

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxbryta 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg vokselotia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleankeltainen tai keltainen, soikea, kaksoiskupera, noin 18 mm × 10 mm:n kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”GBT 500”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Oxbryta on tarkoitettu sirppisolutaudista (SCD) johtuvan hemolyyttisen anemian hoitoon monoterapiana tai yhdessä hydroksiurean kanssa aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille pediatriksille potilaille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain sirppisolutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Oxbryta-valmisteen suositeltu annos on 1 500 mg (kolme 500 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) suun kautta kerran päivässä.

Annoksen jäädessä väliin hoitoa on jatkettava vasta seuraavana päivänä.

#### *Pediatriiset potilaat*

Oxbryta-valmisteen suositeltu annos 12–<18-vuotiaille potilaille on sama kuin aikuisille.

Oxbryta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Oxbryta-valmistetta ei ole arvioitu potilailla, joilla on hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Oxbryta-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Suositeltu vokselotoriannos vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C) on 1 000 mg (kaksi 500 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) kerran päivässä (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Oxbryta kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Oxbryta voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2). Tabletteja ei pidä leikata, murskata tai pureskella niiden epämiellyttävän maun takia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yliherkkyysreaktiot

Vakavia yliherkkyysreaktioita on havaittu <1 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet vokselotoria kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisiä ilmentymiä voivat olla yleistynyt ihottuma, nokkosihottuma, lievä hengenahdistus, lievä kasvojen turvotus ja eosinofilia (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyysreaktion tapauksessa vokselotorihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista lääkärinhoitoa. Vokselotorihoitoa ei saa aloittaa uudelleen potilaille, joilla on esiintynyt tällaisia oireita aiemmassa käytössä.

#### Vaikea-asteiset ihoon liittyvät haittavaikutukset

Oxbryta-hoidon yhteydessä on raportoitu lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), eli moneen elimeen kohdistuvia yliherkkyysreaktioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (katso kohta 4.8).

Valmistetta määrättäessä potilaalle on kerrottava oireista ja löydöksistä, ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä havaitaan, Oxbrytan käyttö on lopetettava välittömästi ja on harkittava vaihtoehtoja hoitoon. Jos potilaalle on Oxbrytan käytön yhteydessä kehittynyt vakava reaktio, kuten DRESS, Oxbryta-hoitoa ei saa enää koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

#### Vaikutus laboratoriotutkimusten tuloksiin

Oxbryta-valmisteen anto saattaa vaikuttaa nestekromatografialla (HPLC) mitattujen hemoglobiinin (Hb) alatyypien (HbA, HbS ja HbF) mittausrvoihin. Jos Hb-alatyypien tarkka kvantifiointi on tarpeen, potilaan ei pidä saada Oxbryta-hoitoa kromatografiaa edeltävien 10 päivän aikana.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Vokselotorin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sirppisolutautia sairastamattomilla tutkittavilla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa. Vokselotorin turvallisuutta ei ole arvioitu sirppisolutautia sairastavilla potilailla, joilla on hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.4).

#### Maksan vajaatoiminta

On vain vähän tietoja vokselotorin turvallisuudesta sirppisolutautia ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Sirppisolutautia sairastamattomien tutkittavien

farmakokineettisten tietojen perusteella vaikea maksan vajaatoiminta lisää vokselotorialtistusta (ks. kohta 5.2). Vokselotoriannosta on muutettava vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

#### Samanaikaiset voimakkaat CYP3A4:n indusoijat

Voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien samanaikaista käyttöä Oxbryta-valmisteen kanssa on vältettävä vokselotorin tehon heikentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

#### Sirppisolutaudin genotyypit

Useimmilla potilailla (90,5 %) faasin 3 pivotaalitutkimuksessa oli sirppisolutaudin genotyyppi HbSS (75,2 %) tai HbS/β<sup>0</sup>-thalassemia (15,3 %). Näin ollen muista sirppisolutaudin genotyypeistä on vain vähän turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja.

#### lääkkäät potilaat

Vokselotorin klinisiin tutkimuksiin ei osallistunut yli 65-vuotiaita potilaita.

#### Yhdistelmähoito hydroksiurean kanssa

Jos Oxbryta-valmistetta annetaan yhdessä hydroksiurean kanssa, myös hydroksiurean lääkemääräystiedot on huomioitava.

