

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oxbryta 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg vokselotoori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helekollane kuni kollane ovaalne, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett suurusega ligikaudu 18 mm × 10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GBT 500“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Oxbryta monoterapiana või kombinatsioonis hüdrosükarbamiidiga on näidustatud sirprakulise hemolüütilise aneemia raviks täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama sirprakulise aneemia ravis kogunud arst.

Annustamine

Oxbryta soovitatav annus on 1500 mg (kolm 500 mg õhukese polümeerikattega tabletti) suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata vahelejäänud annusest järgmisel päeval tavalisel viisil.

Lapsed

Oxbryta soovitatav annus 12- kuni < 18-aastastel patsientidel on sama mis täiskasvanutel.

Oxbryta ohutus ja efektiivsus alla 12 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamist ei soovitata. Oxbryta kasutamist dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel Oxbryta annuse kohandamist ei soovitata. Vokselotoori soovitatav annus raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh C) on 1000 mg (kaks 500 mg õhukese polümeerikattega tabletti) üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Oxbryta õhukese polümeerikattega tabletid tuleb veega tervelt alla neelata. Oxbrytat võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Tablette ei tohi katki lõigata, purustada ega närida nende ebameeldiva maitse tõttu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kliinilistes uuringutes on tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone täheldatud < 1%-l vokselotooriga ravitud patsientidest. Kliiniliselt võivad need avalduda generaliseerunud lööbe, nõgestõve, kerge õhupuuduse, kerge näoturse ja eosinofiiliana (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb vokselotoori kasutamine lõpetada ja rakendada sobivat ravi. Patsientidel, kellel on varasemal kasutamisel neid sümptomeid tekkinud, et tohi ravi vokselotooriga uuesti alustada.

Laboriuuringute häirimine

Oxbryta manustamine võib häirida hemoglobiini (Hb) alatüüpide (HbA, HbS ja HbF) mõõtmist kõrgsurvedelikkromatograafiaga (*high-performance liquid chromatography*, HPLC). Kui Hb alatüüpe on vaja täpselt mõõta, tuleb kromatograafia teha ajal, mil patsient ei ole saanud viimase 10 päeva jooksul ravi Oxbrytaga.

Neerukahjustus

Ilma sirprakulise aneemiata, kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel vokselotoori farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud (vt lõik 5.2). Annuse kohandamist ei soovitata. Vokselotoori ohutust ei ole hinnatud sirprakulise aneemiaga patsientidel, kes vajavad dialüüsi lõppstaadiumis neeruhaiguse tõttu.

Maksakahjustus

Vokselotoori ohutuse kohta sirprakulise aneemiaga patsientidel, kellel on erineva astmega maksakahjustus, on vähe andmeid. Sirprakulise aneemiata uuringus osalejate farmakokineetiliste andmete põhjal suurendab raske maksakahjustus vokselotoori kontsentratsioone (vt lõik 5.2). Vokselotoori annust raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel tuleb kohandada (vt lõik 4.2).

Samaaegselt kasutatavad tugevad CYP3A4 indutseerijad

Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist Oxbrytaga tuleb vältida vokselotoori efektiivsuse vähenemise riski tõttu (vt lõik 4.5).

Sirprakulise aneemia genotüübid

Kesktes III faasi uuringus oli enamikul patsientidest (90,5%) sirprakulise aneemia genotüüp HbSS (75,2%) või HbS/ β^0 -talasseemia (15,3%). Seetõttu on teiste sirprakulise aneemia genotüüpide kohta vähe andmeid.

Eakad

Vokselotoori kliinilistes uuringutes > 65-aastaseid patsiente ei osalenud.

Kombineeritud ravi hüdroksükarbamiidiga

Oxbrüta manustamisel kombinatsioonis hüdroksükarbamiidiga tuleb tutvuda hüdroksükarbamiidi ravimiteabega.

Immunosupressiivsed toimed

Vokselotoor vähendas rottidel ja ahvidel humoraalset immuunvastust antigeenidele. Kliinilist olulisust juba vähenenud immuunsusega patsientidel või immunosupressante kasutavatel patsientidel ei saa välistada.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1500 mg (ööpäevane annus) kohta, s.t on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime vokselotoorile

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Manustamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega võib vähendada vokselotoori kontsentratsioone ja vähendada selle efektiivsust.

Vokselotoori manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (s.t rifampitsiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoin ja naistepuna ekstrakt) tuleb vältida.

Muud uuritud koostoimed

Itrakonasool (tugev CYP3A4 inhibiitor), omeprasool (happesust vähendav aine) ja hüdroksükarbamiid vokselotoori farmakokineetikat ei mõjutanud.

Vokselotoori toime muudele ravimitele

CYP3A4 substraadid

Vokselotoor suurendas midasolaami (tundlik CYP3A4 substraat) süsteemset kontsentratsiooni. Tervetel uuringus osalejatel täheldati vokselotoori subterapeutilise annusega (tähteldatud vokselotoori C_{max} 7,0...8,0 mikrogrammi/ml ja AUC 126,3...148,9 mikrogrammi-h/ml) CYP3A4 substraadi midasolaami kontsentratsiooni 1,6-kordset suurenemist. Toime vokselotoori täielikul annusetasemel on eeldatavalt suurem. Vokselotoori manustamist koos kitsa terapeutilise indeksiga tundlike CYP3A4 substraatidega (s.t alfentaniil, siroliimus ja takroliimus) tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb kaaluda tundliku/tundlike CYP3A4 substraadi/substraatide annuse vähendamist.

CYP2B6 substraadid

In vitro uuringute kohaselt on vokselotoor CYP2B6 inhibiitor ja indutseerija (vt lõik 5.2). Selle kliiniline olulisus ei ole praegu teada ja vokselotoori manustamisel koos CYP2B6 tundlike substraatidega, nagu bupropioon ja efavirens, on soovitatav olla ettevaatlik.

CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 substraadid

Vokselotoor on maksimaalsete süsteemsete kontsentratsioonide korral *in vitro* CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 inhibiitor. Tervetel vabatahtlikel S-varfariini (CYP2C9 substraat) ja omeprasooli (CYP2C19 substraat) kontsentratsioonides vokselotoori subterapeutilise annusega (tähteldatud vokselotoori C_{max} 7,0...8,0 mikrogrammi/ml ja AUC 126,3...148,9 mikrogrammi·h/ml) muutust ei tähteldatud. Toime vokselotoori täielikul annusetasemel ei ole praegu teada. Vokselotoori manustamisel koos CYP-ensüümide tundlike substraatidega on soovitatav olla ettevaatlik.

Ravimite transporteri vahendatud koostoimed

In vitro uuringute kohaselt võib vokselotoor olla OATP1B1, OAT3 ja MATE1 transporterite inhibiitor (vt lõik 5.2). Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik vokselotoori manustamisel koos nende transporterite tundlike substraatidega, eriti kui need substraadid on kitsa terapeutilise indeksiga.

Vokselotoori samaaegne kasutamine digoksiiniga (P-gp substraat) ei muutnud digoksiini kliiniliselt olulisel määral. Vokselotoor ei ole sapisoolade väljavoolu pumba (*bile salt export pump*, BSEP) inhibiitor. Ei ole teada, kas vokselotoor mõjutab rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraatide imendumist suu kaudu.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid ja muud steroidid

Spetsiifilisi koostoime uuringuid suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ei ole läbi viidud. Kuid *in vitro* uuringute põhjal vokselotooril negatiivset toimet rasestumisvastaste vahendite efektiivsusele ei eeldata.

Muud uuritud koostoimed

Vokselotoor ei muutnud kofeiini (CYP1A2 substraat) ja metoprololi (CYP2D6 substraat) süsteemset kontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vokselotoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Oxbryta kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas vokselotoor/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et vokselotoor eritub piima ja omastatakse seejärel järglaste poolt (täpsemalt vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Vokselotoori ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Vokselotoori toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Rottidel tähteldati toimeid spermatoosoidide motiilsusele ja morfoloogiale. Need toimed siiski reproduktiivsust ei mõjutanud (vt lõik 5.3). Selle olulisus inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Oxbryta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on peavalu (31,8%), kõhulahtisus (22,7%) ja kõhuvalu (22,7%). Tõsisteks kõrvaltoimeteks on peavalu (1,1%) ja ülitundlikkus ravimi suhtes (1,1%). Kõrvaltoime tõttu lõpetas alatiseks ravi 2,3% patsientidest.

Kesktes uuringus muudeti kõrvaltoime tõttu annust (vähendati annust või katkestati ravi ajutiselt) 13,6%-l vokselotoori kasutanud patsientidest. Annuse muutmist põhjustanud kõrvaltoimed olid lööve (4,5%), kõhulahtisus (3,4%), peavalu (2,3%), iiveldus (2,3%), kõhuvalu (1,1%) ja ülitundlikkus ravimi suhtes (1,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida esines 1500 mg vokselotooriga ravitud patsientidel kesktes III faasi 72-nädalases, randomiseeritud, topeltblindas, platseebokontrolliga uuringus (n = 88).

Vokselotoori kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja eelistatud terminite järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate kliiniliste uuringute andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed ^a	Esinemissageduse kategooria
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ravimi suhtes	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Kõhuvalu ^b Iiveldus	Väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^c	Väga sage

^a. Kõrvaltoimed olid USA Riikliku Vähiinstituudi (National Cancer Institute, NCI) liigituse järgi 1. või 2. astme kõrvaltoimed, välja arvatud 3. astme kõhulahtisus (n = 1), iiveldus (n = 1), lööve (n = 1), generaliseerunud lööve (n = 3) ja ülitundlikkus (n = 1).

^b. Kõhuvalu hõlmas kõhuvalu, valu ülakõhus ja valu alakõhus.

^c. Lööve hõlmas löövet, nõgestõbe, generaliseerunud löövet, makulaarset löövet, makulo-papuloosset löövet, sügelevat löövet ja papuloosset löövet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti häired

Kesktes III faasi uuringus kõige sagedamini esinenud seedetraktiga seotud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, kõhuvalu ja iiveldus, kusjuures kõhulahtisus ja iiveldus sõltusid annusest. Enamik teatatud seedetraktiga seotud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. astme kõrvaltoimed, mida sai ravida annustamist katkestamata või annust vähendamata või ravi lõpetamata ning kasutamise jätkamisel need kadusid. Annuse vähendamist põhjustatud seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid esines 4,5%-l patsientidest. Kõhulahtisus oli kõige sagedasem kõrvaltoime, mida esines 1500 mg vokselotoori ja platseebo rühmas vastavalt 22,7%-l ja 11,0%-l patsientidest. Ühel (1,1%) juhul teatati 3. astme kõhulahtisusest. Haiglaravile võtmist põhjustanud iiveldust tõsise kõrvaltoimena esines 1500 mg vokselotoori rühmas ühel (1,1%) patsiendil.

Ülitundlikkus ravimi suhtes

Keskstes III faasi uuringus tekkis ühel patsiendil (1,1%) ülitundlikkus ravimi suhtes uuringu 40. päeval. Täheldatud sümptomid olid generaliseerunud leetritetaoline lööve, nõgestõbi, kerge õhupuudus, kerge näoturse, palavik, peavalu ja kõhulahtisus. Täheldati eosinofiilide sisalduse suurenemist. Pärast vokselotoori kasutamise lõpetamist sümptomid leevenesid ja pärast vokselotoori kasutamise uuesti alustamist tekkisid need uuesti. Kõrvaltoime kadus antihistamiinsete ainete ja suukaudsete kortikosteroidide kasutamisega.

