

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Oxbryta 500 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' voxelotor.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola safra ċara għal safra, ta' forma ovali, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'daqs ta' madwar 18 mm × 10 mm, imnaqqxa b'"GBT 500" fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Oxbryta huwa indikat għat-trattament ta' anemija emolitika minħabba l-marda taċ-ċelluli tad-demmm forma ta' mingel (SCD, sickle cell disease) f'pazjenti adulti u pedjatriċi ta' 12-il sena u akbar bħala monoterapija jew flimkien ma' hydroxycarbamide.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' SCD.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Oxbryta hija 1,500 mg (tliet pilloli ta' 500 mg miksija b'rita) meħuda mill-ħalq darba kuljum.

Jekk tinqabeż doża, it-trattament għandu jitkompli l-għada tad-doża li ma tteħditx.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Id-doża rakkomandata ta' Oxbryta f'pazjenti b'età bejn 12-il sena sa < 18-il sena hija l-istess bħal dik tal-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Oxbryta f'pazjenti pedjatriċi taħt it-12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Indeboliment renali*

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif sa sever. Oxbryta ma ġiex evalwat f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD, end stage renal disease) li jeħtieġu d-dijalizi (ara sezzjoni 4.4).

### *Indeboliment epatiku*

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Oxbryta f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat. Id-doża rakkomandata ta' voxelotor f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh C) hija 1,000 mg (żewġ pilloli ta' 500 mg miksija b'rita) meħuda darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita Oxbryta għandhom jinbelghu sħaħ bl-ilma. Oxbryta jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jintmagħdu minhabba t-toġhma ħażina.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1. (ara sezzjoni 4.4).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji ġew osservati f' $< 1\%$  tal-pazjenti ttrattati b'voxelotor fi studji kliniċi. Manifestazzjonijiet kliniċi jistgħu jinkludu raxx ġeneralizzat, urtikarja, qtugħ hafif tan-nifs, nefha hafifa tal-wieċ, u eosinofilja (ara sezzjoni 4.8).

Jekk isehhu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, voxelotor għandu jitwaqqaf u għandha tingħata terapija medika xierqa. Voxelotor m'għandux jerga' jinbeda f'pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi b'użu preċedenti.

### Interferenza mat-testijiet tal-laboratorju

L-għoti ta' Oxbryta jista' jinterferixxi mal-kejl tas-sottotipi tal-emoglobina (Hb) (HbA, HbS, u HbF) permezz ta' kromatografija likwida ta' prestazzjoni għolja (HPLC, high-performance liquid chromatography). Jekk tkun meħtieġa kwantifikazzjoni preċiża tal-ispeċi tal-Hb, il-kromatografija għandha titwettag meta l-pazjent ma jkunx irċieva terapija b'Oxbryta preċiżament fl-10 ijiem ta' qabel.

### Indeboliment renali

Ma kienet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' voxelotor f'individwi li ma kellhomx SCD li kellhom indeboliment renali hafif għal sever (ara sezzjoni 5.2). Mhu rakkomandat lebda aġġustament fid-doża. Is-sigurtà ta' voxelotor ma ġiex evalwata f'pazjenti b'SCD li kellhom ESRD u li kienu jeħtieġu d-dijalizi.

### Indeboliment epatiku

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà ta' voxelotor f'pazjenti b'SCD bi gradi differenti ta' indeboliment epatiku. Abbażi ta' *data* farmakokinetika f'individwi mingħajr SCD, indeboliment epatiku sever iżid l-esponimenti ta' voxelotor (ara sezzjoni 5.2). Id-doża ta' voxelotor f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh C) għandha tiġi aġġustata (ara sezzjoni 4.2).

## Użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 ma' Oxbryta għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' tnaqqis fl-effikaċja ta' voxelotor (ara sezzjoni 4.5).

## Ġenotipi ta' SCD

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (90.5%) fl-istudju kruċjali ta' Fażi 3 kellhom il-ġenotip HbSS (75.2%) jew HbS/ $\beta^0$ -thalassemia (15.3%) tal-marda SCD. Għalhekk, id-*data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja fuq ġenotipi oħra ta' SCD hija limitata.

## Anzjani

L-istudji kliniċi ta' voxelotor ma kinux jinkludu pazjenti ta' età ta' > 65 sena.

## Terapija kombinata ma' hydroxycarbamide

Meta Oxbryta jingħata flimkien ma' hydroxycarbamide, għandha tiġi kkonsultata l-informazzjoni dwar l-għoti ta' hydroxycarbamide.

## Effetti immunosoppressivi

Voxelotor naqqas ir-rispons immuni umorali għall-antigeni kemm fil-firien kif ukoll fix-xadini. Ma tistax tiġi eskluża r-rilevanza klinika f'pazjenti diġà immunokompromessi jew f'pazjenti ttrattati b'mediċini immunosoppressivi.

## Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 1,500 mg (doża ta' kuljum), jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq voxelotor

#### *Indutturi qawwija ta' CYP3A4*

L-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 jista' jnaqqas l-esponimenti ta' voxelotor u jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja.

L-għoti flimkien ta' voxelotor ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (jiġifieri, rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, u estratt ta' St John's wort) għandu jiġi evitat.

#### *Interazzjonijiet oħra studjati*

Itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4), omeprazole (aġent li jnaqqas l-aċidu), u hydroxycarbamide ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' voxelotor.

### L-effett ta' voxelotor fuq prodotti mediċinali oħra

#### *Substrati ta' CYP3A4*

Voxelotor żied l-esponiment sistemiku ta' midazolam (substrat sensitiv għal CYP3A4). Iż-żieda osservata fl-esponiment tas-substrat ta' CYP3A4 midazolam kienet ta' 1.6 darbiet f'individwi f'saħħithom b'doża sottoterapewtika ta' voxelotor (valuri osservati għal voxelotor kienu  $C_{max}$  ta' 7.0 - 8.0 mikrogramma/mL u AUC ta' 126.3 - 148.9 mikrogramma-siegħa/mL). L-effett fil-livell tad-doża sħiħa ta' voxelotor huwa mistenni li jkun akbar. L-għoti flimkien ta' voxelotor ma' substrati sensitivi għal CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq (jiġifieri, alfentanil, sirolimus, u tacrolimus) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, ikkunsidra t-tnaqqis fid-doża tas-substrat(i) sensitiv(i) għal CYP3A4.

#### *Substrati ta' CYP2B6*

Studji *in vitro* indikaw li voxelotor jaġixxi bhala inibitur u induttur ta' CYP2B6 (ara sezzjoni 5.2). Attwalment, ir-rilevanza klinika mhix magħrufa, u hija rakkomandata l-kawtela meta voxelotor jingħata flimkien ma' substrati sensitivi għal CYP2B6 bħal bupropion u efavirenz.

