

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Oxbryta 500 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af voxelotor.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósugul eða gul, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla, um það bil 18 mm x 10 mm, ígreipt með „GBT 500“ á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Oxbryta er ætlað til meðferðar við blóðlýsublóðleysi vegna sigðkornasjúkdóms hjá fullorðnum sjúklingum og börnum 12 ára og eldri, sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með hýdroxýkarbamíði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af læknum sem hafa reynslu af meðferð sigðkornasjúkdóms.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Oxbryta er 1.500 mg (þrjár 500 mg filmuhúðaðar töflur) til inntöku einu sinni á sólarhring.

Ef skammtur gleymist skal halda meðferð áfram daginn eftir að skammturinn gleymdist.

Börn

Ráðlagður skammtur af Oxbryta hjá sjúklingum 12 til <18 ára er sá sami og fyrir fullorðna.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Oxbryta hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð fyrir sjúklinga með allt frá vægri til verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Oxbryta hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa skilun (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaáðlögun Oxbrýta er ráðlögð fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Ráðlagður skammtur af voxelotori hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C) er 1.000 mg (tvær 500 mg filmuhúðaðar töflur) teknar einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Oxbrýta filmuhúðaðar töflur á að gleypa heilar með vatni. Oxbrýta má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2). Töflurnar á ekki að skera, mylja né tyggja vegna ógeðfells bragðs.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. (sjá kafla 4.4.).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir hjá <1% sjúklinga sem fengu meðferð með voxelotori í klínískum rannsóknum. Klínísk einkenni geta m.a. verið almenn útbrot, ofsakláði, væg mæði, vægur þroti í andliti og eósíníklafjölgun (sjá kafla 4.8).

Ef ofnæmisviðbrögð eiga sér stað verður að stöðva meðferð með voxelotori og veita viðeigandi lækni meðferð. Ekki má hefja meðferð með voxelotori að nýju hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni við fyrri notkun.

Áhrif á rannsóknaniðurstöður

Gjöf Oxbrýta getur haft áhrif á mælingar á hemóglóbín (Hb) undirtegundum (HbA, HbS, og HbF) með háþrýstivökvaskiljun (high-performance liquid chromatography, HPLC). Ef þörf er á nákvæmri magngreiningu á hemóglóbín undirtegundum skal vökvaskiljun framkvæmd þegar sjúklingurinn hefur ekki fengið Oxbrýta meðferð á síðastliðnum 10 dögum.

Skert nýrnastarfsemi

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum voxelotors hjá þátttakendum án sigðkornasjúkdóms, með allt frá vægri til verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Engin aðlögun skammta er ráðlögð. Öryggi notkunar voxelotors hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem þarfnast skiljunar.

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar voxelotors hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm og skerta lifrarstarfsemi á mismunandi stigum. Samkvæmt lyfjahvarfafræðilegum niðurstöðum hjá þátttakendum án sigðkornasjúkdóms, eykur veruleg skerðing á lifrarstarfsemi útsetningu fyrir voxelotori (sjá kafla 5.2). Aðlaga skal skammtinn af voxelotori hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 4.2).

Samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja og Oxbrýta vegna hættunnar á minni verkun voxelotors (sjá kafla 4.5).

Arfgerðir sigðkornasjúkdóms

Flestir sjúklingar (90,5%) í 3. stigs lykilrannsókninni höfðu sigðkornasjúkdómsarfgerð HbSS (75,2%) eða HbS/ β^0 -dvergekornablóðleysi (15,3%). Því eru takmarkaðar upplýsingar fyrir hendi um öryggi og verkun á aðrar sigðkornasjúkdómsarfgerðir.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á voxelotori tóku ekki til sjúklinga >65 ára.

Samsett meðferð með hýdroxýkarbamíði

Þegar Oxbryta er gefið í samsettri meðferð með hýdroxýkarbamíði, skal hafa upplýsingar um ávísun hýdroxýkarbamíðs til hliðsjónar.

Ónæmisbælandi áhrif

Voxelotor minnkaði frumubundið ónæmissvar við mótefnavökum, bæði hjá rottum og öpum. Ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægi hjá sjúklingum sem þegar eru með skerta ónæmissvörun eða hjá sjúklingum sem eru á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum 1.500 mg (daglegum skammti), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á voxelotor

Öflugir CYP3A4 virkjar

Samhliða gjöf öflugra CYP3A4 virkja getur minnkað útsetningu fyrir voxelotori og getur leitt til minni verkunar.

Forðast skal samhliða gjöf voxelotors og öflugra CYP3A4 virkja (þ.e. rifampisíns, fenóbarbitals, karbamasepíns, fenýtóíns og jóhannesarjurtar).

Aðrar milliverkanir sem hafa verið rannsakaðar

Ítrakónasól (öflugur CYP3A4 hemill), ómeprasól (sýruhemjandi lyf) og hýdroxýkarbamíð höfðu engin áhrif á lyfjahvörf voxelotors.

Áhrif voxelotors á önnur lyf

CYP3A4 hvarfefni

Voxelotor jók altæka útsetningu fyrir mídasólami (næmu CYP3A4 hvarfefni). Aukningin á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefninu mídasólami var 1,6-föld hjá heilbrigðum þátttakendum við skammt af voxelotori sem var minni en meðferðarskammtur (voxelotor C_{max} 7,0 - 8,0 míkrogrömm/ml og AUC 126,3 - 148,9 míkrogrömm·klst./ml). Búist er við að áhrifin af fullum skammti af voxelotori séu meiri. Forðast skal samhliða gjöf næmra CYP3A4 hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (þ.e. alfentanils, sírólímus og takrólímus). Ef samhliða notkun er óhjákvæmileg skal íhuga að minnka skammtinn af næma/-u CYP3A4 hvarfefninu/-unum.

CYP2B6 hvarfefni

In vitro rannsóknir bentu til þess að voxelotor virki sem hemill og virkir á CYP2B6 (sjá kafla 5.2). Klínískt mikilvægi þess er enn óþekkt, og mælt er með að varúðar sé gætt þegar voxelotor er gefið samhliða næmum hvarfefnum CYP2B6 svo sem búpróíóni og efavírensi.