#### Immunosuppressiiviset vaikutukset

Vokselotori heikensi vasta-ainevälitteistä immunitettia antigeeneille sekä rotilla että apinoilla. Kliinistä merkityksellisyyttä ennestään immuunipuutteisille potilaille tai potilaille, jotka saavat hoitoa immunosuppressiivisilla lääkkeillä, ei voida poissulkea.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 500 mg (vuorokausiannos) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus vokselotoriin

##### *Voimakkaat CYP3A4:n indusoijat*

Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien anto saattaa vähentää vokselotorialtistusta ja siten mahdollisesti heikentää vokselotorin tehoa.

Vokselotorin samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien (kuten rifampisiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman) kanssa on vältettävä.

##### *Muut tutkitut yhteisvaikutukset*

Itrakonatsoli (voimakas CYP3A4:n estäjä), omepratsoli (mahahapon eritystä vähentävä lääkeaine) ja hydroksiurea eivät vaikuttaneet vokselotorin farmakokinetiikkaan.

#### Vokselotorin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

##### *CYP3A4:n substraatit*

Vokselotori lisäsi systeemistä altistusta midatsolaamille (herkkä CYP3A4:n substraatti). Havaittu altistus CYP3A4:n substraatti midatsolaamille suureni 1,6-kertaisesti terveillä tutkittavilla, jotka saivat vokselotoria terapeutista annosta pienemmällä annoksella (vokselotorin havaittu C<sub>max</sub> 7,0–8,0 mikrog/ml ja havaittu AUC 126,3–148,9 mikrog·h/ml). Tämän vaikutuksen odotetaan olevan

voimakkaampi volematorin täydellä annoksella. Vokselotorin samanaikaista antoa herkkien ja terapeutiselta indeksiltään kapeiden CYP3A4:n substraattien (kuten alfentaniilin, sirolimuusin ja takrolimuusin) kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on harkittava herkkien CYP3A4:n substraattien annoksen pienentämistä.

#### *CYP2B6:n substraattit*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat vokselotorin olevan CYP2B6:n estäjä ja indusoija (ks. kohta 5.2). Tämän kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta, ja varovaisuutta suositellaan, kun vokselotoria annetaan samanaikaisesti herkkien CYP2B6:n substraattien, kuten bupropionin ja efavirensin, kanssa.

#### *CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C19:n substraattit*

Vokselotori on CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C19:n estäjä maksimaalisilla systeemisillä pitoisuuksilla *in vitro*. Altistuksessa S-varfariinille (CYP2C9:n substraatti) ja omepratsolille (CYP2C19:n substraatti) ei havaittu muutosta terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat vokselotoria terapeutista annosta pienemmällä annoksella (vokselotorin havaittu  $C_{max}$  7,0–8,0 mikrog/ml ja havaittu AUC 126,3–148,9 mikrog-h/ml). Vaikutusta vokselotorin täydellä annoksella ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta suositellaan, kun vokselotoria annetaan samanaikaisesti CYP-entsyymien herkkien substraattien kanssa.

#### *Kuljettajaproteiinivälitteiset lääkeyhteisvaikutukset*

*In vitro* -tutkimusten perusteella vokselotori saattaa estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT3 ja MATE1 (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta suositellaan siksi, kun vokselotoria annetaan samanaikaisesti näiden kuljettajaproteiinien herkkien substraattien kanssa, varsinkin niiden substraattien, joilla on kapea terapeutinen indeksi.

Vokselotorin samanaikainen käyttö digoksiiniin (P-gp:n substraatti) kanssa ei vaikuttanut digoksiiniin kliinisesti merkittävällä tavalla. Vokselotori ei ole sappisuolapumpun (BSEP) estäjä. Ei tiedetä, vaikuttaako vokselotori suun kautta otettujen rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraattien imeytymiseen.

#### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ja muut steroidaaliset lääkeaineet*

Yhteisvaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu. *In vitro* -tutkimusten perusteella vokselotorin ei kuitenkaan odoteta heikentävän ehkäisyvalmisteiden tehoa.