#### *Substrati ta' CYP2C8, CYP2C9, u CYP2C19*

Voxelotor huwa inibitur *in vitro* ta' CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19 f'koncentrazzjonijiet sistemici massimi. Ma kien hemm l-ebda bidla osservata fl-esponimenti ta' S-warfarin (substrat ta' CYP2C9) u omeprazole (substrat ta' CYP2C19) f'voluntiera f'saħħithom b'doża ta' voxelotor sottoterapewtika (valuri osservati għal voxelotor kienu  $C_{max}$  ta' 7.0 - 8.0 mikrogramma/mL u AUC ta' 126.3 - 148.9 mikrogramma-siegħa/mL). L-effett fil-livell tad-doża shiħa ta' voxelotor mhux magħruf attwalment. Hija rakkomandata kawtela meta voxelotor jingħata flimkien ma' substrati sensitivi tal-enzimi CYP.

#### *Interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali medjati minn trasportatur*

Studji *in vitro* indikaw li voxelotor jista' jaġixxi bhala inibitur tat-trasportaturi OATP1B1, OAT3 u MATE1 (ara sezzjoni 5.2.). Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta voxelotor jingħata flimkien ma' substrati sensitivi ta' dawn it-trasportaturi, speċjalment għal dawg is-substrati b'indici terapewtiku dejjaq.

L-użu konkomitanti ta' voxelotor ma' digoxin (substrat ta' P-gp) ma biddilx lil digoxin sa punt klinikament rilevanti. Voxelotor mhuwiex inibitur tal-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP, bile salt export pump). Mhux magħruf jekk voxelotor jaffettwax l-assorbiment orali tas-substrati tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein).

#### *Kontraċettivi orali u aġenti sterojdi oħra*

Ma sarux studji speċifiċi dwar l-interazzjoni ma' kontraċettivi orali. Madankollu, abbażi tar-riżultati ta' studji *in vitro* mhux mistenni li voxelotor ikollu impatt negattiv fuq l-effikaċja kontraċettiva.

#### *Interazzjonijiet oħra studjati*

Voxelotor ma biddilx l-esponiment sistemiku tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) u ta' metoprolol (substrat ta' CYP2D6).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' voxelotor f'nisa tqal. Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintuzax Oxbryta waqt it-tqala.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk voxelotor/il-metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakokinetika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' voxelotor fil-ħalib u sussegwentament dan it-tiegħ mill-frieħ (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Voxelotor m'għandux jintuza waqt it-treddiġh.

### Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effett ta' voxelotor fuq il-fertilità fil-bniedem. Fil-firien, ġew osservati effetti fuq il-motilità u l-morfoloġija tal-isperma. Dawn l-effetti, madankollu, m'affettwawx il-prestazzjoni riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza għall-bniedem mhix magħrufa.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Oxbryta m'ghandu l-ebda effett jew fit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni jinkludu wġiġh ta' ras (31.8%), dijarea (22.7%) u wġiġh addominali (22.7%). Reazzjonijiet avversi serji jinkludu wġiġh ta' ras (1.1%) u sensitività eċċessiva għall-medicina (1.1%). Twaqif permanenti minhabba reazzjoni avversa seħħ f'2.3% tal-pazjenti.

Modifiki fid-doża (tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tad-dożaġġ) minhabba reazzjoni avversa seħħew fi 13.6% tal-pazjenti li rċevew voxelotor fl-istudju kruċjali. Ir-reazzjonijiet avversi li kienu jehtieġu modifika tad-doża inkludew raxx (4.5%), dijarea (3.4%), uġiġh ta' ras (2.3%), dardir (2.3%), uġiġh addominali (1.1%), u sensitività eċċessiva għall-medicina (1.1%).

##### Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 telenka r-reazzjonijiet avversi tal-medicina li seħħew f'pazjenti ttrattati b'voxelotor 1,500 mg matul studju kruċjali ta' Fażi 3, li dam 72 ġimġha, b'għażla b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo (n=88).

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'voxelotor huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u t-terminu preferut. F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mniżżla l-ewwel.

##### **Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi <sup>a</sup>	Kategorija tal-frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva għall-medicina	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Komuni ħafna
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Uġiġh addominali <sup>b</sup> Dardir	Komuni ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx <sup>c</sup>	Komuni ħafna

<sup>a</sup>. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ta' Gradi 1 jew 2 tan-NCI hlief għal dijarea ta' Grad 3 (n=1), dardir (n=1), raxx (n=1), raxx ġeneralizzat (n=3) u sensitività eċċessiva (n=1).

<sup>b</sup>. Uġiġh addominali jinkludi wġiġh addominali, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, u wġiġh fin-naħa ta' isfel tal-addome.

<sup>c</sup>. Raxx jinkludi raxx, urtikarja, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx pruritiku u raxx papulari.

##### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

###### *Disturbi gastro-intestinali (GI)*

Fl-istudju kruċjali ta' Fażi 3, l-aktar reazzjonijiet avversi GI rrapportati b'mod komuni kienu dijarea, uġiġh addominali u dardir bid-dijarea u dardir b'effett dipendenti fuq id-doża. Il-maġġoranza tal-avvenimenti GI rrapportati kienu ta' Grad 1 jew 2 u setgħu jiġu mmanigġjati mingħajr il-htieġa għal interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża, jew li t-trattament jitwaqqaf u rrizolvew waqt li l-medicina kompliet tintuża. Reazzjonijiet avversi gastro-intestinali li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħħew f'4.5%

tal-pazjenti. Id-dijarea kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni u kienet irrappurtata fi 22.7%, u 11.0% tal-pazjenti fil-gruppi ta' voxelotor 1,500 mg, u placebo, rispettivament. Kien hemm rapport 1 (1.1%) ta' dijarea ta' Grad 3. Reazzjoni avversa serja ta' dardir li rriżultat fi dhul fl-isptar sehhet f' pazjent wiehed (1.1%) fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg.

#### *Sensittività eċċessiva għall-medicina*

Fl-istudju kruċjali ta' Fażi 3, pazjent wiehed (1.1%) esperjenza sensittività eċċessiva għall-medicina f' Jum ta' Studju 40. Is-sintomi osservati kienu jinkludu raxx morbilliformi generalizzat, urtikarja, qtugħ ta' nifs hafif, nefha hafifa tal-wieċċ, deni, ugiġħ ta' ras, u dijarea. Ġew innutati livelli għolja ta' ezinofili. Is-sintomi naqsu wara li twaqqaf voxelotor, u reġġu ġew osservati wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' voxelotor. L-avveniment irriżolva bl-għoti ta' anti-istaminiku u kortikosteroidi orali.