Lööve

Keskstes III faasi uuringus esines löövet 1500 mg vokselotoori ja platseebo rühmas vastavalt 14,8%-l ja 11,0%-l patsientidest. Enamikul juhtudel oli lööve väliselt sarnane (sarnane tüüpilisele makulopapuloossele ravimilööbele) ja sarnase levikuga, sellega ei kaasnenud nahaväliseid sümptomeid ja see oli kliiniliselt ravitav, sealhulgas suukaudsete antihistamiinsete ainete või paiksete kortikosteroididega, või kadus ravita. Kontsentratsiooni ja ravivastuse seose analüüs ei näidanud statistiliselt olulist annuse või kontsentratsiooni seost ravivastusega.

Lapsed

Vokselotooriga ravitud 12- kuni < 18-aastastel lastel kliinilistes uuringutes täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Keskstes III faasi uuringus teatati ühest üleannustamise juhust, mille puhul patsient võttis korraga kokku 3000 mg vokselotoori. Selle juhtumiga kõrvaltoimeid ei seostatud.

Üleannustamise korral tuleb ravida patsienti sümptomaatiliselt ja rakendada vastavalt vajadusele toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, ATC kood: B06AX03

Toimemehhanism

Vokselotoor on S-hemoglobiini (HbS) polümerisatsiooni inhibiitor, mis seondub HbS-iga stöhhiomeetrilise suhtega 1:1 ja jaguneb eelistatavalt vere punalibledesse. Suurendades Hb afiinsust hapniku suhtes, inhibeerib vokselotoor annusest sõltuvalt HbS-i polümerisatsiooni. Vokselotoor pärsib vere punaliblede sirbikujuliseks muutumist ja parandab vere punaliblede deformeeritavust.

Farmakodünaamilised toimed

Vokselotooriga ravimise farmakodünaamilise toime tulemusena suurenes annusest sõltuvalt Hb afiinsus hapniku suhtes, mida näitab p20 ja p50 (hapniku osarõhk, mille korral saavutatakse Hb hapnikuga küllastatus 20% või 50%) muutus, mis oli lineaarses korrelatsioonis vokselotoori kontsentratsiooniga, mis inhibeerib HbS polümerisatsiooni. Polümerisatsioonivastase toime tõttu vähenevad hemolüüsi näitajad (kaudne bilirubiin) koos retikulotsüütide suhtarvu samaaegse vähenemisega ja Hb-sisalduse suurenemisega, vähendades hemolüütilist aneemiat.

Südame elektrofüsioloogia

Plasmakontsentratsioonidel, mis on ligikaudu 2 korda suuremad terapeutilistest kontsentratsioonidest, ei pikenda vokselotoor kliiniliselt olulisel määral QT-intervalli.

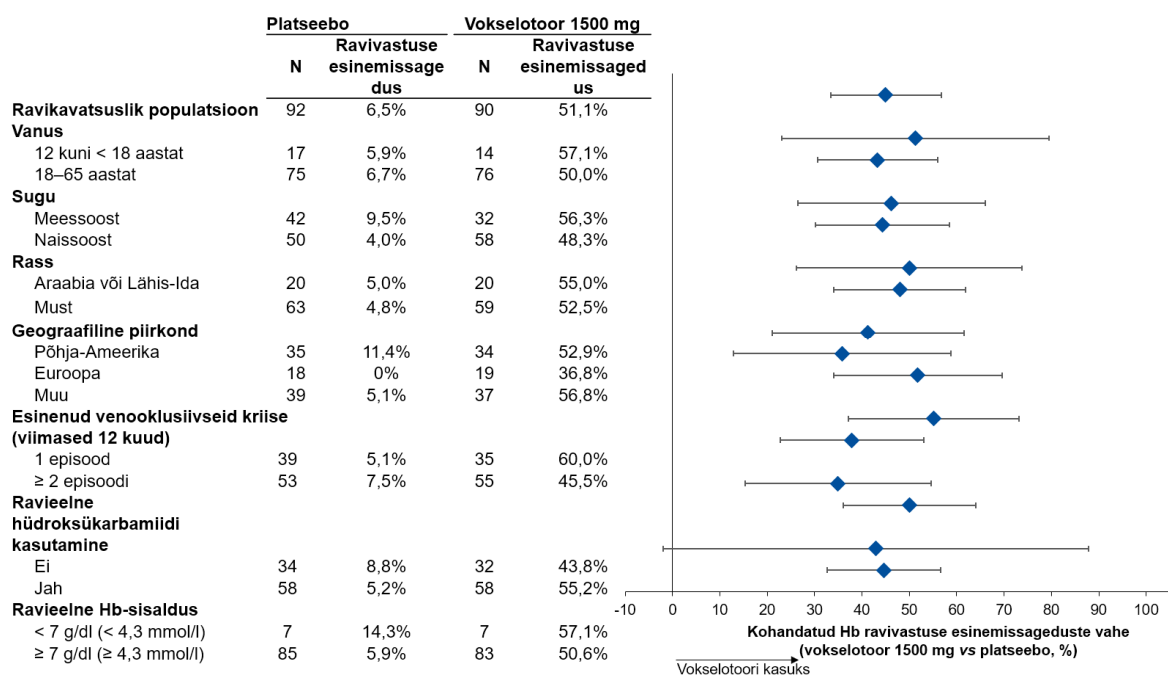
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vokselotoori efektiivsust ja ohutust sirprakulise aneemiaga patsientidel hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, mitmekeskuselises uuringus (EudraCT2016-003370-40). Selles uuringus randomiseeriti 274 patsienti rühmadesse, kellele manustati üks kord ööpäevas suu kaudu 1500 mg vokselotoori (N = 90), 900 mg vokselotoori (N = 92) või platseebot (N = 92). Uuringusse kaasati patsiendid, kellel olid ravieelne Hb \geq 5,5 g/dl (3,41 mmol/l) kuni \leq 10,5 g/dl (6,52 mmol/l) ning 12 kuu jooksul enne kaasamist 1 kuni 10 vasooklusiivse kriisi juhtu. Muus osas tingimustele vastavatel patsientidel, kes olid kasutanud vähemalt 90 päeva jooksul stabiilses annuses hüdroksükarbamiidi, lubati jätkata ravi hüdroksükarbamiidiga kogu uuringu jooksul. Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid selle järgi, kas nad juba kasutasid hüdroksükarbamiidi (jah, ei), geograafilise piirkonna järgi (Põhja-Ameerika, Euroopa, muu) ja vanuse järgi (12 kuni < 18 aastat, 18 kuni 65 aastat). Patsientide põhilised väljajätmiskriteeriumid: patsiendid, (1) kes said regulaarselt vere punaliblede ülekandeid, (2) kes olid saanud vere punaliblede ülekandeid viimase 60 päeva jooksul, (3) kes olid saanud erütropoetiini 28 päeva jooksul enne kaasamist, (4) kellel oli teadaolev aktiivne A-, B- või C-hepatiit või kes olid teadaolevalt inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) suhtes positiivsed, (5) kellel oli raske neerupuudulikkus, (6) kellel oli ravimata maksahaigus, (7) kes olid rasedad või (8) kes imetasid last.

