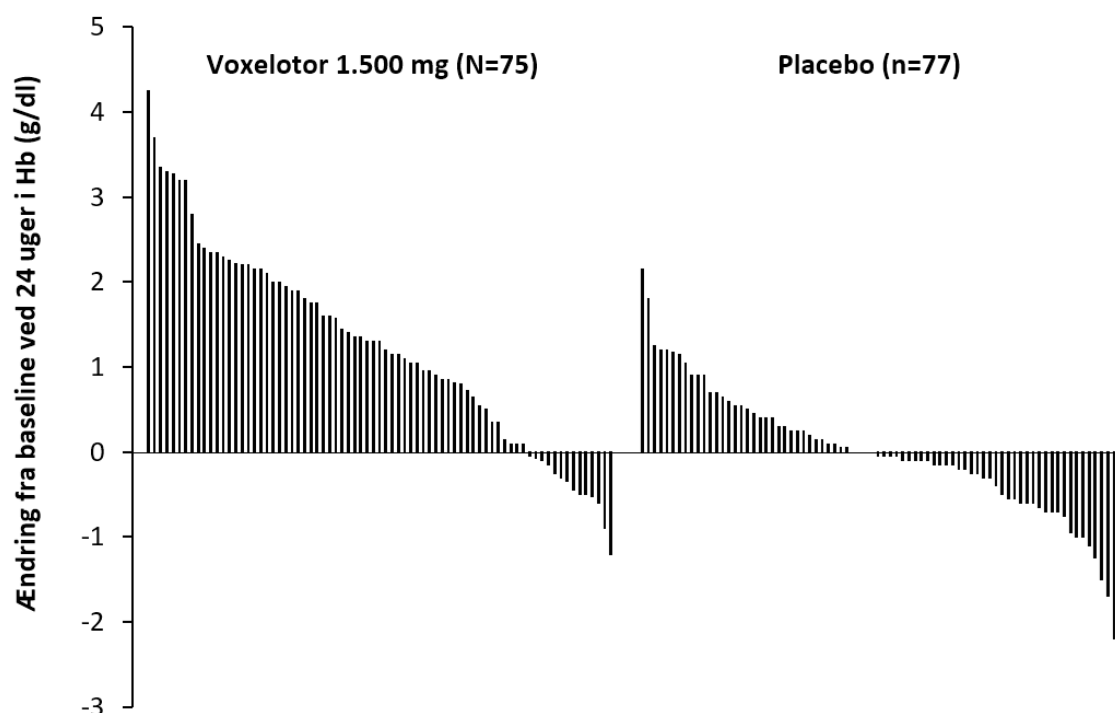
Virksomheden var baseret på de følgende primære endepunkter: Responsraten af Hb defineret som en stigning i Hb på  $> 1$  g/dl (0,62 mmol/l) fra baseline til uge 24 hos patienter behandlet med voxelotor 1.500 mg versus placebo. Responsraten for voxelotor 1.500 mg var 51,1 % (46/90) sammenlignet med 6,5 % (6/92) i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Der blev ikke observeret nogen outlier-undergrupper (figur 1). Stigningen i Hb blev observeret i begyndelsen af uge 2 og blev opretholdt til og med uge 72. Fordelingen af Hb-ændring fra baseline for individuelle patienter, der gennemførte 24 ugers behandling med voxelotor 1.500 mg eller placebo, er afbildet i figur 2.



**Figur 1: Hæmoglobinrespons ved uge 24 pr. undergruppe (voxelotor 1.500 mg vs. placebo) (intent-to-treat [ITT]-population)**



**Figur 2: Ændring fra baseline på personniveau for hæmoglobin ved uge 24 hos patienter, der gennemførte 24 ugers behandling<sup>a,b</sup>**



a. Ca. 83 % af alle randomiserede patienter gennemførte 24 ugers behandling.

b. I det internationale enhedssystem (International System of Units, SI) svarer Hb-intervallet fra -3 til 5 g/dl på Y-aksen til -1,86 mmol/l til 3,10 mmol/l baseret på en omregningsfaktor på 0,6206.

En yderligere virkningsevaluering omfattede ændring i Hb og procent ændring i indirekte bilirubin og procent retikulocytal fra baseline til uge 24 og uge 72 (tabel 2).