#### *Muut tutkitut yhteisvaikutukset*

Vokselotori ei muuttanut systeemistä altistusta kofeiinille (CYP1A2:n substraatti) ja metoprololille (CYP2D6:n substraatti).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja vokselotorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Oxbyta-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö vokselotori/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet vokselotorin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Vokselotoria ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

## Hedelmällisyys

Tietoja vokselotorin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Rotilla havaittiin vaikutuksia siittiöiden liikkuvuuteen ja morfologiaan. Nämä vaikutukset eivät kuitenkaan heikentäneet lisääntymiskykyä (ks. kohta 5.3). Löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Oxbryta-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat päänsärky (31,8 %), ripuli (22,7 %) ja vatsakipu (22,7 %). Vakavia haittavaikutuksia ovat päänsärky (1,1 %) ja lääkeyliherkkyys (1,1 %). Hoito lopetettiin haittavaikutuksen vuoksi pysyvästi 2,3 %:lla potilaista.

Annostusta muutettiin haittavaikutuksen vuoksi (pienentämällä annosta tai keskeyttämällä anto) 13,6 %:lla potilaista, jotka saivat vokselotoria pivotaalitutkimuksessa. Annostuksen muuttamista vaatineita haittavaikutuksia olivat ihottuma (4,5 %), ripuli (3,4 %), päänsärky (2,3 %), pahoinvointi (2,3 %), vatsakipu (1,1 %) ja lääkeyliherkkyys (1,1 %).

Vaikeat ihoon liittyvät haittavaikutukset: Oxbryta-hoidon yhteydessä on raportoitu lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (katso kohta 4.4).

#### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 1 on lueteltu lääkehaittavaikutukset, joita esiintyi vokselotorihoitoa 1 500 mg:n annoksella saaneilla potilailla 72 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasin 3 pivotaalitutkimuksessa (n = 88), sekä haittavaikutukset, joita on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Vokselotorihoidossa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokittain Preferred Term -termejä käyttäen. Haittavaikutukset on kussakin elinjärjestelmäluokassa lueteltu yleisyysluokan mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva kliininen tutkimustieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutukset<sup>a</sup></b>	<b>Yleisyysluokka</b>
Immuunijärjestelmä	Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Vatsakipu <sup>b</sup> Pahoinvointi	Hyvin yleinen

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutukset<sup>a</sup></b>	<b>Yleisyysluokka</b>
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma <sup>c</sup>	Hyvin yleinen
	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	Tuntematon

- a. Haittavaikutusten NCI-luokituksen mukainen vaikeusaste oli 1 tai 2 lukuun ottamatta asteen 3 ripulia (n = 1), pahoinvointia (n = 1), ihottumaa (n = 1), yleistynyttä ihottumaa (n = 3) ja yliherkkyyttä (n = 1).
- b. Vatsakipu käsittää vatsakivun, ylävatsakivun ja alavatsakivun.
- c. Ihottuma käsittää ihottuman, nokkosihottuman, yleistyneen ihottuman, makulaarisen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, kutisevan ihottuman ja papulaarisen ihottuman.

## Valittujen haittavaikutusten kuvaus

### *Maha-suolikanavan häiriöt*

Yleisimmin raportoidut maha-suolikanavan haittavaikutukset faasin 3 pivotaalitutkimuksessa olivat ripuli, vatsakipu ja pahoinvointi, joista ripulin ja pahoinvoinnin havaittiin olevan annosriippuvaisia. Useimmat raportoiduista maha-suolikanavan haittatapahtumista olivat vaikeusasteeltaan 1 tai 2, eivät vaatineet annon keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista sekä menivät ohi hoidon aikana. Annoksen pienentämistä vaatineita maha-suolikanavan haittavaikutuksia esiintyi 4,5 %:lla potilaista. Ripuli oli yleisin haittavaikutus. Sitä raportoitiin 22,7 %:lla vokselotori 1 500 mg -ryhmän potilaista ja 11,0 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Asteen 3 ripulia raportoitiin yhdellä potilaalla (1,1 %). Vakava haittavaikutus raportoitiin yhdellä vokselotori 1 500 mg -ryhmän potilaalla (1,1 %), joka sai sairaalahoitoa pahoinvoinnin vuoksi.