#### *Raxx*

Fl-Istudju kruċjali ta' Fażi 3, kien irrappurtat raxx f' 14.8%, u 11.0% tal-pazjenti fil-gruppi ta' voxelotor 1,500 mg, u ta' placebo, rispettivament. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' raxx kienu simili fid-dehra (konsistenti ma' eruzzjonijiet makulopapulari tipikament ikkawżati minn prodott medicinali) u fid-distribuzzjoni, ma kinux assoċjati ma' sintomi ekstradermali, u setgħu jiġu mmaniġġjati klinikament bi trattament li kien jinkludi antistamini orali jew kortikosteroidi topiċi jew mingħajr trattament. L-analiżi tal-esponiment-rispons ma wrietx relazzjoni statistikament sinifikanti bejn ir-rispons u d-doża jew l-esponiment.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' sigurtà osservat f' pazjenti pedjatriċi ta' età minn 12-il sena sa < 18-il sena ttrattati b' voxelotor fl-istudji kliniċi kien simili għal dak li deher f' pazjenti adulti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Kien hemm rapport wiehed ta' doża eċċessiva fl-istudju kruċjali ta' Fażi 3 fejn pazjent ħa total ta' 3,000 mg ta' voxelotor f' hin wiehed. Ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa assoċjata ma' dan l-avveniment.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat skont is-sintomi, u għandhom jintużaw miżuri ta' appoġġ skont il-htieġa.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti ematoloġiċi oħra, Kodiċi ATC: B06AX03

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Voxelotor huwa inibitur tal-polimerizzazzjoni tal-emoglobina S (HbS) li jingħaqad mal-HbS bi stojkjometrija ta' 1:1 u juri distribuzzjoni preferenzjali għaċ-ċelluli ħomor tad-dem (RBCs). Billi jżid l-affinità tal-Hb għall-ossigenu, voxelotor juri inibizzjoni tal-polimerizzazzjoni ta' HbS dipendenti fuq id-doża. Voxelotor jinibixxi lir-RBCs milli jiehdu l-forma ta' mingel u jtejjeb id-deformabilità tar-RBCs.

## Effetti farmakodinamiċi

L-effett farmakodinamiku tat-trattament b'voxelotor wera żieda dipendenti fuq id-doża fl-affinità tal-Hb għall-ossigenu kif determinata mill-bidla f'p20 u p50 (pressjoni parzjali tal-ossigenu li fiha tinkiseb saturazzjoni ta' 20% jew 50% tal-Hb bl-ossigenu) li kienet korrelata b'mod lineari mal-esponiment ta' voxelotor li jwassal għal inibizzjoni tal-polimerizzazzjoni ta' HbS. L-impatt tal-effett ta' kontra l-polimerizzazzjoni huwa li jitnaqqsu l-miżuri ta' emolizi (bilirubina indiretta) bi tnaqqis konkomitanti fil-perċentwal tal-għadd ta' retikulociti u żieda fl-Hb konsistenti ma' titjib fl-anemija emolitika.

### *Elettrofizjoloġija kardijaka*

F'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar darbtejn oġġla mill-konċentrazzjonijiet terapewtiċi, voxelotor ma jtaawwalx l-intervall QT sa xi punt klinikament rilevanti.

## Effikaċja klinika u sigurtà

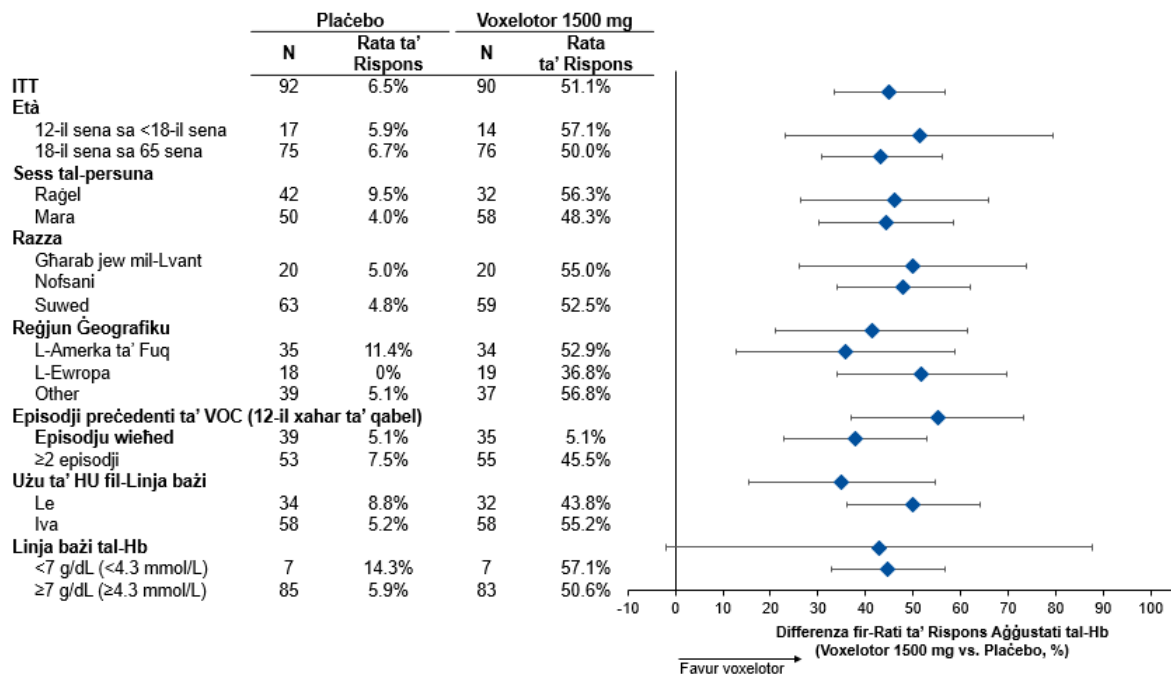
L-effikaċja u s-sigurtà ta' voxelotor f'pazjenti b'SCD ġew evalwati fi studju multiċentriku double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (EudraCT2016-003370-40). F'dan l-istudju, 274 pazjent intgħażel b'mod każwali għal għoti orali ta' kuljum ta' voxelotor 1,500 mg (N=90), voxelotor 900 mg (N=92), jew plaċebo (N=92). Il-pazjenti kienu inklużi jekk fil-linja bażi kellhom Hb  $\geq 5.5$  g/dL (3.41 mmol/L) sa  $\leq 10.5$  g/dL (6.52 mmol/L) u avveniment 1 sa 10 ta' kriżi vaso-okklussiva (VOC, vaso-occlusive crisis) matul it-12-il xahar ta' qabel ir-registrazzjoni. Pazjenti eliġibbli oħra li kienu fuq dozi stabbli ta' hydroxycarbamide għal mill-inqas 90 jum thallew ikomplu t-terapija b'hydroxycarbamide matul l-istudju. L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont il-pazjenti li diġà kienu qed jirċievu hydroxycarbamide (iva, le), ir-regjun ġeografiku (l-Amerka ta' Fuq, l-Ewropa, Oħrajn), u l-età (12-il sena sa < 18-il sena, 18-il sena sa 65 sena). Il-kriterji ta' esklużjoni ewlenin kienu jinkludu pazjenti li (1) kienu qed jirċievu trasfużjonijiet ta' RBCs b'mod regolari, (2) irċevew trasfużjonijiet ta' RBCs fi żmien l-aħħar 60 jum, (3) irċevew eritropojetin fi żmien 28 jum minn meta ġew irregistrati, (4) kellhom epatite attiva A, B, jew Ċ magħrufa jew li kienu magħrufa li huma pożittivi għall-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV), (5) kellhom insuffiċjenza renali severa, (6) kellhom mard tal-fwied mhux ikkontrollat, (7) kienu tqal, jew (8) kienu qed iredgħu.