CYP2C8, CYP2C9, og CYP2C19 hvarfefni

In vitro er voxelotor hemill á CYP2C8, CYP2C9, og CYP2C19 við altæka hámarksþéttni. Engin breyting kom fram á útsetningu fyrir S-warfaríni (CYP2C9 hvarfefni) og ómeprasóli (CYP2C19 hvarfefni) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum við skammt af voxelotori sem var minni en meðferðarskammtur (voxelotor C_{max} 7,0 - 8,0 míkrogrömm/ml og AUC 126,3 - 148,9 míkrogrömm-klst./ml). Áhrifin af fullum skammti af voxelotori eru sem stendur ekki þekkt. Mælt er með að varúðar sé gætt þegar voxelotor er gefið samhliða næmum hvarfefnum CYP ensíma.

Lyfjamilliverkanir sem miðlað er af flutningspróteinum

In vitro rannsóknir bentu til þess að voxelotor geti virkað sem hemill á OATP1B1, OAT3 og MATE1 flutningspróteinin (sjá kafla 5.2). Því er mælt með því að varúðar sé gætt þegar voxelotor er gefið samhliða næmum hvarfefnum þessara flutningspróteina, sérstaklega þeim sem hafa þröngan lækningalegan stuðul.

Samhliða notkun voxelotors og digoxíns (Pgp hvarfefnis) breytti ekki digoxíni þannig að það skipti máli klínískt. Voxelotor er ekki hemill á gallsaltaútflutningsdæluna (bile salt export pump, BSEP). Ekki er þekkt hvort voxelotor hefur áhrif á frásog hvarfefna brjóstakrabbameinsviðnámspróteins (breast cancer resistance protein, BCRP) til inntöku.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku og önnur sterylif

Sérstakar rannsóknir á milliverkunum við getnaðarvarnarlyf til inntöku hafa ekki verið gerðar. Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna, er þó ekki búist við neikvæðum áhrifum voxelotors á getnaðarvarnarverkun.

Aðrar milliverkanir sem hafa verið rannsakaðar

Voxelotor breytti ekki altækri útsetningu fyrir koffíni (CYP1A2 hvarfefni) og metóprólóli (CYP2D6 hvarfefni).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun voxelotors á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Oxbryta á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort voxelotor/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að voxelotor skilst út í móðurmjólk og er tekið upp af afkvæmum (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota voxelotor.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif voxelotors á frjósemi hjá mönnum. Hjá rottum sáust áhrif á byggingu og hreyfigetu sáðfrumna. Þessi áhrif höfðu samt engin áhrif á æxlunargetu (sjá kafla 5.3). Hvort þetta skiptir máli fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Oxbryta hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru höfuðverkur (31,8%), niðurgangur (22,7%) og kviðverkir (22,7%). Alvarlegar aukaverkanir eru höfuðverkur (1,1%) og lyfjaofnæmi (1,1%). Meðferð var hætt til frambúðar vegna aukaverkunar hjá 2,3% sjúklinga.

Breytingar voru gerðar á skammti (skammtur minnkaður eða gert hlé á skammtagjöf) vegna aukaverkunar hjá 13,6% sjúklinga sem fengu voxelotor í lykilrannsókninni. Aukaverkanirnar, sem kröfðust skammtaaðlögunar voru útbrot (4,5%), niðurgangur (3,4%), höfuðverkur (2,3%), ógleði (2,3%), kviðverkir (1,1%) og lyfjaofnæmi (1,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 1.500 mg af voxelotori í 3. stigs lykilrannsókn sem var 72 vikna, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu (n=88).

Aukaverkanir sem tilkynntar voru af voxelotori eru taldar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum og kjörheiti. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir tíðniflokkum. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir

| Flokkun eftir líffærum | Aukaverkanir ^a | Tíðni |
|------------------------|--|---------------|
| Ónæmiskerfi | Lyfjaofnæmi | Sjaldgæfar |
| Taugakerfi | Höfuðverkur | Mjög algengar |
| Meltingarfæri | Niðurgangur Kviðverkur ^b Ógleði | Mjög algengar |
| Húð og undirhúð | Útbrot ^c | Mjög algengar |

^a. Aukaverkanir voru á NCI (National Cancer Institute) stigi 1 eða 2, nema 3. stigs niðurgangur (n=1), ógleði (n=1), útbrot (n=1), almenn útbrot (n=3) og ofnæmi (n=1).

^b. Kviðverkur fól í sér kviðverk, kviðverk í efri hluta kviðar og kviðverk í neðri hluta kviðar.

^c. Útbrot fólu í sér útbrot, ofsakláða, almenn útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með kláða og örðuútbrot.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meltingarfæri

Í 3. stigs lykilrannsókninni voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um niðurgangur, kviðverkir og ógleði með niðurgangi og ógleði, og voru áhrifin skammtaháð. Meirihluti tilkynntra aukaverkana á meltingarveg voru 1. og 2. stigs og var hægt að meðhöndla þær án þess að gera þyrfti hlé á meðferð, minnka skammt eða hætta meðferð og þær gengu til baka við áframhaldandi meðferð. Aukaverkanir á meltingarveg sem leiddu til þess að skammtur var minnkaður komu fyrir hjá 4,5% sjúklinga. Niðurgangur var algengasta aukaverkunin og var tilkynnt hjá 22,7% sjúklinga í hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori og 11,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Niðurgangur sem var 3. stigs var tilkynntur í 1 skipti (1,1%). Alvarleg ógleði sem leiddi til sjúkrahúsinnlagnar kom fyrir hjá 1 sjúklingi (1,1%) í hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori.

Lyfjaofnæmi

Í 3. stigs lykilrannsókninni fékk 1 sjúklingur (1,1%) ofnæmi fyrir lyfinu á 40. degi rannsóknarinnar. Einkenni sem komu fram voru útbrot sem líktust mislingaútbrotum, ofsakláði, væg mæði, vægur þroti

í andliti, sótthiti, höfuðverkur og niðurgangur. Fjölgun eósínsækinnna blóðkorna kom fram. Einkennin dvínuðu þegar gert var hlé á gjöf voxelotors og komu til baka þegar voxelotor var gefið aftur. Einkennin hurfu við gjöf andhistamína og barkstera.