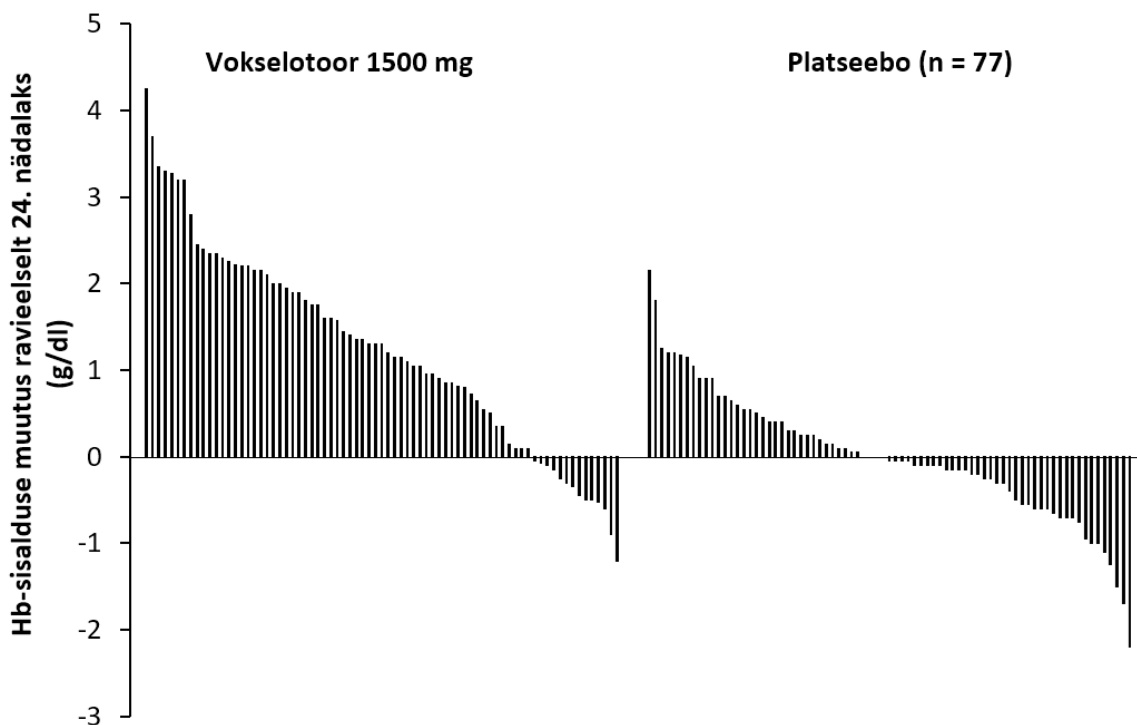
75%-l patsientidest oli HbSS genotüüp, 15%-l HbS/ β^0 -talasseemia, 4%-l HbS/ β^+ -talasseemia, 3%-l HbSC ja 3%-l muud sirprakulise aneemia variandid. Enamik neist sai ravi hüdroksükarbamiidiga (65%). Vanuse mediaan oli 24 aastat (vahemikus: 12...64 aastat), 46 (17%) patsienti olid 12- kuni alla 18 aasta vanused. Mediaanne ravieelne Hb-sisaldus oli 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 kuni 10,8 g/dl [3,66 kuni 6,70 mmol/l]). 115-l (42%) oli olnud 12 kuu jooksul enne kaasamist üks venooklusiivse kriisi juhtum ja 159-l (58%) oli olnud 2 kuni 10 juhtumit. 274 patsiendist 75 (27,4%) katkestas uuringus osalemise. Katkestamise peamised põhjused olid nõusoleku tagasivõtmine (10,2%) ja kõrvaltoimed (8,4%).

Efektiivsust hinnati järgmise esmase tulemusnäitaja põhjal: Hb-ravivastuse esinemissagedus, mida määratleti Hb-sisalduse suurenemisena > 1 g/dl (0,62 mmol/l) ravieelsega võrreldes 24. nädalaks 1500 mg vokselotooriga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes. 1500 mg vokselotoori kasutamisel oli ravivastuse esinemissagedus 51,1% (46/90) võrreldes 6,5%-ga (6/92) platseeborühmas ($p < 0,001$). Erinditega alarühmi ei täheldatud (joonis 1). Hb-sisalduse suurenemist täheldati alates 2. nädalast ja see püsis 72. nädalani. Hb-sisalduse muutuste jaotumine ravieelsega võrreldes üksikpatsientidel, kes olid saanud 24 nädalat ravi 1500 mg vokselotooriga või platseeboga, on esitatud joonisel 2.

Joonis 1. Hemoglobiini ravivastus 24. nädalaks alarühmade järgi (1500 mg vokselotoori vs platseebo) (ravikavatsuslik] populatsioon)



Joonis 2. Hemoglobiinisalduse muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes uuringus osaleja tasandil 24 nädalat ravi saanud patsientidel^{a,b}



- a. Ligikaudu 83% kõigist randomiseeritud patsientidest said 24 nädalat ravi.
 b. Rahvusvahelises mõõtühikute süsteemis (SI) on Hb-sisalduse vahemik -3 kuni 5 g/dl Y-teljel samaväärne vahemikuga -1,86 mmol/l kuni 3,10 mmol/l, lähtudes konverteerimistegurist 0,6206.