Ħamsau sebghin fil-mija tal-pazjenti kellhom il-ġenotip HbSS, 15% kellhom HbS/ $\beta^0$ -thalassemia, 4% HbS/ $\beta^+$ -thalassemia, 3% HbSC, u 3% varjanti oħra taċ-ċelluli tad-demem forma ta' mingel. Il-maġġoranza kienu qed jirċievu terapija b'hydroxycarbamide (65%). L-età medjana kienet ta' 24 sena (medda: 12-il sena sa 64 sena); 46 (17%) pazjent kienu ta' età bejn 12-il sena sa < 18-il sena. Il-linja bażi medjana tal-Hb kienet 8.5 g/dL (5.28 mmol/L) (5.9 sa 10.8 g/dL [3.66 sa 6.70 mmol/L]). Mija u ħmistax (42%) kellhom avveniment wiehed ta' VOC u 159 (58%) kellhom minn 2 sa 10 avvenimenti fi żmien tat-12-il xahar qabel ir-registrazzjoni. Mill-274 pazjent, 75 (27.4%) waqqfu kmieni mill-istudju. Ir-raġunijiet ewlenin għat-twaqqif kienu l-irtirar tal-kunsens (10.2%) u avvenimenti avversi (8.4%).

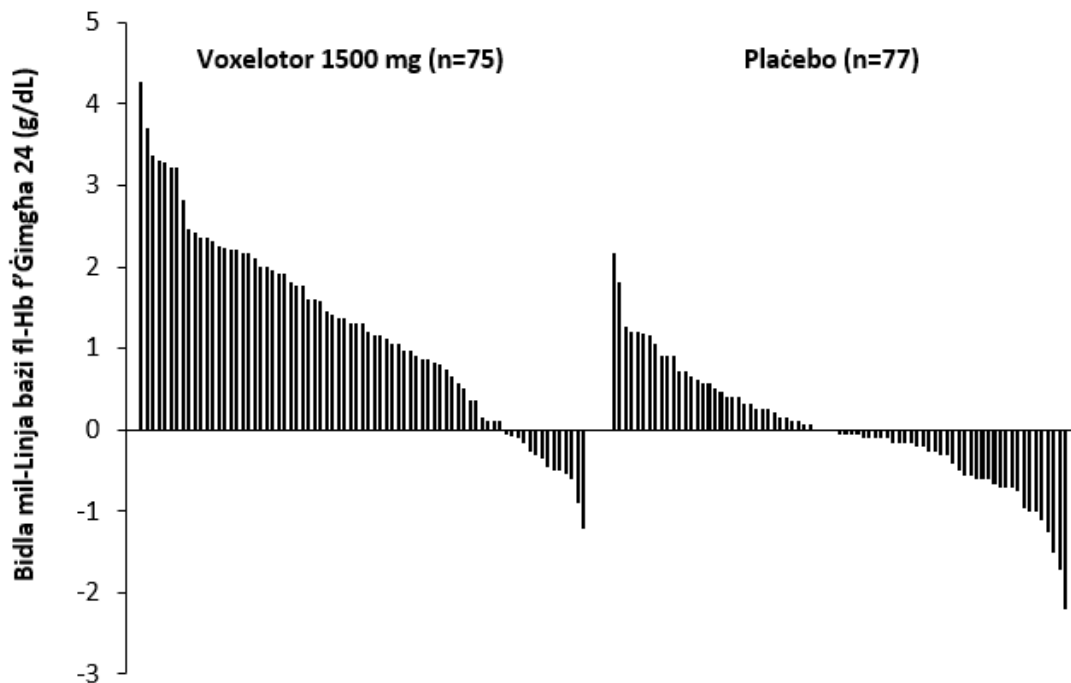
L-effikaċja kienet ibbażata fuq il-punt ta' tmiem primarju li ġej: Ir-rata ta' rispons tal-Hb definita bħala żieda ta' Hb ta'  $> 1$  g/dL (0.62 mmol/L) mil-linja bażi sa Ġimgħa 24 f'pazjenti ttrattati b'voxelotor 1,500 mg kontra l-plaċebo. Ir-rata ta' rispons għal voxelotor 1,500 mg kienet 51.1% (46/90) meta mqabbla ma' 6.5% (6/92) fil-grupp tal-plaċebo ( $p < 0.001$ ). Ma ġew osservati l-ebda sottogrupperi oħra (Figura 1). Iż-żieda fl-Hb ġiet osservata fil-bidu ta' Ġimgħa 2 u nżammet sa Ġimgħa 72. Id-distribuzzjoni tal-bidla fl-Hb mil-linja bażi għal pazjenti individwali li lestew 24 ġimgħa ta' trattament b'voxelotor 1,500 mg jew plaċebo tidher fil-Figura 2.



**Figura 1: Rispons tal-emoglobina f'Ġimgha 24 skont is-sottogrupp (voxelotor 1,500 mg vs placebo) (popolazzjoni [ITT] b'intenzjoni li tiġi ttrattata)**



**Figura 2: Bidla, fil-livell tal-individwu, mil-linja baži fl-emoglobina f'Ġimgha 24 f'pazjenti li temmew 24 ġimgha ta' trattament<sup>a,b</sup>**



- a. Madwar 83% tal-pazjenti kollha magħżula b'mod każwali temmew 24 ġimgha ta' trattament.  
 b. Fis-Sistema Internazzjonali tal-Unitajiet (SI), il-firxa tal-Hb minn -3 sa 5 g/dL fuq l-assi Y hija ugwali għal -1.86 mmol/L sa 3.10 mmol/L abbaži ta' fattur ta' konverżjoni ta' 0.6206.

L-evalwazzjoni addizzjonali tal-effikaċja kienet tinkludi bidla fl-Hb u bidla fil-percentwal tal-bilirubina indiretta u l-percentwal tal-ġhadd ta' retikuloċiti mil-linja bażi sa' Ġimġha 24 u Ġimġha 72 (Tabella 2).