Útbrot

Í 3. stigs lykilrannsókninni var tilkynnt um útbrot hjá 14,8% sjúklinga í hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori og 11,0% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Flest útbrot sem komu fyrir voru svipuð í útliti (samræmdust dæmigerðum dröfnuörðulyfjaútbrotum) og dreifingu, tengdust ekki öðrum einkennum en í húð og var hægt að meðhöndla klínískt með eða án meðferðar með andhistamínunum til inntöku eða barksterum til útvortis notkunar. Greining á útsetningu-svörun sýndi hvorki tölfræðilega marktæk tengsl við skammta né milli útsetningar og svörunar.

Börn

Öryggi hjá 12 til <18 ára börnum sem fengu voxelotor í klínískum rannsóknum var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ein tilkynning barst um ofskömmtun í 3. stigs lykilrannsókninni hjá sjúklingi sem tók alls 3.000 mg af voxelotori í einu. Engar aukaverkanir komu fyrir í tengslum við þetta atvik.

Ef ofskömmtun á sér stað skal veita sjúklingnum meðferð við einkennum og hefja stuðningmeðferð eftir því sem þörf er á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, ATC-flokkur: B06AX03

Verkunarháttur

Voxelotor er hemill á fjölliðun hemóglóbíns S (HbS) sem binst við HbS með 1:1 hlutfallaefnafræði (stoichiometry) og sýnir forgangsdeiliskiptingu með tilliti til rauðra blóðkorna. Með því að auka sækni hemóglóbíns í súrefni, sýnir voxelotor skammtaháða hömlun á HbS fjölliðun. Voxelotor hamlar sigðarmyndun rauðra blóðkorna og dregur úr afmyndun þeirra.

Lyfhrif

Lyfhrif meðferðar með voxelotori sýndu skammtaháða aukningu á hemóglóbín súrefnissækni sem ákvarðast af breytingunni á p20 og p50 (hlutþrýstingi súrefnis þegar hemóglóbín súrefnismettun sem er 20% eða 50% hefur náðst) sem hafði línulega fylgni við útsetningu fyrir voxelotori og leiddi til hömlunar á HbS fjölliðun. Áhrif and-fjölliðunarverkunarinnar eru að lækka mæligildi blóðlýsu (ótengdu bílirúbíni) með samhliða lækkun á prósentuhlutfalli netfrumna og aukningu á hemóglóbíni í samræmi við bata blóðlýsublóðleysis.

Raflifeðlisfræði hjarta

Við plasmabéttni sem er um það bil 2-falt hærri en meðferðarþéttni, lengir voxelotor ekki QT-bil að því marki að það skipti máli klínískt.