### *Lääkeyliherkkyys*

Lääkeyliherkkyyttä esiintyi yhdellä faasin 3 pivotaalitutkimuksen potilaista (1,1 %) tutkimuspäivänä 40. Havaittuja oireita olivat yleistynyt tuhkarokkomainen ihottuma, nokkosihottuma, lievä hengenahdistus, lievä kasvojen turvotus, kuume, päänsärky ja ripuli. Lisäksi potilaan eosinofiiliarvo oli kohonnut. Oireet hellittivät, kun vokselotorin anto keskeytettiin, ja ne uusiutuivat, kun vokselotorin anto aloitettiin uudelleen. Tapahtuma hoidettiin antihistamiinilla ja suun kautta annettavilla kortikosteroideilla.

### *Ihottuma*

Faasin 3 pivotaalitutkimuksessa raportoitiin ihottumaa 14,8 %:lla vokselotori 1 500 mg -ryhmän potilaista ja 11,0 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Useimmat ihottumatapahtumat olivat samankaltaisia ulkonäöltään (yhdenmukaisia tyypillisen makulopapulaarisen lääkeaineihottuman kanssa) ja esiintymisalueiltaan, niihin ei liittynyt verinahan ulkopuolisia oireita ja ne olivat kliinisesti hallittavissa ilman hoitoa tai hoidolla, joka käsitti suun kautta annettavia antihistamiineja tai paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja. Annos-vastesuhteen analyysissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää suhdetta annoksen tai altistuksen ja ihottumareaktioiden välillä.

## Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili 12–<18-vuotiailla potilailla, jotka saivat vokselotorihoitoa kliinisissä tutkimuksissa, oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla havaittu.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Faasin 3 pivotaalitutkimuksessa raportoitiin yksi yliannostustapaus, jossa potilas otti kerralla 3 000 mg vokselotoria. Tapahtumaan ei liittynyt haittavaikutuksia.

Yliannostuksen tapauksessa potilaalle on annettava oireidenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, ATC-koodi: B06AX03

#### Vaikutusmekanismi

Vokselotori on hemoglobiini S:n (HbS) polymerisaation estäjä, joka sitoutuu HbS:ään stoikiometrisessä suhteessa 1:1 ja jakautuu preferentiaalisesti punasoluihin. Vokselotori estää HbS:n polymerisaatiota annosriippuvaisesti lisäämällä hemoglobiinin happiaffiniteettia. Vokselotori estää punasolujen sirppiytymistä ja parantaa niiden deformabiliteettia.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Vokselotorihoidon farmakodynaamisen vaikutuksen osoitettiin lisäävän annosriippuvaisesti hemoglobiinin happiaffiniteettia, joka mitattiin p20- ja p50-arvojen (happiosapaineet, joilla saavutetaan hemoglobiinin 20-prosenttinen ja 50-prosenttinen saturaatio) muutoksena. Happiaffiniteetin lisääntyminen korreloitui lineaarisesti vokselotorialtistukseen ja johti HbS-polymerisaation estymiseen. Polymerisaatiota estävä vaikutus pienentää hemolyysin mittareina käytettäviä arvoja (konjugoimaton bilirubiini) ja vähentää samalla retikulosyyttien prosenttiosuutta sekä lisää hemoglobiinin määrää, mikä on yhdenmukaista hemolyyttisen anemian lievittymisen kanssa.