**Tabel 2: Justeret gennemsnitlig (SE) ændring fra baseline til uge 24 og 72 i hæmoglobin og kliniske målinger af hæmolyse (ITT-population)**

	Uge 24		Uge 72	
	Oxbryta 1.500 mg én gang dagligt (N=90)	Placebo (N=92)	Oxbryta 1.500 mg én gang dagligt (N=90)	Placebo (N=92)
Hæmoglobin 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)
P-værdi	< 0,001		< 0,001	
Indirekte bilirubin %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Procent retikulocytal %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = standardfejl

Det totale antal og annualiseret incidensrate (IR) for VOC'er under behandling var følgende: 219 hændelser med justeret IR på 2,4 hændelser/år i gruppen med voxelotor 1.500 mg og 293 hændelser med justeret IR på 2,8 hændelser/år i placebogruppen. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne. Studiet var imidlertid ikke designet til at detektere en forskel.

I det pivotale studie blev der observeret bensår ved baseline: 4 i gruppen med voxelotor 1.500 mg, 3 i placebogruppen. I voxelotorgruppen sås der bedring efter behandlingen hos alle 4 patienter med bensår ved baseline (hos 3 patienter var de væk ved uge 72, og hos 1 patient med moderat sværhedsgrad ved baseline sås der bedring til en let sværhedsgrad). En patient udviklede nye bensår under behandlingen. Derimod sås der kun forbedring hos 1 ud af de 3 patienter med bensår ved baseline i placebogruppen, og 5 patienter udviklede nye bensår.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med voxelotor i den pædiatriske population fra fødsel til < 6 måneder til behandling af hæmolytisk anæmi som følge af SCD (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med voxelotor i den pædiatriske population fra 6 måneder til < 12 år til behandling af hæmolytisk anæmi som følge af SCD samt yderligere data fra studier i den pædiatriske population under 18 år (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### *Studie GBT440 007*

Studie GBT440 007 er et igangværende åbent fase 2-multicenterstudie med en enkelt og flere doser designet til at evaluere voxelotors sikkerhed, tolerabilitet, farmakokinetik og virkning hos pædiatriske patienter med SCD. Virknings- og sikkerhedsdata fra den gennemførte flerdosisdel hos patienter i alderen 12 til < 18 år med SCD (HbSS eller HbS/β<sup>0</sup>-thalassæmi), der fik voxelotor 900 mg eller 1.500 mg i 24 uger er beskrevet her.

I alt fik 25 patienter voxelotor 900 mg, og 15 patienter fik voxelotor 1.500 mg. Medianalderen i gruppen med voxelotor 1.500 mg var 14 år (interval: 12-17 år), 33 % var mænd, og 73 % var sorte. De fleste patienter i gruppen med 1.500 mg havde HbSS-genotypen (80 %), og de brugte alle hydroxycarbamid ved baseline. 33 % havde ingen VOC i anamnesen inden for 12 måneder før screeningen, og 33 % havde 1 eller 2 VOC'er i de 12 måneder inden screeningen. Det mediane Hb-niveau ved baseline var 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). 88,0 % af patienterne i gruppen med voxelotor 900 mg og 80,0 % af patienterne i gruppen med voxelotor 1.500 mg gennemførte studiet med 24 ugers dosering. Én patient i gruppen med voxelotor 1.500 mg afbrød som følge af en bivirkning (grad 1 diarré).

Vurderinger af virkning omfattede kliniske målinger af anæmi (Hb) og hæmolyse (procent reticulocytal og indirekte bilirubin). I overensstemmelse med resultaterne fra fase 3-studiet af voxelotor blev der observeret forbedringer i Hb så tidligt som i uge 2, og de blev opretholdt til og med uge 24: medianændring af Hb fra baseline til uge 20/uge 24-gennemsnittet var 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) for gruppen med 1.500 mg, reduktionen i procent retikulocytal efter 24 uger var -17,4 % (-35,6; -36,5), og reduktionen i indirekte bilirubin var -42,8 % (-50,5; -15,4) i gruppen med voxelotor 1.500 mg. Sikkerhedsprofilen svarede til den observerede sikkerhedsprofil i fase 3-studiet.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Median  $T_{max}$  i plasma og fuldblod af voxelotor efter oral administration er 2 timer. De gennemsnitlige maksimale koncentrationer i fuldblod og røde blodlegemer observeres fra 6 til 18 timer efter oral administration. Farmakokinetikken er lineær over dosisintervallet fra 100 mg til 2.800 mg. Steady-state efter gentagen administration nås i løbet af 8 dage, og eksponeringer af voxelotor i plasma og fuldblod (tabel 3) svarer til den forventede akkumulering baseret på data fra enkeltdoser hos patienter med SCD.