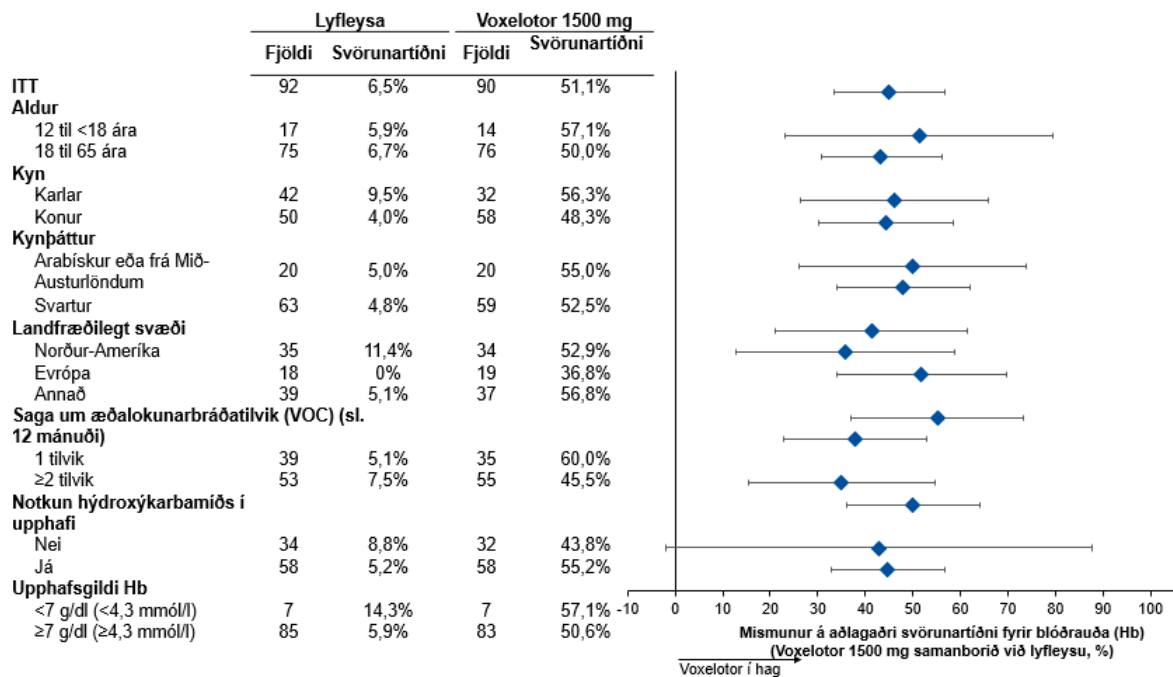
Verkun og öryggi

Öryggi og verkun voxelotors hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með lyfleysu (EudraCT2016-003370-40). Í þessari rannsókn var 274 sjúklingum slembiraðað til að fá voxelator 1.500 mg (N=90), 900 mg (N=92), eða lyfleysu (N=92) til inntöku daglega. Sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina ef þeir höfðu haft upphafsgildi hemóglóbíns $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmól/l) til $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmól/l) og 1 til 10 æðalokunarbráðatilvik (vaso-occlusive crisis, VOC) innan 12 mánaða fyrir skráningu í rannsóknina. Sjúklingum sem höfðu verið á stöðugum skömmtum af hýdróxýkarbamíði í að minnsta kosti 90 daga og voru að öðru leyti hæfir til inntöku í rannsóknina, var leyft að halda áfram á meðferð með hýdróxýkarbamíði á meðan á rannsókninni stóð. Slembiröðun var lagskipt eftir sjúklingum sem voru þegar á meðferð með hýdróxýkarbamíði (já, nei), landfræðilegri staðsetningu (Norður-Ameríka, Evrópa, Annað) og aldri (12 til <18 ára, 18 til 65 ára). Lykilútilokunarforsendur voru ef sjúklingar (1) voru að fá reglulegar gjafir rauðra blóðkorna, (2) höfðu fengið gjöf rauðra blóðkorna innan 60 daga, (3) fengu rauðkornavaka innan 28 daga fyrir skráningu, (4) höfðu þekkt virka lifrabólgu A, B, eða C eða þekkt var að voru HIV-jákvæðir (human immunodeficiency virus), (5) höfðu verulega skerta nýrnastarfsemi, (6) höfðu lifrarsjúkdóm sem ekki hafði náðst stjórn á, (7) voru þungaðir, eða (8) voru með barn á brjosti.

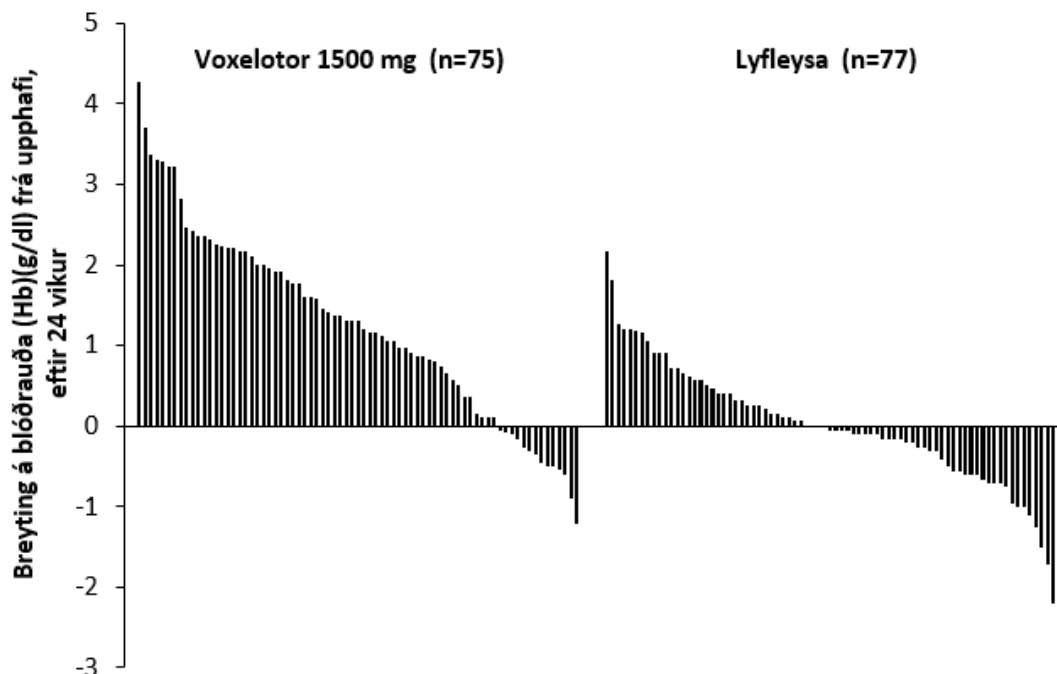
Sjötíu og fimm prósent sjúklinga voru með HbSS arfgerð, 15% voru með HbS/ β^0 -dvergekornablóðleysi, 4% HbS/ β^+ -dvergekornablóðleysi, 3% HbSC, og 3% önnur afbrigði sigðkorna. Flestir voru á meðferð með hýdróxýkarbamíði (65%). Miðgildi aldurs var 24 ár (á bilinu: 12 til 64 ár); 46 (17%) sjúklinga voru 12 til <18 ára. Miðgildi hemóglóbíns í upphafi var 8,5 g/dl (5,28 mmól/l) (5,9 til 10,8 g/dl [3,66 til 6,70 mmól/l]). Eitt hundrað og fimmtán (42%) höfðu haft 1 æðalokunarbráðatilvik og 159 (58%) höfðu haft 2 til 10 tilvik innan 12 mánaða fyrir skráningu. Af sjúklingunum 274 voru 75 (27,4%) sem hættu í rannsókninni fyrr en áætlað var. Aðalorsakir þess að þeir hættu í rannsókninni voru að þeir drógu samþykki sitt til baka (10,2%) og aukaverkanir (8,4%).

Verkun var byggð á eftirfarandi aðalendapunkti: Tíðni svörunar hemóglóbíns, skilgreindri sem aukningu hemóglóbíns sem nam >1 g/dl (0,62 mmól/l), frá upphafi til viku 24 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 1.500 mg af voxelotori samanborið við lyfleysu. Tíðni svörunar með 1.500 mg af voxelotori var 51,1% (46/90) samanborið við 6,5% (6/92) hjá hópnum sem fékk lyfleysu ($p < 0,001$). Engir útlægir undirhópar komu fram (Mynd 1). Aukningin á hemóglóbíni sást fyrst í viku 2 og hélst út viku 72. Dreifingin á breytingu hemóglóbíns frá upphafi hjá einstökum sjúklingum sem luku 24 vikna meðferð með 1.500 mg af voxelotori eða lyfleysu er sýnd á mynd 2.

Mynd 1: Hemóblóbínsvörun í viku 24 samkvæmt undirhópum (1.500 mg af voxelotori samanborið við lyfleysu) (þýðið sem ætlunin var að meðhöndla [intent-to-treat, ITT]).



Mynd 2: Breyting hjá einstökum þátttakendum frá upphafi á hemóglóbíni í viku 24 hjá sjúklingum sem luku 24 vikna meðferð^{a,b}



a. Um það bil 83% allra slembiraðaðra sjúklinga luku 24 vikna meðferð.

b. Í alþjóðlega einingakerfinu (International System of Units, SI), jafngildir hemóglóbínibilið -3 til 5 g/dl á Y-ásnum - 1,86 mmól/l til 3,10 mmól/l, samkvæmt breytistuðli sem var 0,6206.