#### *Sydämen sähköfysiologia*

Vokselotori ei pidentänyt QT-aikaa kliinisesti merkittävässä määrin, kun sen pitoisuus plasmassa oli noin kaksinkertainen terapeuttiseen pitoisuuteen verrattuna.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Vokselotorin tehoa ja turvallisuutta sirppisolutautia sairastavilla potilailla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (EudraCT2016-003370-40). Tutkimukseen osallistuneet 274 potilasta satunnaistettiin samaan 1 500 mg vokselotoria (N = 90), 900 mg vokselotoria (N = 92) tai lumelääkettä (N = 92) suun kautta kerran päivässä. Sisäänottokriteereinä olivat lähtötilanteen hemoglobiini  $\geq 5,5$  g/dl (3,41 mmol/l) –  $\leq 10,5$  g/dl (6,52 mmol/l) sekä 1–10 verisuonitukoskriisitapahtumaa (VOC-tapahtumaa) sisäänottoa edeltäneiden 12 kuukauden aikana. Jos tutkimukseen muuten soveltuva potilas oli saanut hydroksiureaa vakaalla annoksella vähintään 90 päivän ajan, hänen annettiin jatkaa hydroksiureahoitoa koko tutkimuksen ajan. Satunnaistaminen ositettiin hydroksiurean käytön (kyllä, ei), maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka, Eurooppa, Muu) ja iän (12–<18 vuotta, 18–65 vuotta) mukaan. Tärkeimmät poissulkukriteerit olivat (1) säännöllisten punasolusiirtojen saaminen, (2) punasolusiirtojen saaminen seulontaa edeltävien 60 päivän aikana, (3) erytropoietiinin saaminen seulontaa edeltävien 28 päivän aikana, (4) vahvistettu aktiivinen hepatiitti A, B tai C tai vahvistettu positiivisuus ihmisen immuunikatovirukselle (HIV), (5) vaikea munuaisten vajaatoiminta, (6) hallitsematon maksasairaus, (7) raskaana oleminen tai (8) imettäminen.

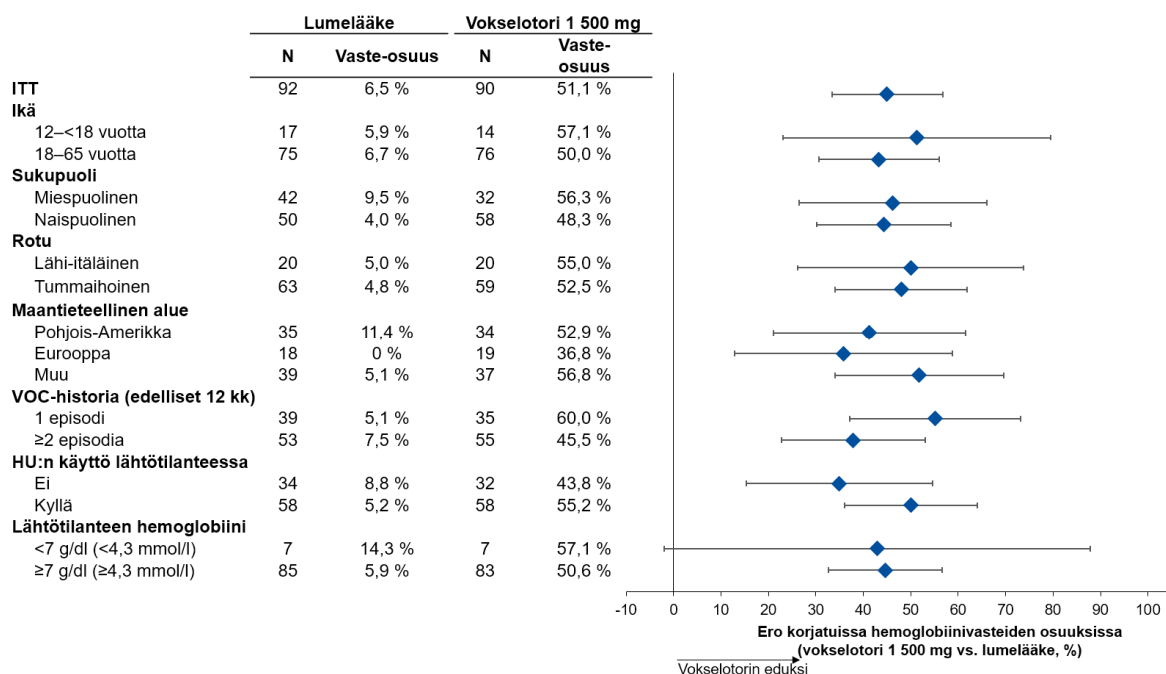
Sirppisolutaudin genotyyppi oli 75 %:lla potilaista HbSS, 15 %:lla HbS/ $\beta^0$ -thalassemia, 4 %:lla HbS/ $\beta^+$ -thalassemia, 3 %:lla HbSC ja 3 %:lla jokin muu variantti. Suurin osa potilaista (65 %) sai