**Tabel 3: Farmakokinetiske parametre for voxelotor i plasma og fuldblod (personer med SCD)**

Farmakokinetisk parameter	Voxelotor 1.500 mg geometrisk gennemsnit (%CV)
<b>Farmakokinetik i plasma</b>	
AUC <sub>0-24t</sub> (mikrogram·t/ml)	278 (28,4)
C <sub>max</sub> (mikrogram/ml)	14 (24,5)
Halveringstid (timer)	38,7 (30,2)
<b>Farmakokinetik i fuldblod</b>	
AUC <sub>0-24t</sub> (mikrogram·t/ml)	3.830 (33,5)
C <sub>max</sub> (mikrogram/ml)	180 (31)

### *Virkning af mad*

Hos raske personer førte administration af en enkelt dosis af 900 mg Oxbryta sammen med et måltid med højt fedtindhold til en 45 % og 42 % stigning i hhv. C<sub>max</sub> og AUC i fuldblod sammenlignet med fastende betingelser.

I kliniske studier tog personer med SCD voxelotor uden anvisninger med hensyn til madindtagelse, og de havde eksponeringer af voxelotor i plasma og fuldblod, der svarede til eksponeringerne hos personer med SCD, som tog voxelotor efter faste natten over. Forskellen er mindre end 20 % for alle parametrene og anses ikke for at være klinisk signifikant. Derfor kan voxelotor tages sammen med eller uden mad.

### Fordeling

Voxelotor absorberes i plasma og fordeles derefter hovedsageligt i røde blodlegemer som følge af den foretrukne binding til Hb. Voxelotors tilsyneladende fordelingsvolumen i det centrale kompartment og perifere kompartment hos patienter med SCD er hhv. 333 l og 72,3 l i plasma. Proteinbindingen er 99,8 % *in vitro*. Forholdet mellem blod og plasma er ca. 15:1 hos patienter med SCD.

Voxelotors farmakokinetik hos raske personer er anderledes end hos patienter med SCD som følge af forskelle i fordelingen i blod og plasma (forhold 32:1). Fordelingsvoluminet hos raske personer er ca. 754 l.

## Biotransformation

*In vitro*- og *in vivo*-studier indikerer, at voxelotor metaboliseres i omfattende grad via fase I (oxidation og reduktion), fase II (glukuronidering) og kombinationer af fase I- og II-metabolisme. Oxidation af voxelotor medieres primært af CYP3A4 med mindre bidrag fra CYP2C19, CYP2B6 og CYP2C9. Sulfatering af voxelotor medieres primært af SULT1B1 og SULT1C4, og direkte glukuronidering af voxelotor medieres af UGT1A1 og UGT1A9. Den primære plasmametabolit dannes ved O-dealkylering-sulfatering og udgør 16,8 % af voxelotor-relateret materiale i plasma. Fem yderligere metabolitter udgjorde i alt 23 % af det voxelotor-relaterede materiale i plasma med individuelle bidrag op til 9 %. Alle andre metabolitter var under 5 %.

## Elimination

Den primære eliminationsvej for voxelotor er ved metabolisme efterfulgt af udskillelse af metabolitterne i urin og fæces. Udskillelsen af uændret voxelotor er minimal (< 1 % af dosis i urin). Den geometriske gennemsnitlige (%CV) terminale eliminationshalveringstid af voxelotor hos patienter med SCD er 38,7 timer (30,2 %), hvor koncentrationer i plasma og fuldblod falder parallelt. Den tilsyneladende orale clearance af voxelotor blev estimeret til 6,1 l/t i plasma hos patienter med SCD.

## Specielle populationer

### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der var ingen klinisk signifikant virkning af nyrefunktion på udskillelsen af voxelotor hos personer uden SCD og hos patienter med SCD. Efter en enkelt 900 mg dosis af voxelotor var eksponeringer i fuldblod hos personer med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 25 % lavere sammenlignet med raske kontroller. De ubundne plasmakoncentrationer var sammenlignelige. Hos patienter med SCD blev der observeret en tendens til højere voxelotor-eksponering ved lavere cystatin C-niveauer. Højere niveauer af cystatin C, der typisk observeres ved nedsat nyrefunktion, var ikke forbundet med en højere voxelotor-eksponering.

Voxelotor er ikke blevet evalueret hos patienter med dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet (end stage renal disease, ESRD).