Viðbótarmat á verkun tók til breytingar á hemóglóbíni, prósentubreytingar á ótengdu bílirúbíni og prósentuhlutfalli netfrumfjölda frá upphafsgildum til viku 24 og viku 72 (Tafla 2).

Tafla 2: Aðlöguð (SE) meðalbreyting frá upphafi til viku 24 og viku 72 á hemóglóbíni og klínískum mæligildum fyrir blóðlýsu (þýði sem ætlunin var að meðhöndla)

| | Vika 24 | | Vika 72 | |
|--|---|--------------------|---|--------------------|
| | Oxbryta 1.500 mg einu sinni á sólarhring (N=90) | Lyfleysa (N=92) | Oxbryta 1.500 mg einu sinni á sólarhring (N=90) | Lyfleysa (N=92) |
| Hemóglóbín g/dl | 1,13 (0,13) | -0,10 (0,13) | 1,02 (0,15) | 0,02 (0,15) |
| mmól/l | 0,70 (0,08) | -0,06 (0,08) | 0,63 (0,09) | 0,01 (0,09) |
| P-gildi | <0,001 | | <0,001 | |
| Ótengt bílirúbín % | -29,1 (3,5) | -2,8 (3,5) | -23,9 (4,9) | 2,7 (4,9) |
| Prósentuhlutfall fjölda netfrumna % | -18,0 (4,7) | 6,8 (4,7) | -7,6 (5,5) | 11,0 (5,5) |

SE = staðalskekkja (standard error)

Heildarfjöldi og nýgengishlutfall æðalokunarbráðatilvika meðan á meðferð stóð, á ársgrundvelli, voru eftirfarandi: 219 tilvik með aðlöguðu nýgengishlutfalli sem var 2,4 tilvik/ár hjá hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori og 293 tilvik með aðlöguðu nýgengishlutfalli sem var 2,8 tilvik/ár hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Enginn tölfraðilega marktækur munur kom fram milli meðferðarhópanna, en hins vegar var rannsóknin ekki hönnuð til að greina mun.

Í lykilrannsókninni sáust sár á fótleggjum við upphaf rannsóknarinnar. Þau voru 4 hjá hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori og 3 í lyfleysuhópnum. Í hópnum sem fékk voxelotor varð bati eftir meðferð hjá öllum 4 sjúklingunum sem höfðu sár á fótleggjum í upphafi (hjá 3 sjúklingum höfðu sárin gróid í viku 72, en hjá 1 sjúklingi var sár sem var miðlungsalvarlegt í upphafi orðið að vægu sári). Einn sjúklingur fékk ný fótleggjasár meðan á meðferð stóð. Á hinn bóginn hafði aðeins 1 af 3 sjúklingum með fótleggjasár í lyfleysuhópnum náð bata og 5 sjúklingar fengu ný fótleggjasár.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á voxelotori hjá börnum frá fæðingu til <6 mánaða aldurs við blóðlýsublóðleysi af völdum sigðkornasjúkdóms. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á voxelotori hjá börnum frá 6 mánaða aldri til <12 ára við blóðlýsublóðleysi af völdum sigðkornasjúkdóms, sem og frekari niðurstöðum úr rannsóknum á börnum yngri en 18 ára. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Rannsókn GBT440 007

Rannsókn GBT440 007 er yfirstandandi 2. stigs, fjölsetra, opin rannsókn á stökum og endurteknum skömmtum, hönnuð til að meta öryggi, þol gagnvart, lyfjahvörf og verkun voxelotors hjá börnum með sigðkornasjúkdóm. Niðurstöður um öryggi og verkun úr hlutanum um endurtekna skammta sem er lokið hjá sjúklingum 12 til <18 ára með sigðkornasjúkdóm (HbSS eða HbS/β⁰-dvergkornablóðleysi) sem fengu 900 mg eða 1.500 mg af voxelotori í 24 vikur eru ræddar hér.

Alls fengu 25 sjúklingar 900 mg af voxelotori og 15 sjúklingar fengu 1.500 mg af voxelotori. Miðgildi aldurs í hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori var 14 ár (á bilinu: 12-17 ár), 33% voru karlar og 73% voru svartir. Flestir sjúklinganna í hópnum sem fékk 1.500 mg voru með HbSS arfgerð (80%) og allir notuðu hýdroxýkarbamíð í upphafi. Þrjátíu og þrjú prósent (33%) höfðu enga sögu um

æðalokunarbráðatilvik innan 12 mánaða fyrir skimun og 33% höfðu fengið 1 eða 2 æðalokunarbráðatilvik á síðastliðnum 12 mánuðum fyrir skimun. Miðgildi hemóglóbíns í upphafi var 8,8 g/dl (5,46 mmól/l). Áttatíu og átta prósent (88,0%) sjúklinga í hópnum sem fékk 900 mg af voxelotori og 80,0% sjúklinga í hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori luku rannsókninni með meðferð í 24 vikur. Einn sjúklingur í hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori hætti í rannsókninni vegna aukaverkunar (1. stigs niðurgangs).

Mat á verkun fól í sér klínísk mæligildi blóðleysis (Hb) og blóðlýsu (próscentuhlutfall netfrumnafjölda og ótengt bílirúbín). Í samræmi við niðurstöður 3. stigs rannsóknarinnar á voxelotori, sást bati á hemóglóbíni svo fljótt sem í viku 2 og hélst út viku 24: miðgildi breytingar á meðaltali hemóglóbíns í upphafi fram í viku 20/viku 24 var 0,7 g/dl (0,43 mmól/l) fyrir hópinn sem fékk 1.500 mg, lækun á prósentuhlutfalli netfrumnafjölda eftir 24 vikur var -17,4% (-35,6; -36,5) og minnkun á ótengdu bílirúbíni var -42,8% (-50,5; -15,4) hjá hópnum sem fékk 1.500 mg af voxelotori. Öryggi var í samræmi við það sem fram kom í 3. stigs rannsókninni.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Miðgildi T_{max} voxelotors í plasma og heilblóði eftir inntöku er 2 klukkustundir. Hámarksstyrkur í heilblóði og rauðum blóðkornum sést að meðaltali 6 og 18 klukkustundum eftir inntöku. Lyfjahvörf eru línuleg á skammtabilinu 100 mg til 2.800 mg. Eftir endurtekna skammta næst jafnvægi innan 8 daga og útsetning fyrir voxelotori í plasma og heilblóði (Tafla 3) er í samræmi við áætlaða uppsöfnun sem byggð er á niðurstöðum eftir stakan skammt hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Tafla 3: Lyfjahvarfabreytur voxelotors í plasma og heilblóði (Þátttakendur með sigðkornasjúkdóm)