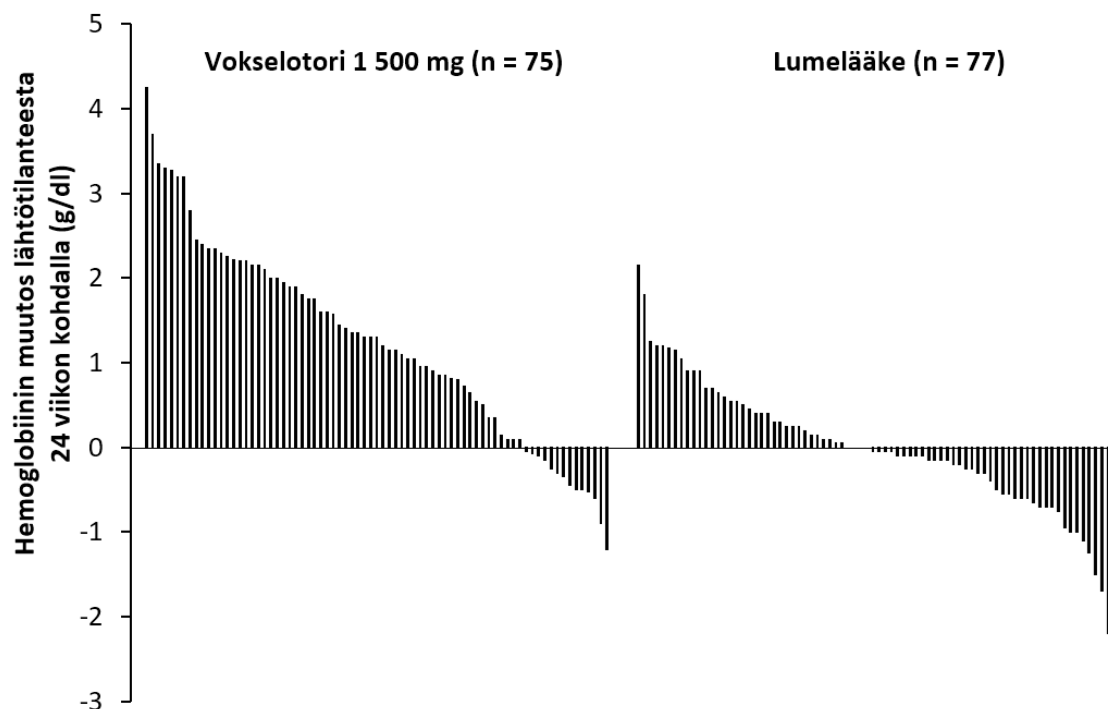
hydroksiureahoitoa. Potilaiden mediaani-ikä oli 24 vuotta (vaihteluväli: 12–64 vuotta), ja 46 potilasta (17 %) oli 12–<18-vuotiaita. Hemoglobiinin mediaani lähtötilanteessa oli 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9–10,8 g/dl [3,66–6,70 mmol/l]). Potilaista 115:llä (42 %) oli ollut yksi VOC-tapahtuma ja 159:llä (58 %) 2–10 tapahtumaa sisäänottoa edeltävien 12 kuukauden aikana. Tutkimukseen osallistuneista 274 potilaasta 75 (27,4 %) lopetti osallistumisen enneaikaisesti. Yleisimmät lopettamisen syyt olivat suostumuksen peruminen (10,2 %) ja haittatapahtumat (8,4 %).

Teho arvioitiin seuraavan ensisijaisen päätetapahtuman perusteella: hemoglobiinivasteiden osuus vokselotori 1 500 mg -hoitoa saavilla vs. lumelääkettä saavilla potilailla, kun vasteen määritelmä oli hemoglobiinin >1 g/dl:n (0,62 mmol/l:n) nousu lähtötilanteesta viikolle 24. Vasteen saaneiden osuus vokselotori 1 500 mg -ryhmässä oli 51,1 % (46/90) vs. 6,5 % (6/92) lumelääkeryhmässä (p < 0,001). Poikkeavia alaryhmiä ei havaittu (kuva 1). Hemoglobiinin nousua havaittiin viikolta 2 alkaen, ja nousseet arvot säilyivät viikon 72 loppuun asti. Hemoglobiinin muutoksen jakauma lähtötilanteesta potilailla, jotka saivat vokselotori 1 500 mg -hoitoa tai lumelääkettä 24 viikon ajan, on esitetty kuvassa 2.