**Tabella 2: Bidla medja aġġustata (SE) mil-linja bażi għal Ġimġha 24 u 72 fl-emoglobina u miżuri kliniċi tal-emolisi (popolazzjoni ITT)**

	Ġimġha 24		Ġimġha 72	
	Oxbryta 1,500 mg QD (N=90)	Plaċebo (N=92)	Oxbryta 1,500 mg QD (N=90)	Plaċebo (N=92)
Emoglobina (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)
Valur-p	< 0.001		< 0.001	
Bilirubina Indiretta %	-29.1 (3.5)	-2.8 (3.5)	-23.9 (4.9)	2.7 (4.9)
Percentwal tal-Ġhadd ta' Retikuloċiti %	-18.0 (4.7)	6.8 (4.7)	-7.6 (5.5)	11.0 (5.5)

SE = żball standard

In-numru totali u r-rata tal-inċidenza annwalizzata (IR) ta' VOCs waqt it-trattament kienu kif ġej: 219-il avveniment b'IR aġġustat ta' 2.4 avvenimenti/sena fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg u 293 avveniment b'IR aġġustat ta' 2.8 avvenimenti/sena fil-grupp tal-plaċebo. Ma giet osservatal-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-gruppi li rċevew it-trattament; madankollu, l-istudju ma kienx imfassal biex jikxef xi differenza.

Fl-istudju kruċjali kienu osservati ulċeri fir-riglejn fil-linja bażi: 4 fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg, 3 fil-grupp tal-plaċebo. Fil-grupp ta' voxelotor, kull wiehed mill-4 pazjenti b'ulċeri fir-riglejn fil-linja bażi wrew titjib wara t-trattament (3 pazjenti kellhom riżoluzzjoni sa Ġimġha 72 u pazjent wiehed b'severità moderata fil-linja bażi wera titjib għal severità ħafifa). Pazjent wiehed żviluppa ulċeri godda fir-riglejn waqt t-trattament. B'kuntrast għal dan, fil-grupp tal-plaċebo, pazjent wiehed biss mit-3 pazjenti b'ulċeri fir-riglejn fil-linja bażi wera titjib u 5 pazjenti żviluppaw ulċeri godda fir-riglejn.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'voxelotor fil-kategorija tal-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid sa < 6 xhur fit-trattament ta' anemija emolitika minħabba SCD. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jigu pprezentati riżultati tal-istudji b'voxelotor fil-kategorija tal-popolazzjoni pedjatrika minn età ta' 6 xhur sa < 12-il sena fit-trattament ta' anemija emolitika minħabba SCD, kif ukoll aktar *data* minn studji fil-popolazzjoni pedjatrika ta' inqas minn 18-il sena. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

#### Studju GBT440 007

L-istudju GBT440 007 huwa studju kontinwu, ta' Fażi 2, multiċentriku, open-label b'doża waħda u doži multipli ddisinjat biex jevalwa s-sigurtà, it-tollerabilità, il-PK, u l-effikaċja ta' voxelotor f'pazjenti pedjatriċi b'SCD. Id-*data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà mill-parti kompluta tad-doži multipli f'pazjenti minn 12-il sena sa < 18-il sena b'SCD (HbSS jew HbS/β<sup>0</sup>-thalassemia) li rċevew voxelotor 900 mg jew 1,500 mg għal 24 ġimġha hija diskussa hawnhekk.

B'kollox, 25 pazjent irċevew voxelotor 900 mg u 15-il pazjent irċevew voxelotor 1,500 mg. L-età medjana fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg kienet ta' 14-il sena (medda: 12-il sena sa -17 sena), 33% kienu rġiel u 73% kienu Suwed. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fil-grupp ta' 1,500 mg kellhom il-ġenotip HbSS (80%) u kollha użaw hydroxycarbamide fil-linja bażi. Tlieta u tletin fil-mija (33%) ma kellhom l-ebda episodju ta' VOC fit-12-il xahar qabel l-iskrinjar u 33% kellhom VOC 1 jew 2 fit-12-il xahar

ta' qabel l-iskrinjar. Il-livell medjan ta' Hb fil-linja bażi kien 8.8 g/dL (5.46 mmol/L). Tmienja u tmenin fil-mija (88.0%) tal-pazjenti fil-grupp ta' voxelotor 900 mg u 80.0% tal-pazjenti fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg temmew l-istudju b'24 ġimgħa ta' dożaġġ. Pazjent wiehed fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg waqaf minħabba reazzjoni avversa (dijarea ta' Grad 1).

Il-valutazzjonijiet tal-effikaċja kienu jinkludu miżuri kliniċi ta' anemija (Hb) u emolisi (perċentwal tal-ġhadd ta' retikulociti u bilirubina indiretta). B'mod konsistenti mar-riżultati tal-Istudju ta' Fażi 3 ta' voxelotor, it-titjib fl-Hb kien osservat sa minn Ġimgħa 2 u nżamm sa Ġimgħa 24: il-bidla medjana fl-Hb mil-linja bażi għal medja ta' Ġimgħa 20/Ġimgħa 24 kienet 0.7 g/dL (0.43 mmol/L) għall-grupp ta' 1,500 mg, it-tnaqqis fil-perċentwal tal-ġhadd ta' retikulociti f'Ġimgħa 24 kien -17.4% (-35.6, -36.5) u t-tnaqqis fil-bilirubina indiretta kien -42.8% (-50.5, -15.4) fil-grupp ta' voxelotor 1,500 mg. Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti ma' dak osservat fl-Istudju ta' Fażi 3.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Il-medjan tat- $T_{max}$  ta' voxelotor fil-plażma u d-demmm shiħ wara għoti orali huwa ta' saġhtejn. L-ogħla konċentrazzjonijiet medji fid-demmm shiħ u l-RBCs huma osservati bejn 6 sigħat u 18-il siegħa wara għoti orali. Il-PK hija lineari fuq il-medda ta' doži bejn 100 mg sa 2,800 mg. L-istat fiss wara għoti ripetut jintlaħaq fi żmien 8 ijiem u l-esponimenti ta' voxelotor fil-plażma u d-demmm shiħ (Tabella 3) huma konsistenti mal-akkumulazzjoni prevista abbaži tad-*data* ta' doża waħda f'pazjenti b'SCD.