| Lyfjahvarfabreyta | Voxelotor 1.500 mg Margfeldismeðaltal (%CV) |
|--|---|
| Lyfjahvörf í plasma | |
| AUC _{0-24klst.} (míkrógrömm·klst./ml) | 278 (28,4) |
| C _{max} (míkrógrömm/ml) | 14 (24,5) |
| Helmingunartími (klst.) | 38,7 (30,2) |
| Lyfjahvörf í heilblóði | |
| AUC _{0-24klst.} (míkrógrömm·klst./ml) | 3830 (33,5) |
| C _{max} (míkrógrömm/ml) | 180 (31) |

Áhrif matar

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf staks 900 mg skammts af Oxbrýta með fituríkri máltíð til 45% hækkunar á C_{max} og 42% hækkunar á AUC, samanborið við gjöf á fastandi maga.

Í klínískum rannsóknum tóku þátttakendur með sigðkornasjúkdóm voxelotor án fyrirsmæla m.t.t. matar og útsetning fyrir voxelotori í plasma og heilblóði var svipuð og hjá þátttakendum með sigðkornasjúkdóm sem tóku voxelotor eftir að hafa fastað yfir nótt. Mismunurinn er minni en 20% fyrir allar breyturnar og er ekki klínískt marktækur. Þess vegna má taka voxelotor með eða án matar.

Dreifing

Voxelotor frásogast inn í plasma og dreifist þaðan aðallega inn í rauð blóðkorn vegna forgangssækni þess í hemóglóbín. Hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm er dreifingarrúmmál voxelotors í plasma 333 lítrar í miðhólfi og 72,3 lítrar í úthólfi. Próteinbinding er 99,8% *in vitro*. Hlutfall blóðs og plasma er um það bil 15:1 hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Lyfjahvörf voxelotors hjá heilbrigðum einstaklingum eru öðruvísi en hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm vegna mismunarins á deiliskiptingu milli blóðs og plasma (hlutfall 32:1). Dreifingarrúmmál hjá heilbrigðum einstaklingum er um það bil 754 lítrar.

Umbrot

In vitro og *in vivo* rannsóknir sýna að voxelotor umbrotnar ítarlega með I. stigs (oxun og afoxun), II. stigs (glúkúróníðtengingu) og samsettum I. stigs og II. stigs umbrotum. Oxun voxelotors er aðallega miðlað af CYP3A4, með minniháttar framlagi CYP2C19, CYP2B6, og CYP2C9. Súlfattengingu voxelotors er aðallega miðlað af SULT1B1 og SULT1C4, en beinni glúkúróníðtengingu er miðlað af UGT1A1 og UGT1A9. Aðalumbrotsefnið í plasma verður til eftir O-dealkýlingu-súlfattengingu og er 16,8% af voxelotor-skyldu efni í plasma. Fimm önnur umbrotsefni voru alls 23% af voxelotorskyldu efni í plasma, en hlutur einstakra efna var allt að 9%. Öll önnur umbrotsefni voru innan við 5%.

Brotthvarf

Helsta brotthvarfsleið voxelotors er með umbroti og eftirfarandi útskilnaði umbrotsefna í þvagi og hægðum. Útskilnaður óbreytts voxelotors er örlítill (<1% af skammtinum í þvagi). Margfeldismeðaltal (%CV) lokahelmingunartíma brotthvarfs voxelotors hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm er 38,7 klst. (30,2%) og minnkar styrkur í plasma og heilblóði samhliða. Úthreinsun voxelotors eftir inntöku var áætluð 6,1 l/klst. í plasma hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engin klínískt marktæk áhrif voru af nýrnastarfsemi á útskilnað voxelotors, hvorki hjá þátttakendum án sigðkornasjúkdóm né hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm. Eftir stakan 900 mg skammt af voxelotori, var útsetning í heilblóði hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73 m²) 25% minni samanborið við heilbrigða samanburðarþátttakendur. Plasmabéttni óbundins lyfs var sambærilegur. Hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm sást tilhneiging til meiri útsetningar fyrir voxelotori við lægri cystatín C gildi. Hærrí gildi cystatín C, sem dæmigert er að sjáist við skerta nýrnastarfsemi, tengdust ekki meiri útsetningu fyrir voxelotori.

Voxelotor hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem þarfnast skilunar.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Í plasma var C_{max} 1,2-falt hærrí hjá þátttakendum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A), 1,5-falt hærrí hjá þátttakendum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) og 1,4-falt hærrí hjá þátttakendum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C), og AUC_{inf} var 1,1-falt hærrí hjá þátttakendum með vægt skerta lifrarstarfsemi, 1,2-falt hærrí hjá þátttakendum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi og 1,9-falt hærrí hjá þátttakendum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Í heilblóði var aukning á útsetningu svipuð og í plasma. Engin þörf er á aðlögun skammta hjá einstaklingum með vægt skerta og miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, en mælt er með því að minnka sólarhringsskammtinn af voxelotori í 1.000 mg hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Búist er við að C_{max} gildi í plasma og heilblóði eftir aðlögun skammta hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi séu svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem fá meðferð með ráðlögðum 1.500 mg skammti daglega. Búist er við að AUC-gildi í plasma og heilblóði séu ~25% hærrí eftir aðlögun skammta hjá þátttakendum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem fá meðferð með ráðlögðum 1.500 mg skammti daglega.

Áhrif kyns, kynþáttar og líkamsþyngdar

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum voxelotors m.t.t. kyns, kynþáttar eða líkamsþyngdar (28 til 135 kg).

Áhrif aldurs

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum voxelotors m.t.t. aldurs (12 til 59 ára).