Täiendavalt hinnati efektiivsust Hb-sisalduse muutuse põhjal ning kaudse bilirubiinisalduse muutuse ja retikulotsüütide suhtarvu muutuse põhjal ravieelselt 24. ja 72. nädalani (tabel 2).

Tabel 2. Hemoglobiinisalduse ja hemolüüsi kliiniliste näitajate korrigeeritud keskmine (standardviga) muutus ravieelselt 24. ja 72. nädalani (ravikavatsuslik populatsioon)

	24. nädal		72. nädal	
	Oxbryta 1500 mg üks kord ööpäevas (N = 90)	Platseebo (N = 92)	Oxbryta 1500 mg üks kord ööpäevas (N = 90)	Platseebo (N = 92)
Hemoglobiin 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-väärtus	< 0,001		< 0,001	
Kaudne bilirubiin, %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Retikulotsüütide suhtarv, %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = standardviga

Ravi ajal tekkinud venooklusiiivsete kriiside koguarv ja esinemissagedus aastas olid järgmised: 1500 mg vokselotoori rühmas 219 juhtu, korrigeeritud esinemissagedus 2,4 juhtu aastas, ja platseeborühmas 293 juhtu, korrigeeritud esinemissagedus 2,8 juhtu aastas. Ravirühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei täheldatud, kuid uuringu eesmärk ei olnud erinevust tuvastada.

Keskmes uuringus täheldati ravieelselt säärehaavandeid: 1500 mg vokselotoori rühmas 4 ja platseeborühmas 3. Vokselotoori rühmas paranesid kõik 4 patsienti, kellel olid ravieelsed säärehaavandid (3 patsiendil paranesid need 72. nädalaks ja 1 patsiendil, kellel need olid ravieelselt mõõduka raskusastmega, paranesid need kerge raskusastmeni). Ühel patsiendil tekkisid ravi ajal uued säärehaavandid. Seevastu platseeborühmas paranesid ravieelsed säärehaavandid ainult 1 patsiendil 3-st ja 5 patsiendil tekkisid uued säärehaavandid.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama vokselotooriga läbi viidud uuringute tulemusi laste kohta sünnist kuni alla 6 kuu vanuseni sirprakulise hemolüütilise aneemia näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada vokselotooriga läbi viidud uuringute tulemused laste kohta vanuses 6 kuust kuni alla 12 aasta sirprakulise hemolüütilise aneemia näidustusel, samuti edasisi andmeid alla 18 aasta vanuste laste uuringutest (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Uuring GBT440 007

Uuring GBT440 007 on veel kestev II faasi mitmekeskuseline avatud, ühekordse ja korduva annusega uuring vokselotoori ohutuse, talutavuse, farmakokineetika ja efektiivsuse uurimiseks sirprakulise aneemiaga patsientidel. Järgnevalt käsitletakse lõpetatud korduvate annustega uuringuosa andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta 12- kuni alla 18-aastastel sirprakulise aneemiaga patsientidel (HbSS või HbS/β⁰-talasseemia), kes kasutasid 900 mg või 1500 mg vokselotoori 24 nädalat.

Kokku said 25 patsienti 900 mg vokselotoori ja 15 patsienti 1500 mg vokselotoori. Vanuse mediaan oli 1500 mg vokselotoori rühmas 14 aastat (vahemikus: 12...17 aastat), 33% olid meessoost ja 73% olid mustanahalised. Enamikul 1500 mg rühma patsientidest oli HbSS genotüüp (80%) ja kõik kasutasid ravieelselt hüdroksükarbamiidi. 33%-l ei olnud esinenud 12 kuu jooksul enne skriinimist venooklusiiivset kriisi ja 33%-l oli esinenud 12 kuu jooksul enne skriinimist 1 või 2 venooklusiiivset kriisi. Mediaanne ravieelne Hb-sisaldus oli 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). 88,0% patsientidest 900 mg vokselotoori rühmas ja 80,0% patsientidest 1500 mg vokselotoori rühmas lõpetasid uuringu pärast annuste saamist 24 nädala jooksul. Üks 1500 mg vokselotoori rühma patsient katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (1. astme kõhulahtisus).

Efektiivsuse hindamiseks kasutati aneemia (Hb) ja hemolüüsi (retikulotsüütide suhtarv ja kaudne bilirubiin) kliinilisi näitajaid. Kooskõlas vokselotoori III faasi uuringu tulemustega täheldati Hb-sisalduse paranemisi juba 2. nädalal ning need püsisid 24. nädalani: 1500 mg vokselotoori rühmas oli Hb-sisalduse mediaanne muutus ravigeelselt 20./24. nädala keskmiseni 0,7 g/dl (0,43 mmol/l), retikulotsüütide suhtarvu vähenemine 24. nädalaks -17,4% (-35,6; -36,5) ja kaudse bilirubiinisalduse vähenemine -42,8% (-50,5; -15,4). Ohutusprofiil oli kooskõlas III faasi uuringus täheldatud profiiliga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Vokselotoori mediaanne plasma ja täisvere T_{max} pärast suukaudset manustamist on 2 tundi. Keskmisi maksimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vere punalibledes täheldati 6 kuni 18 tundi pärast suukaudset manustamist. Farmakokineetika on annusevahemikus 100 mg kuni 2800 mg lineaarne. Tasakaaluolek saavutatakse pärast korduvat manustamist 8 päeva jooksul ning vokselotoori kontsentratsioonid plasmas ja täisveres (tabel 3) on kooskõlas ühekordse annuse kohta saadud andmete põhjal prognoositud akumulatsiooniga sirprakulise aneemiaga patsientidel.