**Tabella 3: Parametri farmakokinetiċi ta' voxelotor fil-plażma u fid-demmm shiħ (Individwi b'SCD)**

Parametru tal-PK	Medja ġeometrika (%CV) ta' Voxelotor 1,500 mg
<b>PK tal-Plażma</b>	
AUC <sub>0-24s</sub> (mikrogramma-siegħa/mL)	278 (28.4)
C <sub>max</sub> (mikrogramma/mL)	14 (24.5)
Half-life (sigħat)	38.7 (30.2)
<b>PK tad-Demmm Shiħ</b>	
AUC <sub>0-24s</sub> (mikrogramma-siegħa/mL)	3,830 (33.5)
C <sub>max</sub> (mikrogramma/mL)	180 (31)

### *L-effett tal-ikel*

F'individwi f'saħħithom, l-għoti ta' doża waħda ta' 900 mg ta' Oxbryta ma' ikla b'livell għoli ta' xaham irriżulta f'żieda ta' 45% u 42% fis-C<sub>max</sub> u l-AUC tad-demmm shiħ, rispettivament, meta mqabbla ma' kundizzjonijiet ta' sawm.

Fi studji kliniċi, individwi b'SCD ħadu voxelotor mingħajr istruzzjonijiet fir-rigward tat-teħid tal-ikel u kellhom esponimenti ta' voxelotor fil-plażma u d-demmm shiħ simili għal individwi b'SCD li ħadu voxelotor wara li sawmu matul il-lejl. Id-differenza hija inqas minn 20% għal kwalunkwe wiehed mill-parametri u mhijiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Għalhekk, voxelotor jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti.

### Distribuzzjoni

Voxelotor jiġi assorbit fil-plażma u mbaġħad jitqassam b'mod predominanti fir-RBCs minħabba l-irbit preferenzjali tiegħu mal-Hb. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' voxelotor tal-kompartiment ċentrali u l-kompartiment periferali f'pazjenti b'SCD huwa 333 L u 72.3 L fil-plażma, rispettivament. L-irbit mal-proteini huwa 99.8% *in vitro*. Il-proporzjon tad-demmm għall-plażma huwa ta' madwar 15:1 f'pazjenti b'SCD.

Il-farmakokinetika ta' voxelotor f'individwi f'saħħithom hija differenti minn dik f'pazjenti b'SCD minhabba d-differenzi tad-distribuzzjoni fid-demm għall-plażma (proporzjon 32:1). Il-volum tad-distribuzzjoni f'individwi f'saħħithom huwa ta' madwar 754 L.

### Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* jindikaw li voxelotor huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' metabolizmu ta' Fażi I (ossidazzjoni u riduzzjoni), Fażi II (glukuronidazzjoni) u kombinazzjonijiet tal-metabolizmu ta' Fażi I u II. L-ossidazzjoni ta' voxelotor hija medjata primarjament minn CYP3A4, b'kontribuzzjoni minuri minn CYP2C19, CYP2B6, u CYP2C9. Is-sulfatazzjoni ta' voxelotor hija medjata primarjament minn SULT1B1 u SULT1C4 u l-glukuronidazzjoni diretta ta' voxelotor hija medjata minn UGT1A1 u UGT1A9. Il-metabolit ewlieni fil-plażma jirriżulta minn O-dealkilazzjoni-sulfazzjoni u jirrappreżenta 16.8% tal-materjal relatat ma' voxelotor fil-plażma. Hames metaboliti oħra ammontaw għal total ta' 23% ta' materjal relatat ma' voxelotor fil-plażma, b'kontribuzzjonijiet individwali sa 9%. Il-metaboliti l-oħra kollha kienu inqas minn 5%.

### Eliminazzjoni

Ir-rotta ewlenija ta' eliminazzjoni ta' voxelotor hija permezz tal-metabolizmu bit-tneħħija sussegwenti tal-metaboliti fl-awrina u l-ippurġar. It-tneħħija ta' voxelotor mhux mibdul hija minima (< 1% tad-doża fl-awrina). Il-medja ġeometrika (%CV) tal-half-life ta' eliminazzjoni terminali ta' voxelotor f'pazjenti b'SCD hija ta' 38.7 siegħa (30.2%) bil-koncentrazzjonijiet fil-plażma u d-demm sħiħ jonqsu b'mod parallel. It-tneħħija orali apparenti ta' voxelotor kienet stmata li hija 6.1 L/siegħa fil-plażma f'pazjenti b'SCD.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti b'indeboliment renali*

Ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-funzjoni renali fuq it-tneħħija ta' voxelotor f'individwi mingħajr SCD u pazjenti b'SCD. Wara doża waħda ta' 900 mg ta' voxelotor, l-esponimenti tad-demm sħiħ f'individwi b'indeboliment renali sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) kienu 25% inqas meta mqabbla ma' kontrolli b'saħħithom. Il-koncentrazzjonijiet tal-porzjon mhux marbut fil-plażma kienu komparabbli. F'pazjenti b'SCD, kienet osservata tendenza għal esponiment oghla ta' voxelotor b'livelli aktar baxxi ta' Cystatin C. Livelli oghla ta' cystatin C tipikament osservati fejn hemm indeboliment renali ma' kinux assoċjati ma' esponiment oghla ta' voxelotor.

Voxelotor ma' ġiex evalwat f'pazjenti b'ESRD li jeħtieġu d-dijalizi.

#### *Pazjenti b'indeboliment epatiku*

Fil-plażma, is- $C_{max}$  kienet 1.2 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif (Child Pugh A), 1.5 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku moderat (Child Pugh B) u 1.4 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh C), u l- $AUC_{inf}$  kienet 1.1 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif, 1.2 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku moderat u 1.9 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment epatiku sever. Fid-demm sħiħ, iż-żieda fl-esponiment kienet simili għal dik fil-plażma. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat, iżda huwa rakkomandat li d-doża ta' kuljum ta' voxelotor titnaqqas għal 1,000 mg f'individwi b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.2). Il-valuri ta'  $C_{max}$  fil-plażma u fid-demm sħiħ f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever wara aġġustament tad-doża huma mistennija li jkunu simili għal dawk f'pazjenti b'funzjoni epatika normali ttrattati bid-doża rakkomandata ta' 1,500 mg kuljum. L- $AUC$  tal-plażma u tad-demm sħiħ huma mistennija li jkunu ~25% oghla f'individwi b'indeboliment epatiku sever wara aġġustament tad-doża meta mqabbla ma' dawk f'pazjenti b'funzjoni epatika normali ttrattati bid-doża rakkomandata ta' 1,500 mg kuljum.

#### *Effett tas-sess, ir-razza, u l-piż tal-ġisem*

Ma' ġew osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' voxelotor abbażi tas-sess, ir-razza, u l-piż tal-ġisem (28 sa 135 kg).

### *Effett tal-età*

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' voxelotor abbaži tal-età (12-il sena sa 59 sena).

### *Effett tal-ematokrit*

Id-distribuzzjoni ta' voxelotor bejn id-demmm u l-plażma tiżdied ma' żieda fl-ematokrit. Meta l-ematokrit żdied minn 30.5% f'pazjenti b'SCD (medjan ta' 1,500 mg kuljum) għall-ematokrit massimu mkejjejl f'doża ta' 1,500 mg kuljum (35.1%), id-distribuzzjoni bejn id-demmm u l-plażma żdiedet minn 14.8 għal 16.4 (żieda ta' 11%).