Áhrif blóðkornaskila

Deiliskipting voxelotors í blóði og plasma eykst með auknum blóðkornaskilum. Þegar blóðkornaskil jukust úr 30,5% hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm (miðgildi af 1.500 mg á sólarhring) í þau hámarksblóðkornaskil sem mældust af 1.500 mg á sólarhring (35,1%), jókst deiliskipting í blóði og plasma úr 14,8 í 16,4 (11% aukning).

Sjúklingar með HbSC arfgerð

AUC og C_{max} voxelotors í heilblóði við jafnvægi voru 50% og 45% hærri hjá sjúklingum með HbSC arfgerð (n=11) samanborið við sjúklinga með HbSS arfgerð (n=220). AUC og C_{max} voxelotors í plasma við jafnvægi voru 23% og 15% hærri hjá sjúklingum með HbSC arfgerð samanborið við sjúklinga með HbSS arfgerð.

In vitro lyffamilliverkanir

CYP ensím: *In vitro* er voxelotor hemill á og virkir CYP2B6 og hemill á CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Klínískt mikilvægi þessa er sem stendur ekki þekkt (sjá kafla 4.5).

UGT ensím: *In vitro* niðurstöður sýna að voxelotor er ekki hemill á UGT1A1, UGT1A9 og UGT2B7 við altæka hámarksþéttni. Vegna atriða í tengslum við leysanleika var ekki hægt að rannsaka aðra þéttni en hámarksþéttni í görnum fyrir UGT1A1. Engin hömlun kom fram gagnvart UGT1A1 við allt að 100 míkromól (hæsta þéttin sem rannsökuð var).

Milliverkanir sem miðlað er af flutningspróteinum: Voxelotor er ekki hemill á P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K, eða BSEP. Voxelotor virkar sem hemill á OATP1B1, OAT3 og MATE1 flutningsprótein (sjá kafla 4.5). Voxelotor er ekki hvarfefni fyrir P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, eða BSEP.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við útsetningu sem er svipuð útsetningu við meðferðarskammta og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, voru sem hér segir:

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Helstu niðurstöðurnar tengdar gjöf endurtekinna skammta af voxelotor voru uppbótarrauðkornamyndun sem kom fram sem aukinn massi rauðra blóðkorna (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) sem hafði fylgni, samkvæmt smásjárskoðun, við offjölgun frumna í beinmerg og rauðkviku miltans sem og aukna þyngd miltans hjá rottum, músum og krabbaloðöpum (cynomolgus monkeys). Hjá öpum sáust byrjunarstig þessara áhrifa við skammta sem voru sambærilegir við klíniska útsetningu (útsetningarmargfeldi sem var $\sim 0,6$ samkvæmt C_{max_gildum} í plasma). Voxelotor olli einnig óþoli í meltingarfærum sem var eignað staðbundinni ertingu. Aðrar niðurstöður eignaðar voxelotori eru m.a. virkjun CYP ensíma í lifur hjá músum og rottum, breytt T-frumuháð svar við mótefnavökum hjá nagdýrum og öpum og lenging leiðréttis QT-bils (QTc) hjá öpum. Eftir ónæmisaðgerð með KLH (keyhole limpet hemocyanin), olli voxelotor verulegri minnkun á magni IgG (rottur, apar) og IgM (apar), seinkun á toppi mótefnasvars (apar) og breytingunum á hlutfallslegri dreifingu eítílfrumna (rottur). Þessi áhrif sáust við útsetningarmargfeldi þeirrar klínísku útsetningar sem búist var við $\sim 0,6$ hjá öpum og $\sim 4,0$ hjá rottum samkvæmt C_{max} gildi í plasma. Meðferð með voxelotor, við útsetningarmargfeldi þeirrar klínísku útsetningar sem búist var við $\sim 2,5$, leiddi til lengingar á QT og QTc-bili hjá öpum.

Æxlun og þroski

Hjá rottum olli meðferð með voxelotori, við ~ 4 falt útsetningarmargfeldi þeirrar klínísku útsetningar sem búist var við, minnkaðri hreyfigetu sáðfrumna og hærri prósentu af óeðlilegum sáðfrumum, sem og aukinni þyngd eistna og blóðruhálskirtils og minnkaðri þyngd sáðblaðra. Þessi áhrif höfðu þó ekki áhrif á æxlunargetu. Voxelotor var ekki vansköpunarvaldandi hjá rottum og kaninum við útsetningu sem olli eiturverkunum á móður (byggt á 2,8 földu og 0,3 földu útsetningarmargfeldi AUC-gildi í

blóði hjá rottum og hjá kaninum). Voxelotor skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Útsetning í mjólk var allt að 0,4-föld útsetning í plasma hjá mæðrum, sem leiddi til meðfylgjandi útsetningar í plasma hjá ungum. Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir fæðingu komu aukaverkanir hjá afkvæmum fram sem lægra gildi samkvæmt lífvænleikastuðli og viðvarandi minni þyngd unga við áætlað útsetningarmargfeldi sem var ~2,6 af þeirri útsetningu sem búist er við hjá mönnum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir sem gerðar voru til að meta áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að voxelotor safnast ekki fyrir í lífverum og er ekki eitrað fyrir lífríkið; samt sem áður gæti það verið þrávirkt í setlögum (sjá kafla 6.6).

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)
Víxlengdur natríumkarboxýmetýlsellulósi (E468)
Natríumlárylsúlfat (E487)
Kísildíoxíð, vatnsfrítt (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð töflu

Pólývínýlalkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Polýetýlenglýkól (E1521)
Talkúm (E553b)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Háþéttipólýetýlen (HDPE) glas með pólýprópýlen barnaöryggisloki og álinnsigli. Glasið inniheldur einnig þurrkhyli með kísilhlaupi, og pólýestervafning.