Tabel 3. Vokselotoori farmakokineetika parameetrid plasmas ja täisveres (sirprakulise aneemiaga uuringus osalejad)

FK parameeter	1500 mg vokselotoori geomeetriline keskmine (CV %)
Plasma farmakokineetika	
AUC _{0-24h} (mikrogrammi·h/ml)	278 (28,4)
C _{max} (mikrogrammi/ml)	14 (24,5)
Poolväärtusaeg (tundi)	38,7 (30,2)
Täisvere farmakokineetika	
AUC _{0-24h} (mikrogrammi·h/ml)	3830 (33,5)
C _{max} (mikrogrammi/ml)	180 (31)

Toidu mõju

Tervetel uuringus osalejatel suurendas Oxbryta ühekordse 900 mg annuse manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga täisvere C_{max}-i ja AUC-d tühja kõhuga manustamisega võrreldes vastavalt 45% ja 42%.

Kliinilistes uuringutes võtsid sirprakulise aneemiaga uuringus osalejad vokselotoori ilma juhusteta toidu tarbimise suhtes ning nende vokselotoori kontsentratsioonid plasmas ja täisveres olid sarnased kontsentratsioonidega sirprakulise aneemiaga uuringus osalejatel, kes võtsid vokselotoori pärast üle öö kestnud paastu. Kõikide parameetrite erinevused on vähem kui 20% ning neid ei loeta kliiniliselt olulisteks. Seega võib vokselotoori võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Vokselotoor imendub plasmasse ja jaguneb seejärel valdavalt vere punalibledes selle eelistatava seondumise tõttu Hb-ga. Vokselotoori näiv jaotusruumala keskse ja perifeerse kompartmendi vahel on sirprakulise aneemiaga patsientidel plasmas vastavalt 333 l ja 72,3 l. Seondumine valkudega on 99,8% *in vitro*. Vere ja plasma suhe on sirprakulise aneemiaga patsientidel ligikaudu 15:1.

Vokselotoori farmakokineetika tervetel uuringus osalejatel erineb farmakokineetikast sirprakulise aneemiaga patsientidel erinevuste tõttu jaotumises vere ja plasma vahel (suhe 32:1). Jaotusruumala tervetel uuringus osalejatel on ligikaudu 754 l.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringute kohaselt metaboliseerub vokselotoor ulatuslikult I faasi (oksüdatsioon ja reduktsioon), II faasi (glükuronisatsioon) ning I ja II faasi metabolismi kombinatsiooni kaudu. Vokselotoori oksüdatsiooni vahendab põhiliselt CYP3A4, vähemal määral ka CYP2C19, CYP2B6 ja CYP2C9. Vokselotoori sulfatsiooni vahendavad eelkõige SULT1B1 ja SULT1C4 ning vokselotoori otsesest glükuronisatsiooni vahendavad UGT1A1 ja UGT1A9. Peamine metaboliit plasmas tuleneb O-dealkülatsioonist-sulfatsioonist ja esindab plasmas 16,8% vokselotooriga seotud materjalist. Veel viis metaboliiti moodustasid kokku 23% vokselotooriga seotud materjalist plasmas, üksikosakaaludega kuni 9%. Kõik ülejäänud metaboliidid moodustasid vähem kui 5%.

Eritumine

Vokselotoori peamine eritumistee on metabolismi kaudu ja seejärel erituvad metaboliidid uriini ja väljaheitesse. Vokselotoor eritub muutumatul kujul minimaalselt (< 1% annusest uriiniga). Vokselotoori geomeetriline keskmine (CV %) lõplik eritumise poolväärtusaeg sirprakulise aneemiaga patsientidel on 38,7 tundi (30,2%) ning kontsentratsioonid plasmas ja täisveres vähenevad paralleelselt. Vokselotoori hinnanguline näiv suukaudne kliirens plasmas sirprakulise aneemiaga patsientidel oli 6,1 l/h.

Erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsioon ilma sirprakulise aneemiata uuringus osalejatel ja sirprakulise aneemiaga patsientidel vokselotoori eritumist oluliselt ei mõjutanud. Pärast vokselotoori ühekordset 900 mg annust olid kontsentratsioonid täisveres raske neerukahjustusega uuringus osalejatel (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) 25% madalamad kui tervete osalejatega kontrollrühmal. Seondumata plasmakontsentratsioonid olid võrreldavad. Sirprakulise aneemiaga patsientidel täheldati tsüstatiin C sisalduste vähenedes vokselotoori kontsentratsioonide suurenemise suundumust. Neerukahjustusega tüüpiliselt kaasneva tsüstatiin C suuremaid sisaldusi vokselotoori suurema kontsentratsiooniga ei seostatud.

Vokselotoori kasutamist dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole hinnatud.

Maksakahjustusega patsiendid

Plasmas oli C_{max} kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) uuringus osalejatel 1,2 korda suurem, mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) uuringus osalejatel 1,5 korda suurem ja raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) uuringus osalejatel 1,4 korda suurem ning AUC_{inf} oli kerge maksakahjustusega uuringus osalejatel 1,1 korda suurem, mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel 1,2 korda suurem ja raske maksakahjustusega uuringus osalejatel 1,9 korda suurem. Täisveres oli kontsentratsiooni suurenemine samasugune kui plasmas. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid raske maksakahjustusega uuringus osalejatel on soovitatav vähendada vokselotoori ööpäevane annus 1000 mg-ni (vt lõik 4.2). Plasma ja täisvere C_{max}-i väärtused raske maksakahjustusega patsientidel on pärast annuse kohandamist eeldatavalt sarnased väärtustega normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel, keda raviti soovitatava ööpäevase annusega 1500 mg. Plasma ja täisvere AUC-d on raske maksakahjustusega uuringus osalejatel pärast annuse kohandamist eeldatavalt ligikaudu 25% suuremad kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel, keda raviti soovitatava ööpäevase annusega 1500 mg.