**Kuva 1: Hemoglobiinivaste viikolla 24 alaryhmän mukaan (vokselotori 1 500 mg vs. lumelääke) (hoitoaikkeen mukainen [ITT] populaatio)**



**Kuva 2: Tutkittavakohtaiset hemoglobiinin muutokset lähtötilanteesta viikolla 24 niillä potilailla, jotka saivat hoitoa 24 viikon ajan<sup>a,b</sup>**



a. Noin 83 % kaikista satunnaistetuista potilaista sai hoitoa 24 viikon ajan.

b. Kansainvälisessä yksikköjärjestelmässä (SI) Y-akselilla oleva hemoglobiinin vaihteluväli  $-3-5$  g/dl vastaa vaihteluväliä  $-1,86-3,10$  mmol/l käytettäessä muuntokerrointa 0,6206.

Tehoa arvioitiin lisäksi käyttämällä hemoglobiinin muutosta sekä konjugoimattoman bilirubiinin ja retikulosyyttien prosenttiosuuden prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 24 ja viikolle 72 (taulukko 2).

**Taulukko 2: Hemoglobiinin sekä hemolyysin kliinisinä mittareina käytettävien arvojen korjattu keskimääräinen muutos (SE) lähtötilanteesta viikolle 24 ja 72 (hoitoaikteen mukainen [ITT] populaatio)**

	Viikko 24		Viikko 72	
	Oxbryta 1 500 mg QD (N = 90)	Lumelääke (N = 92)	Oxbryta 1 500 mg QD (N = 90)	Lumelääke (N = 92)
Hemoglobiini g/dl	1,13 (0,13)	-0,10 (0,13)	1,02 (0,15)	0,02 (0,15)
mmol/l	0,70 (0,08)	-0,06 (0,08)	0,63 (0,09)	0,01 (0,09)
P-arvo	<0,001		<0,001	
Konjugoimaton bilirubiini, %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Retikulosyyttien prosenttiosuus, %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = keskivirhe; QD = kerran päivässä

Hoidon aikana esiintyneiden VOC-tapahtumien kokonaismäärä ja vuotuistettu ilmaantuvuus olivat vokselotori 1 500 mg -ryhmässä 219 tapahtumaa, vuotuistettu ilmaantuvuus 2,4 tapahtumaa/vuosi, ja lumelääkeryhmässä 293 tapahtumaa, vuotuistettu ilmaantuvuus 2,8 tapahtumaa/vuosi. Hoitoryhmien

välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa; tutkimuksen tarkoitus ei kuitenkaan ollut havaita mahdollista eroa.

Säärihaavoja havaittiin pivotaalitutkimuksen lähtötilanteessa neljällä potilaalla vokselotori 1 500 mg -ryhmässä ja kolmella potilaalla lumelääkeryhmässä. Vokselotoriryhmän kaikkien neljän potilaan lähtötilanteessa havaitut säärihaavat paranivat osittain tai kokonaan hoidon jälkeen (kolmella potilaalla haavat paranivat täysin viikkoon 72 mennessä ja yhdellä potilaalla vaikeusaste muuttui lähtötilanteen keskivaikeasta lieväksi). Yhdelle potilaalle ilmaantui uusia säärihaavoja hoidon aikana. Lumelääkeryhmässä sen sijaan parannusta havaittiin vain yhdellä kolmesta lähtötilanteen säärihaavapotilaasta, ja viidelle potilaalle ilmaantui uusia säärihaavoja.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vokselotorin käytöstä sirppisolutaudin aiheuttaman hemolyyttisen anemian hoidossa <6 kuukauden ikäisten pediatrisessa potilasryhmässä. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset vokselotorin käytöstä sirppisolutaudin aiheuttaman hemolyyttisen anemian hoidossa 6 kuukauden – <12 vuoden ikäisten pediatrisessa potilasryhmässä sekä lisätiedot tutkimuksista <18 vuoden ikäisten pediatrisessa potilasryhmässä. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