Pakkningastærð með 90 filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Lyfið gæti orðið þrávirkt í umhverfinu (sjá kafla 5.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1622/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

eða

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Oxbryta 500 mg filmuhúðaðar töflur
voxelotor

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af voxelotori.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1622/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Oxbryta 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Oxbryta 500 mg filmuhúðaðar töflur
voxelotor

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af voxelotori.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
Gleypið ekki þurrkefnið.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1622/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Oxbryta 500 mg filmuhúðaðar töflur voxelotor

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Oxbryta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Oxbryta
3. Hvernig nota á Oxbryta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Oxbryta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Oxbryta og við hverju það er notað

Upplýsingar um Oxbryta og hvernig það virkar

Oxbryta inniheldur virka efnið voxelotor. Voxelotor virkar á prótein í rauðum blóðkornum sem nefnist hemóglóbín til þess að auka upptöku súrefnis sem rauð blóðkorn flytja um allan líkamann.

Sjúklingar með sjúkdóm sem nefnist sigðkornasjúkdómur hafa breytt form af hemóglóbíni sem nefnist sigðhemóglóbín og er öðruvisi en venjulegt hemóglóbín. Þegar sigðhemóglóbín lætur frá sér súrefni í vefjum, loðir sigðhemóglóbínið saman og myndar langa stafi og veldur því að rauðu blóðkornin breyta lögun sinni og verða eins og hálfmáni sem gerir frumurnar stífar og eins og sigð að lögun. Sigðlaga rauð blóðkorn geta ekki flutt súrefni eins vel og heilbrigð rauð blóðkorn og þau brotna líka hraðar niður sem veldur fækkun rauðra blóðkorna (blóðlýsublóðleysi). Með því að bæta það hvernig breytta hemóglóbínið heldur í súrefnið, bætir Oxbryta starfsemi rauðra blóðkorna og lengir líftíma þeirra.

Við hverju Oxbryta er notað

Oxbryta, eitt sér eða ásamt hýdroxýkarbamíði (einnig nefnt hýdroxýúrea), er notað til meðferðar við blóðlýsublóðleysi hjá fullorðnum og börnum frá 12 ára aldri með sigðkornasjúkdóm.

2. Áður en byrjað er að nota Oxbryta

Ekki má taka Oxbryta

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir voxelotori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækinn áður en þú tekur Oxbryta ef þú ert með:

- veruleg nýrnavandamál
- veruleg lifrарvandamál. Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Oxbryta.

Ef þú færð einhver einkenni um ofnæmisviðbrögð, hættu þá að taka Oxbryta og hafðu samband við lækinn eða fáðu bráða læknishjálp án tafar. Einkenni eru til dæmis útbrot, þ.m.t. ofsakláði, mæði og þroti í andliti.

Ef þú færð blóðgjafir, talaðu þá við lækinn um hugsanleg vandamál við túlkun ákveðinna blóðrannsóknna á meðan þú ert að taka lyfið.

Börn yngri en 12 ára

Ekki er mælt með notkun lyfsins fyrir börn yngri en 12 ára vegna skorts á upplýsingum fyrir þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Oxbryta

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig Oxbryta verkar eða geta aukið líkurnar á aukaverkunum. Látið lækinn sérstaklega vita ef einhver eftirtalinn lyfja eru tekin:

- rífampísín (notað til meðferðar við bakteríusýkingum)
- fenóbarbítal, karbamasepín og fenýtóín (notuð til meðferðar við flogaveiki og öðrum sjúkdómum)
- sírólímus og takrólímus (notuð til að koma í veg fyrir líffærahöfnun eftir líffæraígræðslu)
- jóhannesarjurt (jurtalyf notað til meðferðar við þunglyndi)
- alfentaníl (verkjalyf notað við aðgerðir í svæfingu)

Látið lækinn vita af notkun Oxbryta ef læknisaðgerð eða skurðaðgerð er fyrirhuguð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

- **Meðganga**
Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að hætta að taka Oxbryta á meðgöngu.
- **Brjóstgjöf**
Ekki má hafa barn á brjósti meðan á notkun Oxbryta stendur, vegna þess að ekki er þekkt hvort voxelotor skilst út í brjóstamjólk og gæti haft áhrif á barnið.

Akstur og notkun véla

Oxbryta hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Oxbryta inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum þriggja taflna skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Oxbryta

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og börn frá 12 ára aldri er:

Þrjár 500 mg töflur einu sinni á sólarhring til inntöku.

Gleypið töflurnar heilar með einu glasi af vatni, með eða án matar. Ekki skal skera, mylja eða tyggja töflurnar vegna ógeðfellds bragðs.

Ef tekinn er stærri skammtur af Oxbryta en mælt er fyrir um

Hafðu samband við læknum án tafar.

Ef gleymist að taka Oxbryta

Halda skal áfram með venjulegan skammt næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Oxbryta

Ekki á að hætta að taka lyfið án ráðlegginga læknisins. Mikilvægt er að taka Oxbryta daglega.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta skal töku Oxbryta og láta læknum vita eða fá bráða læknishjálp án tafar ef einhver eftirtalinna alvarlegra aukaverkana koma fyrir:

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- **ofnæmisviðbrögð**
Einkenni eru til dæmis útbrot, þ.m.t. ofsakláði, mæði og þroti í andliti.

Aðrar aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- niðurgangur
- kviðverkur (magaverkur)
- ógleði
- útbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Oxbryta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Oxbryta inniheldur

- Virka efnið er voxelotor. Ein tafla inniheldur 500 mg af voxelotori.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - örkristallaður sellulósi (E460)
 - Víxl tengdur natríumkarboxýmetýlsellulósi (E468)
 - natríumlárylsúlfat (E487)
 - kísildíoxíð, vatnsfrítt (E551)
 - magnesíumsterat (E470b)
 - pólývínýlalkóhól (E1203)
 - títaníðíoxíð (E171)
 - pólýetýlenglýkól (E1521)
 - talkúm (E553b)
 - gult járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Oxbryta og pakkningastærðir

Ljósugular eða gular, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, ígreiptar með „GBT 500“ á annarri hlið. Stærð töflu: um það bil 18 mm x 10 mm.

Oxbryta er pakkað í plastglas með barnaöryggisloki. Hvert glas inniheldur 90 filmuhúðaðar töflur. Glasið inniheldur einnig vafning og þurrkhyliki með kísilhlaupi til að binda raka og halda lyfinu þurru. Glasið er afgreitt í öskju.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.