Soo, rassi ja kehakaalu mõju

Soo, rassi ja kehakaalu põhjal (28 kuni 135 kg) vokselotoori farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Vanuse mõju

Vanuse põhjal (12 kuni 59 aastat) vokselotoori farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Hematokriti mõju

Hematokriti suurenedes suureneb vokselotoori jaotumine vere ja plasma vahel. Kui hematokrit suurenes sirprakulise aneemiaga patsientidel 30,5%-lt (mediaan annuse korral 1500 mg ööpäevas) annuse 1500 mg ööpäevas korral mõõdetud maksimaalse hematokritini (35,1%), suurenes vere ja plasma vahel jaotumine 14,8-lt 16,4-le (suurenemine 11%).

HbSC-genotüübiga patsiendid

Vokselotoori stabiilses olekus täisvere AUC ja C_{max} olid HbSC-genotüübiga patsientidel ($n = 11$) 50% ja 45% suuremad kui HbSS-genotüübiga ($n = 220$) patsientidel ning vokselotoori tasakaalukontsentratsiooni juures plasma AUC ja C_{max} olid HbSC-genotüübiga patsientidel 23% ja 15% suuremad kui HbSS-genotüübiga patsientidel.

Ravimite koostoimed in vitro

CYP-ensüümid. *In vitro* on vokselotoor CYP2B6 inhibiitor ja indutseerija ning CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor. Selle kliiniline olulisus ei ole veel teada (vt lõik 4.5).

UGT-ensüümid. *In vitro* andmete kohaselt ei ole vokselotoor maksimaalse süsteemse kontsentratsiooni korral UGT1A1, UGT1A9 ja UGT2B7 inhibiitor. Lahustuvusprobleemide tõttu ei saanud UGT1A1 puhul uurida kontsentratsioone kuni maksimaalsete kontsentratsioonideni sooles. UGT1A1 inhibeerimist kuni 100 mikromoolini (suurim uuritud kontsentratsioon) ei täheldatud.

Transporterite vahendatud koostoimed. Vokselotoor ei ole P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K ega BSEP inhibiitor. Vokselotoor on OATP1B1, OAT3 ja MATE1 transporterite inhibiitor (vt lõik 4.5). Vokselotoor ei ole P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ega BSEP substraat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised:

Korduvtoksilisus

Peamine vokselotoori korduva annustamisega seotud leid oli kompensatoorne erütropoees, mis avaldus vere punaliblede massi suurenemisena (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET), mis oli mikroskoopiliselt korrelatsioonis hüpertsellulaarse luuüdi ja punase põrnapulbiga ja suurendas rottidel, hiirtel ja Jaava makaakidel põrna massi. Makaakidel avaldus see toime varastel etappidel annusetasemetel, mis olid võrreldavad kliinilise kontsentratsiooniga (ligikaudu 0,6-kordne kontsentratsioon plasma C_{max} -i väärtuste põhjal). Vokselotoor põhjustas paikse ärrituse tõttu ka seedetraktis talumatust. Muud vokselotooriga seostatavad leiud on CYP-ensüümide indutseerimine hiirte ja rottide maksas, T-rakkudest sõltuv antigeeni reaktsioon närilistel ja makaakidel ning korrigeeritud QT (QTc) intervallide pikenemine makaakidel. Pärast immuniseerimist meriteo hemotsüaniiniga (*keyhole limpet hemocyanin*, KLH) põhjustas vokselotoor IgG (rottidel, makaakidel) ja IgM-i (makaakidel) tiitrite olulist vähenemist, maksimaalse antikehareaktsiooni hilisemat saavutamist (makaakidel) ja muutusi lümfotsüütide suhtelises jaotumises (rottidel). Neid toimeid täheldati makaakidel eeldatava kliinilise kontsentratsiooniga võrreldes ligikaudu 0,6-kordsel kontsentratsioonil ja rottidel ligikaudu 4,0-kordsel kontsentratsioonil plasma C_{max} -i väärtuse põhjal. Ravi vokselotooriga eeldatava kliinilise kontsentratsiooniga võrreldes ligikaudu 2,5-kordsel kontsentratsioonil kutsus makaakidel esile QT- ja QTc-intervallide pikenemise.

Reproduktioon ja areng

Rottide ravi vokselotooriga eeldatava kliinilise kontsentratsiooniga võrreldes ligikaudu 4-kordsel kontsentratsioonil põhjustas spermatooside motiilsuse vähenemist ja ebanormaalse sperma osakaalu suurenemist, samuti munandite ja eesnäärme kaalu suurenemist ja seemnepõiekeste kaalu vähenemist. Need toimed siiski reproduktiivsust ei mõjutanud. Vokselotoor ei olnud teratogeenne rottidele ja küülikutele emasloomale toksilistel kontsentratsioonitasemetel (rottidel 2,8-kordne ja küülikutel 0,3-kordne kontsentratsioon vere AUC põhjal). Vokselotoor eritub lakteerivate rottide piima.

Kontsentratsioon piimas oli kuni 0,4-kordne emasloomade plasmakontsentratsioon ja põhjustas seejärel kontsentratsioone järglaste plasmas. Pre- ja postnataalse arengutoksilisuse uuringus esines järglastel kõrvaltoimeid, mis avaldusid järglaste elujõulisuse indeksi vähenemisena ja järglaste kaalu püsiva vähenemisena eeldatava inimesel saavutatava kontsentratsiooniga võrreldes ligikaudu 2,6-kordsel kontsentratsioonil.

Keskkonnamiski hindamine

Keskkonnamiski hindamise uuringud on näidanud, et vokselotoor ei ole bioakumuleeruv ja keskkonnale toksiline; kuid võib potentsiaalselt setetes püsida (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

mikrokristalliline tselluloos (E460)
naatriumkroskarmelloos (E468)
naatriumlaurylsulfaat (E487)
ränidioksiid, kolloidne, veevaba (E551)
magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
polüetüleenglükool (E1521)
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist lastekindla korgi ja alumiiniumist induktsoontihendiga. Pudelis on ka silikageel-desikandi kanister ja polüesterspiraal.