### *Pazjenti b'genotip HbSC*

L-AUC and s-C<sub>max</sub> ta' voxelotor fid-demmm shiħ fi stat fiss kienu 50% u 45% oghla f'pazjenti bil-genotip HbSC (n=11) meta mqabbla ma' pazjenti bil-genotip HbSS (n=220) u l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' voxelotor fil-plażma fi stat fiss kienu 23% u 15% oghla f'pazjenti bil-genotip HbSC meta mqabbla ma' pazjenti bil-genotip HbSS.

### *Interazzjonijiet tal-medicina in vitro*

*Enzimi CYP:* *In vitro*, voxelotor huwa inibitur u induttur ta' CYP2B6 u inibitur ta' CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4. Ir-rilevanza klinika ta' dan mhijiex magħrufa attwalment (ara sezzjoni 4.5).

*Enzimi UGT:* *Data in vitro* tindika li voxelotor mhuwiex inibitur ta' UGT1A1, UGT1A9 u UGT2B7 f'koncentrazzjoni sistemika massima. Minħabba problemi ta' solubbiltà, l-ebda koncentrazzjoni sa koncentrazzjonijiet intestinali massimi ma setgħet tiġi investigata għal UGT1A1. Ma giet osservata l-ebda inibizzjoni fir-rigward ta' UGT1A1 sa 100 micromol (l-oghla koncentrazzjoni li giet investigata).

*Interazzjonijiet medjati minn trasportatur:* Voxelotor mhuwiex inibitur ta' P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K, jew BSEP. Voxelotor jaġixxi bħala inibitur tat-trasportaturi OATP1B1, OAT3 u MATE1 (ara sezzjoni 4.5). Voxelotor mhuwiex substrat ta' P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, jew BSEP.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deħru f'animali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kif spjegat:

### Effett tossiku minn doži ripetuti

Is-sejbiet ewlenin assoċjati mal-għoti ta' doži ripetuti ta' voxelotor kienu eritropojesi kompensatorja, manifestata bħala żieda fil-massa taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (↑ RBC, HCT, Hb, RET) korrelatata mikroskopikament ma' mudullun u polpa ħamra tal-milsa iperċellulari u żieda fil-piż tal-milsa fil-firien, ġrieden u xadini cynomolgus. Fix-xadini, stadji bikrija ta' dan l-effett deħru f'livelli tad-doża komparabbli ma' esponiment kliniku (esponiment multiplu ta' ~0.6 ibbażat fuq il-valuri C<sub>max</sub> fil-plażma). Voxelotor ikkawża wkoll intolleranza GI attribwita għal irritazzjoni lokali. Sejbiet oħra attribwiti għal voxelotor jinkludu l-induzzjoni tal-enzimi CYP fil-fwied tal-ġrieden u l-firien, rispons mibdul tal-antigenu dipendenti miċ-ċelluli T f'animali gerriema u xadini u titwil tal-intervalli QT (QTc) ikkoreġuti fix-xadini. Wara l-immunizzazzjoni b'keyhole limpet hemocyanin (KLH), voxelotor ikkawża t-titri mnaqqsa b'mod sinifikanti ta' IgG (firien, xadini) u IgM (xadini), dewmien fil-ksib tar-rata massima tar-rispons tal-antikorpi (xadini) u l-bidliet fid-distribuzzjoni relattiva tal-limfoċiti (firien). Dawn l-effetti deħru fl-esponiment multiplu tal-esponiment kliniku antiċipat ~0.6 fix-xadini u ~4.0 fil-firien abbaži tal-valur C<sub>max</sub> tal-plażma. It-ttrattament b'voxelotor fl-esponiment multiplu ta' ~2.5 tal-esponiment kliniku antiċipat wassal għat-titwil tal-intervalli QT u QTc fix-xadini.

### Riproduzzjoni u żvilupp

It-ttrattament ta' firien b'voxelotor f'esponiment multiplu ~4 tal-esponiment kliniku antiċipat ikkawża tnaqqis fil-motilità tal-isperma u perċentwal akbar ta' sperma anormali, kif ukoll żieda fil-piż tat-testikoli u tal-prostata u tnaqqis fil-piż tal-vesikuli seminali. Dawn l-effetti, madankollu, ma

affettwawx il-prestazzjoni riproduttiva. Voxelotor ma kienx teratoġeniku fil-firien u l-fniek f'livelli ta' esponiment li jikkawżaw tossiċità materna (esponiment multiplu bbażat fuq l-AUC fid-demm ta' 2.8 fil-firien u 0.3 fil-fniek). Voxelotor jiġi eliminat fil-ħalib tal-firien li qed iredgħu. L-esponiment fil-ħalib kien sa mhux aktar minn 0.4 darbiet l-esponiment fil-plażma tal-ommijiet firien, li wassal għal esponiment sussegwenti fil-plażma tal-frieħ. Fl-istudju tat-tossiċità fl-iżvilupp qabel u wara t-twelid, l-effetti avversi fuq il-wild, manifestati bħala tnaqqis fl-indiċi ta' vijabbiltà tal-frieħ u tnaqqis persistenti fil-piż tal-frieħ, dehru fil-multiplu previst tal-esponiment ta' ~2.6 tal-esponiment uman antiċipat.

#### Valutazzjoni tar-riskju ambjentali

Studji għall-valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li voxelotor mhuwiex bijoakkumulattiv u tossiku għall-ambjent; madankollu, għandu l-potenzjal li jkun persistenti fis-sedimenti (ara sezzjoni 6.6).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)  
Croscarmellose sodium (E468)  
Sodium laurilsulfate (E487)  
Silica, colloidal anhydrous (E551)  
Magnesium stearate (E470b)

#### Kisja tar-rita tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)  
Titanium dioxide (E171)  
Polyethylene glycol (E1521)  
Terra (E553b)  
Iron oxide isfar (E172)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polipropilene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u sigill tal-induzzjoni tal-aluminju. Il-flixxun fih ukollkanister b'dessikant ta' ġel tas-silika u kojli tal-poliester

Id-daqstal-pakkett huwa ta' 90 pillola miksija b'rita.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Dan il-prodott mediċinali jista' jipersisti fl-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1622/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14/02/2022

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Jew

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Oxbryta 500 mg pilloli miksija b'rita  
voxelotor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' voxelotor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

90 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEWSKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1622/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Oxbryta 500 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Oxbryta 500 mg pilloli miksija b'rita  
voxelotor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' voxelotor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

90 pillola miksija b'rita.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.  
Tiblaħ id-dessikant.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX  
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM  
BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1622/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz fuq il-kartuna.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Oxbryta 500 mg pilloli miksija b'rita voxelotor

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom listess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Oxbryta u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Oxbryta
3. Kif għandek tiehu Oxbryta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Oxbryta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Oxbryta u għalxiex jintuza

##### X'inhum Oxbryta u kif jaħdem

Oxbryta fih is-sustanza attiva voxelotor. Voxelotor jaħdem fuq proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demem imsejha emoglobina li tgħinnu jiehu l-ossiġenu li ċ-ċelluli ħomor tad-demem jistgħu jwasslu mal-ġisem kollu.