### *Patienter med nedsat leverfunktion*

I plasma var  $C_{\max}$  1,2 gange højere hos personer med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A), 1,5 gange højere hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) og 1,4 gange højere hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C), og  $AUC_{\text{inf}}$  var 1,1 gange højere hos personer med let nedsat leverfunktion, 1,2 gange højere hos personer med moderat nedsat leverfunktion og 1,9 gange højere hos personer med svært nedsat leverfunktion. I fuldblod var den øgede eksponering sammenlignelig med eksponeringen i plasma. En dosisjustering er ikke nødvendig hos personer med let til moderat nedsat leverfunktion, men det anbefales at nedsætte den daglige dosis af voxelotor til 1.000 mg hos personer med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).  $C_{\max}$ -værdierne i plasma og fuldblod hos patienter med svært nedsat leverfunktion efter dosisjustering forventes at være sammenlignelige med værdierne hos patienter med normal leverfunktion, der behandles ved den anbefalede dosis på 1.500 mg dagligt. AUC i plasma og fuldblod forventes at være ~25 % højere hos personer med svært nedsat leverfunktion efter dosisjustering sammenlignet med værdierne hos patienter med normal leverfunktion, der behandles med den anbefalede dosis på 1.500 mg dagligt.

### *Virkning af køn, race og legemsvægt*

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i voxelotors farmakokinetik baseret på køn, race og legemsvægt (28 til 135 kg).

### *Virkning af alder*

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i voxelotors farmakokinetik baseret på alder (12 til 59 år).

### *Virkning af hæmatokrit*

Blod/plasma-fordelingsforholdet af voxelotor stiger med stigende hæmatokrit. Når hæmatokriten stiger fra 30,5 % hos patienter med SCD (median på 1.500 mg dagligt) til den maksimale hæmatokrit målt ved 1.500 mg dagligt (35,1 %), stiger blod/plasma-fordelingsforholdet fra 14,8 til 16,4 (11 % stigning).

### *Patienter med HbSC-genotype*

Steady-state AUC og  $C_{max}$  for voxelotor i fuldblod var 50 % og 45 % højere hos patienter med HbSC-genotypen (n=11, sammenlignet med patienter med HbSS-genotypen (n=220)), og steady-state AUC og  $C_{max}$  for voxelotor i plasma var 23 % og 15 % højere hos patienter med HbSC-genotypen sammenlignet med patienter med HbSS-genotypen.

### *In vitro-lægemiddelinteraktioner*

*CYP-enzymmer:* *In vitro* er voxelotor en hæmmer og induktor af CYP2B6 og en hæmmer af CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Den kliniske relevans er aktuelt ukendt (se pkt. 4.5).

*UGT-enzymmer:* *In vitro*-data indikerer, at voxelotor ikke er en hæmmer af UGT1A1, UGT1A9 og UGT2B7 ved maksimal systemisk koncentration. Som følge af problemer med opløseligheden kunne der for UGT1A1 ikke undersøges koncentrationer op til maksimale tarmkoncentrationer. Der blev ikke observeret nogen hæmning mod UGT1A1 op til 100 mikromol (den højeste koncentration, der blev undersøgt).

*Transporter-medierede interaktioner:* Voxelotor er ikke en hæmmer af P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K eller BSEP. Voxelotor virker som en hæmmer af OATP1B1-, OAT3- og MATE1-transportere (se pkt. 4.5). Voxelotor er ikke et substrat for P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyreforsøg efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

### Toksicitet efter gentagne doser

De primære fund forbundet med administration af gentagne doser af voxelotor var kompensatorisk erythropoiese, der viste sig som en øget masse af røde blodlegemer ( $\uparrow$  RBC, HCT, Hb, RET), som korrelerede mikroskopisk med hypercellulær knoglemarv og rød miltpulpa og en øget vægt af milten hos rotter, mus og cynomolgusaber. Hos aber blev tidlige stadier af denne virkning observeret ved dosisniveauer, der var sammenlignelige med klinisk eksponering (eksponering på  $\sim 0,6$  gange baseret på  $C_{max}$ -værdier i plasma). Voxelotor forårsagede også intolerans i mave-tarm-kanalen, som blev tilskrevet lokal irritation. Andre fund, der tilskrives voxelotor, omfatter induktion af CYP-enzymmer i leveren hos mus og rotter, ændret T-celleafhængigt antigenrespons hos gnavere og aber og forlængelse af korrigerede QT (QTc)-intervaller hos aber. Efter immunisering med keyhole limpet-hæmocyanin (KLH) forårsagede voxelotor signifikant nedsatte IgG- (rotter, aber) og IgM- (aber) titre, et forsinket maksimalt antistofrespons (aber) og ændringer i den relative lymfocytfordeling (rotter). Disse virkninger blev observeret ved eksponeringer på  $\sim 0,6$  gange den forventede kliniske eksponering hos aber og på  $\sim 4,0$  gange hos rotter baseret på  $C_{max}$ -værdien i plasma. Behandling med voxelotor ved eksponeringer på  $\sim 2,5$  gange den forventede kliniske eksponering førte til forlængelser af QT- og QTc-intervallerne hos aber.