Pakendis on 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravim võib olla keskkonnas püsiv (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1622/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

või

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oxbryta 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vokselotoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg vokselotoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1622/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Oxbryta 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Oxbryta 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vokselotoor

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg vokselotoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
Desikanti mitte alla neelata.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1622/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Välispakendile on lisatud 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Oxbryta 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid vokselotoor

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Oxbryta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Oxbryta võtmist
3. Kuidas Oxbrytat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Oxbrytat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Oxbryta ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Oxbryta ja kuidas see toimib

Oxbryta sisaldab toimeainena vokselotoori. Vokselotoor avaldab toimet vere punaliblede sisalduvale valgule hemoglobiinile, et aidata sellel omastada hapnikku, mida vere punalibled saavad kehas laiali kanda.

Sirprakulise aneemiaga patsientidel on hemoglobiini vorm muutunud, seda nimetatakse sirprakuliseks hemoglobiiniks ja see erineb normaalsest hemoglobiinist. Kui sirprakuline hemoglobiin vabastab hapnikku kudedesse, moodustab see kokku kleepudes pikki ribasid, mille mõjul vere punaliblede kuju muutub poolkuukujuliseks, need rakud muutuvad jäigaks ja võtavad sirbi kuju. Sirbikujulised vere punalibled ei saa vabastada hapnikku sama hästi kui terved vere punalibled ning ka lagunevad kiiremini, mistõttu vere punaliblede sisaldus väheneb (hemolüütiline aneemia). Parandades muutunud hemoglobiini võimet hapnikku kinni hoida, parandab Oxbryta vere punaliblede funktsiooni ja pikendab nende eluiga.

Milleks Oxbrytat kasutatakse

Oxbrytat kasutatakse eraldi või koos hüdroksükarbamiidiga (nimetatakse ka hüdroksüureaks) **hemolüütilise aneemia** raviks **sirprakulise aneemiaga** täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel lastel.

2. Mida on vaja teada enne Oxbryta võtmist

Oxbrytat ei tohi võtta

- kui olete vokselotoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Oxbryta võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on rasked neeruhaired;
- kui teil on rasked maksahaired. Arstil võib olla vajalik teie Oxbryta annust kohandada.

Kui teil tekivad allergiliste reaktsioonide sümptomid, lõpetage Oxbryta võtmine ja pidage nõu oma arstiga või otsige kohe erakorralist meditsiiniabi. Sümptomiteks on näiteks lööve, sealhulgas nõgeslööve, õhupuudus ja näoturse.

Kui saate vereülekandeid, pidage nõu oma arstiga võimalike raskuste tõttu teatavate vereanalüüside tõlgendamisel selle ravimi võtmise ajal.

Alla 12-aastased lapsed

Seda ravimit ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanustel lastel andmete puudumise tõttu selle vanuserühma kohta.

Muud ravimid ja Oxbryta

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad mõjutada Oxbryta toimet või suurendada kõrvaltoimete tõenäosust. Eelkõige öelge oma arstile, kui võtate mõnda järgmist ravimit:

- rifampitsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin (kasutatakse epilepsia ja muude haiguste raviks);
- siroliimus, takroliimus (kasutatakse elundi äratõuke ennetamiseks pärast siirdamist);
- naistepuna (taimne preparaat depressiooni raviks);
- alfentaniil (anesteesiaga operatsioonil kasutatav valuvaigisti).

Kui teile tehakse meditsiiniline protseduur või operatsioon, öelge arstile, et võtate Oxbrytat.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- **Rasedus**
Arst aitab teil otsustada, kas peaksite raseduse ajal Oxbryta kasutamise lõpetama.
- **Imetamine**
Ärge imetage Oxbryta võtmise ajal, sest vokselotoor imendub rinnapiima ja võib imikut kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Oxbryta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Oxbryta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kolmest tablettist koosneva annuse kohta, s.t on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Oxbrytat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus täiskasvanutele ja 12-aastastele ja vanematele lastele on:

Kolm 500 mg tabletti üks kord ööpäevas suu kaudu.

Neelake tabletid tervelt alla koos klaasi veega koos toiduga või ilma. Ärge tablette katki lõigake, purustage ega närige, sest neil on halb maitse.

Kui te võtate Oxbrytat rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Oxbrytat võtta

Jätkake järgmisel päeval oma tavalise annustamisega. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Oxbryta võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma arsti loata. Oxbrytat on tähtis võtta regulaarselt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Oxbryta võtmine ja teatage oma arstile või otsige kohe erakorralist meditsiiniabi, kui teil tekib ükskõik milline järgmine tõsine kõrvaltoime:

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- **allergilised reaktsioonid**

Sümptomiteks on näiteks lööve, sealhulgas nõgeslööve (nahapõletik), õhupuudus ja näoturse.

Muid kõrvaltoimeid võib esineda järgmiste esinemissagedustega:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- peavalu
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- iiveldus
- lööve

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Oxbrytat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Oxbryta sisaldab

- Toimeaine on vokselotoor. Üks tablett sisaldab 500 mg vokselotoori.
- Teised koostisosad on:
 - mikrokristalliline tselluloos (E460)
 - naatriumkroskarmelloos (E468)
 - naatriumlaaurüülsulfaat (E487)
 - ränidioksiid, kolloidne, veevaba (E551)
 - magneesiumstearaat (E470b)
 - polüvinüülalkohol (E1203)
 - titaandioksiid (E171)
 - polüetüleenglükool (E1521)
 - talk (E553b)
 - kollane raudoksiid (E172)

Kuidas Oxbryta välja näeb ja pakendi sisu

Helekollased kuni kollased ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrikk „GBT 500“. Tableti mõõtmed: ligikaudu 18 mm × 10 mm.

Oxbryta on pakitud lastekindla korgiga plastpudelisse. Üks pudel sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti. Pudelis on ka spiraal ja silikageel-desikandi kanister, mis aitab hoida ravimit kuivana. Pudel on pakitud karpi.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

või

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.