Pazjenti bil-kundizzjoni msejha marda taċ-ċelluli tad-demem forma ta' mingel (sickle cell disease) għandhom forma mibdula tal-emoglobina msejha emoglobina forma ta' mingel (sickle hemoglobin) li hija differenti mill-emoglobina normali. Meta l-emoglobina forma ta' mingel tagħti l-ossiġenu lit-tessuti, tehel flimkien biex jiġu ffurmati vireg twal u tikkawża liċ-ċelluli ħomor tad-demem jibdlu l-forma tagħhom u jsiru qishom nofs qamar u għalhekk dawn iċ-ċelluli jsiru riġidi u jkollhom forma ta' mingel. Iċ-ċelluli ħomor tad-demem forma ta' mingel ma jistgħux iwasslu l-ossiġenu daqs kemm jistgħu ċ-ċelluli ħomor tad-demem b'saħħithom u wkoll jatkissru aktar malajr, li jwassal għal livelli aktar baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija emolitika). Permezz ta' titjib fil-mod ta' kif l-emoglobina mibdula tibqa' żżomm l-ossiġenu, Oxbryta itejjeb il-funzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demem u jtawwal il-ħajja tagħhom.

##### Għalxiex jintuza Oxbryta

Oxbryta, waħdu jew flimkien ma' hydroxycarbamide (magħruf ukoll bħala hydroxyurea), jintuza biex jittratta **anemija emolitika** f'adulti u tfal mill-età ta' 12-il sena bil-**marda taċ-ċelluli tad-demem forma ta' mingel**.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Oxbryta

### Tihux Oxbryta

- jekkinti allergiku għal voxelotor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Oxbryta jekk għandek:

- problemi severi tal-kliewi
- problemi severi tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' Oxbryta.

Jekk ikollok xi sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi, waqqaf Oxbryta u kellem lit-tabib tiegħek jew ikseb għajnnuna medika ta' emerġenza immedjament. Is-sintomi huma pereżempju raxx, inkluż raxx tal-ħurrieq (ħorriqija), qtugħ ta' nifs u nefha tal-wiċċ.

Jekk qed tinghata trasfużjonijiet tad-demem, kellem lit-tabib tiegħek dwar diffikultajiet possibbli fl-interpretazzjoni ta' ċerti testijiet tad-demem meta tiehu din il-medicina.

### Tfal taħt it-12-il sena

Din il-medicina mhix rakkomandata għal tfal taħt it-12-il sena minħabba nuqqas ta' *data* f' dan il-grupp ta' etajiet.

### Mediċini oħra u Oxbryta

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Oxbryta, jew jaġhmluha aktar probabbli li inti jkollok effetti sekondarji. B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- rifampicin (li jintuża biex jittratta l-infezzjonijiet batterjali)
- phenobarbital, carbamazepine, phenytoin (użati biex jittrattaw l-epilessija u mard ieħor)
- sirolimus, tacrolimus (użati biex jipprevjenu r-rifjut tal-organi wara trapjant)
- St John's wort (medicina erbali għat-trattament tad-depressjoni)
- alfentanil (medicina kontra l-uġiġħ użata matul operazzjoni bl-anestetici)

Għid lit-tabib tiegħek li qed tiehu Oxbryta jekk ser tgħaddi minn xi proċedura medika jew kirurgija.

### Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- **Tqala**  
It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tiehu Oxbryta waqt it-tqala.
- **Treddiġh**  
M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu Oxbryta minħabba li mhux magħruf jekk voxelotor jgħaddix fil-ħalib tas-sider u jistax jaffettwa lit-tarbija.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Oxbryta m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

## Oxbryta fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' tliet pilloli, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### 3. Kif ghandek tiehu Oxbryta

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Id-doża rakkomandata għal adulti u tfal minn 12-il sena hija:**

Tliet pilloli ta' 500 mg meħuda darba kuljum mill-ħalq.

Ibla' l-pilloli shaħ b'tazza ilma, mal-ikel jew fuq stonku vojta. M'ghandekx taqsam, tfarrak jew tomghod il-pilloli minħabba t-togħma ħażina.

#### **Jekk tiehu Oxbryta aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement.

#### **Jekk tinsa tiehu Oxbryta**

Kompli bl-iskeda tad-doża normali tiegħek il-jum ta' wara. M'ghandek qatt tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Oxbryta**

Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma tiehu l-parir tat-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu Oxbryta kuljum.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Ieqaf milli tiehu Oxbryta u informa lit-tabib tiegħek jew ikseb għajnuna medika ta' emergenza immedjatement** jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- **reazzjonijiet allergiċi**  
Is-sintomi huma pereżempju raxx, inkluż raxx tal-ħurrieq (ħorriqija), qtugħ ta' nifs u nefħa tal-wiċċ.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jseħħu bil-frekwenza li ġejja:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- uġiġħ addominali (fiż-żaqq)
- dardir
- raxx

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Oxbryta**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni talambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

X'fih Oxbryta

- Is-sustanza attiva hi voxelotor. Pillola waħda fiha 500 mg ta' voxelotor.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  - microcrystalline cellulose (E460)
  - croscarmellose sodium (E468)
  - sodium laurilsulfate (E487)
  - silica, kollojdali anidruż (E551)
  - magnesium stearate (E470b)
  - polyvinyl alcohol (E1203)
  - titanium dioxide (E171)
  - polyethylene glycol (E1521)
  - terra (E553b)
  - iron oxide isfar (E172)

## **Kif jidher Oxbryta u l-kontenut tal-pakkett**

Pilloli sofor ċari għal sofor, ta' forma ovali, konvessi miż-żewġ naħat, miksijin b'rita, imnaqqxin b'"GBT 500" fuq naħa waħda. Id-daqs tal-pillola: madwar 18 mm × 10 mm.

Oxbryta huwa ppakkjat fi flixxkun tal-plastik b'tapp li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull flixxkun fih 90 pillola miksija b'rita. Il-flixxkun fih ukoll kojli u kanister b'dessikant ta' ġel tas-silika biex jgħin iżzomm il-medicina tiegħek niexfa. Il-flixxkun hu fornuta f'kaxxa.

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

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

Jew

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Il-Belġju

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.