### Reproduktion og udvikling

Behandling af rotter med voxelotor ved en eksponering på  $\sim 4$  gange den forventede kliniske eksponering forårsagede en nedsat sædmotilitet og en øget procentdel af unormal sæd samt en øget testikel- og prostatavægt og en nedsat vægt af sædblæserne. Disse virkninger påvirkede imidlertid ikke reproduktionsevnen. Voxelotor var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved eksponeringsniveauer, der

forårsagede toksicitet hos moderdyret (eksponering baseret på AUC i blodet på 2,8 gange hos rotter og på 0,3 gange hos kaniner). Voxelotor udskilles i mælken hos diegivende rotter. Mælkeeksponeringen var op til 0,4 gange plasmaeksponeringen for moderdyrene, hvilket førte til en efterfølgende plasmaeksponering hos afkommet. I det præ- og postnatale udviklingstoksicitetsstudie blev der observeret bivirkninger på afkommet, hvilket viste sig som nedsat levedygtighedsindeks for afkommet og konsekvent lavere vægt af afkommet, ved den forventede eksponering på ~2,6 gange den forventede eksponering hos mennesker.

### Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at voxelotor ikke er bioakkumulativt og miljøtoksisk. Det har imidlertid potentiale til at være persistent i sedimenter (se pkt. 6.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Croscarmellosematrik (E468)  
Natriumlaurylsulfat (E487)  
Silica, kolloid vandfri (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertræk af tablet

Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Polyethylenglycol (E1521)  
Talcum (E553b)  
Jernoxid, gul (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flaske af højdensitets-polyethylen (HDPE) med et børnesikkert lag af polypropylen og en aluminiumsinduktionsforsegling. Flasken indeholder også en beholder med tørremiddel af silicagel og en polyesterpiral.

Pakningsstørrelse med 90 filmovertrukne tabletter.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Dette lægemiddel kan være persistent i miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1622/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 14/02/2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Eller

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oxbryta 500 mg filmovertrukne tabletter  
voxelotor

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg voxelotor.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1622/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Oxbryta 500 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oxbryta 500 mg filmovertrukne tabletter  
voxelotor

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg voxelotor.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD**

90 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.  
Tørremidlet må ikke sluges.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1622/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator på æsken.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Oxbryta 500 mg filmovertrukne tabletter voxelotor

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Oxbryta
3. Sådan skal du tage Oxbryta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Virkning og information

Oxbryta indeholder det aktive stof voxelotor. Voxelotor virker på et protein i de røde blodlegemer, der kaldes hæmoglobin, og hjælper det med at optage ilt, som de røde blodlegemer kan levere til hele kroppen.

Patienter med en sygdom, der kaldes seglcellesygdom, har en ændret form af hæmoglobin, seglcellehæmoglobin, som er anderledes end det normale hæmoglobin. Når seglcellehæmoglobinene frigiver ilt til vævene, klæber de sammen, så der dannes lange stave, og de får de røde blodlegemer til at ændre form til en nymåneform, hvilket gør, at de bliver stive og seglcelleformede. De seglcelleformede røde blodlegemer kan ikke levere ilt lige så effektivt som sunde røde blodlegemer, og de nedbrydes også hurtigere, hvilket fører til et mindre antal røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi). Ved at forbedre måden, hvorpå det ændrede hæmoglobin holder fast på ilten, forbedrer Oxbryta funktionen af røde blodlegemer, og forlænger deres levetid.

##### Anvendelse

Oxbryta anvendes alene eller sammen med hydroxycarbamid (også kaldet hydroxyurinstof) til at behandle **hæmolytisk anæmi** hos voksne og børn fra 12 år med **seglcellesygdom**.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Oxbryta**

### **Tag ikke Oxbryta**

- hvis du er allergisk over for voxelotor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Oxbryta (angivet i punkt 6).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Oxbryta, hvis du har:

- svære nyreproblemer
- svære leverproblemer. Det kan være nødvendigt, at lægen justerer din dosis af Oxbryta.

Hvis du får symptomer på allergiske reaktioner, skal du holde op med at tage Oxbryta og kontakte lægen eller straks søge akut lægehjælp. Symptomer er for eksempel udslæt, herunder nældefeber, stakåndethed og hævelse af ansigtet.

Alvorlige hudreaktioner som fx lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har været rapporteret i forbindelse med behandling med Oxbryta. Hold op med at bruge Oxbryta, og søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere symptomer på denne alvorlige hudreaktion, som er beskrevet i punkt 4.

Hvis du får blodtransfusioner, skal du kontakte lægen om mulige problemer med at fortolke visse blodprøver, mens du tager dette lægemiddel.

### **Børn under 12 år**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn under 12 år på grund af manglende data for denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Oxbryta**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke den måde, Oxbryta virker på, eller gøre bivirkninger mere sandsynlige. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager nogen af de følgende lægemidler:

- rifampicin (anvendes til at behandle bakterielle infektioner)
- phenobarbital, carbamazepin, phenytoin (anvendes til at behandle epilepsi og andre sygdomme)
- sirolimus, tacrolimus (anvendes til at forhindre organafstødning efter transplantation)
- prikbladet perikon (et naturlægemiddel, der anvendes til at behandle depression)
- alfentanil (en smertelindrende medicin, der anvendes under en operation med bedøvelse)

Fortæl lægen, at du tager Oxbryta, hvis du skal gennemgå et medicinsk indgreb eller en operation.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

- **Graviditet**  
Lægen vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal holde op med at tage Oxbryta under graviditeten.

- **Amning**  
Du må ikke amme, mens du tager Oxbryta, da det er ukendt, om voxelotor overføres til modermælken og evt. kan påvirke barnet.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Oxbryta påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Oxbryta indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis med tre tabletter, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Oxbryta**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### **Den anbefalede dosis til voksne og børn fra 12 år er:**

Tre 500 mg tabletter tages én gang dagligt via munden.

Slug tabletterne hele sammen med et glas vand sammen med eller uden mad. Du bør ikke dele, knuse eller tygge tabletterne, da de smager dårligt.

### **Hvis du har taget for meget Oxbryta**

Kontakt straks lægen.

### **Hvis du har glemt at tage Oxbryta**

Fortsæt med dit normale doseringsprogram den næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Oxbryta**

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at rådføre dig med lægen. Det er vigtigt at tage Oxbryta dagligt.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Hold op med at tage Oxbryta og fortæl det til lægen eller søg straks akut lægehjælp**, hvis du oplever nogen af de følgende alvorlige bivirkninger:

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- **allergiske reaktioner**  
Symptomer er for eksempel udslæt, herunder nældefeber, stakåndethed og hævelse af ansigt.

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

- udbredt udslæt, forhøjet kropstemperatur (feber) og forstørrede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom).

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende hyppighed:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- diarré
- mavesmerter
- kvalme
- udslæt

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Oxbryta indeholder:**

- Aktivt stof: voxelotor. En tablet indeholder 500 mg voxelotor.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - mikrokrySTALLINSK cellulose (E460)
  - croscarmellosenatrium (E468)
  - natriumlaurilsulfat (E487)
  - silica, kolloid vandfri (E551)
  - magnesiumstearat (E470b)
  - polyvinylalkohol (E1203)
  - titandioxid (E171)
  - polyethylenglycol (E1521)
  - talcum (E553b)
  - gul jernoxid (E172)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Lysegule til gule, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med "GBT 500" på den ene side. Tabletdimensioner: ca. 18 mm × 10 mm.

Oxbryta er pakket i en plasticflaske med et børnesikret låg. Hver flaske indeholder 90 filmovertrukne tabletter. Flasken indeholder også en spiral og en beholder med tørremiddel af silicagel til at hjælpe med at holde dit lægemiddel tørt. Flasken leveres i en æske.

## **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

## **Fremstiller**

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

Eller

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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 A.E. (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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for voxelotor er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på PRAC's gennemgang af data vedrørende sikkerhed og virkning er det PRAC's opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder voxelotor, forbliver uændret, men anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres som følger:

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

I lyset af de foreliggende data om *lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*, specifikt 3 spontane rapporter, herunder en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv dechallenge og/eller rechallenge, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem voxelotor og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder voxelotor, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

### **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for voxelotor er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder voxelotor, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.