#### *Tutkimus GBT440 007*

Tutkimus GBT440 007 on parhaillaan käynnissä oleva faasin 2, avoin, kerta-annosta ja useita annoksia arvioiva monikeskustutkimus, jonka tarkoitus on vokselotorin turvallisuutta, siedettävyyttä, farmakokinetiikkaa ja tehoa sirppisolutautia sairastavilla pediatrisilla potilailla. Seuraavassa käsitellään teho- ja turvallisuustietoja jo päättyneestä useita annoksia koskevasta osasta, johon osallistui 12–<18-vuotiaita sirppisolutautia sairastavia potilaita (HbSS tai HbS/β<sup>0</sup>-thalassemia), jotka saivat vokselotoria 900 mg:n tai 1 500 mg:n annoksella 24 viikon ajan.

Yhteensä 25 potilasta sai vokselotoria 900 mg:n annoksella ja yhteensä 15 potilasta 1 500 mg:n annoksella. Potilaiden mediaani-ikä vokselotori 1 500 mg -ryhmässä oli 14 vuotta (vaihteluväli: 12–17 vuotta), ja potilaista 33 % oli miespuolisia ja 73 % tummaihoisia. Useimmilla potilailla 1 500 mg -ryhmässä oli HbSS-genotyyppi (80 %), ja kaikki käyttivät hydroksiureaa lähtötilanteessa. Potilaista 33 %:lla ei ollut esiintynyt VOC-tapahtumia seulontaa edeltäneiden 12 kuukauden aikana, ja 33 %:lla niitä oli esiintynyt 1–2 kyseisenä ajanjaksona. Hemoglobiinin mediaani lähtötilanteessa oli 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Vokselotori 900 mg -ryhmän potilaista 88 % ja vokselotori 1 500 mg -ryhmän potilaista 80 % osallistui tutkimukseen koko 24 viikon hoitajakson ajan. Yksi vokselotori 1 500 mg -ryhmän potilaista lopetti tutkimukseen osallistumisen haittavaikutuksen (asteen 1 ripulin) takia.

Tehoa arvioitiin anemian ja hemolyysin kliinisinä mittareina käytettäviä arvojen (hemoglobiinin sekä retikulosyyttien prosenttiosuuden ja konjugoimattoman bilirubiinin) avulla. Kuten vokselotorin faasin 3 tutkimuksessa, hemoglobiinin parantumista havaittiin jo viikolta 2 alkaen, ja nousseet arvot säilyivät viikon 24 loppuun asti. Vokselotori 1 500 mg -ryhmässä hemoglobiinin muutoksen mediaani lähtötilanteesta viikkojen 20 ja 24 keskiarvoon oli 0,7 g/dl (0,43 mmol/l). Retikulosyyttien prosenttiosuuden lasku vokselotori 1 500 mg -ryhmässä 24 viikon kohdalla oli –17,4 % (–35,6, –36,5) ja konjugoimattoman bilirubiinin lasku –42,8 % (–50,5, –15,4). Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen faasin 3 tutkimuksessa havaitun kanssa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Vokselotorin T<sub>max</sub>-arvon mediaani plasmassa ja kokoveressä on 2 tuntia suun kautta annon jälkeen. Keskimääräinen huippupitoisuus kokoveressä ja punasoluissa havaitaan 6–18 tuntia suun kautta annon jälkeen. Farmakokinetiikka on lineaarista annosalueella 100–2 800 mg. Sirppisolutautia sairastavilla potilailla vakaa tila toistuvassa annossa saavutetaan 8 vuorokauden kuluessa, ja vokselotorialtistus

plasmassa ja kokoveressä (taulukko 3) on yhdenmukaista kerta-annosta koskeviin tietoihin perustuvan ennustetun kumuloitumisen kanssa.

**Taulukko 3: Vokselotorin farmakokineettiset parametrit plasmassa ja kokoveressä (sirppisolutautia sairastavilla tutkittavilla)**

Farmakokineettinen parametri	Vokselotori 1 500 mg, geometrinen keskiarvo (%CV)
<b>Farmakokineetiikka plasmassa</b>	
AUC <sub>0-24h</sub> (mikrog·h/ml)	278 (28,4)
C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	14 (24,5)
Puoliintumisaika (h)	38,7 (30,2)
<b>Farmakokineetiikka kokoveressä</b>	
AUC <sub>0-24h</sub> (mikrog·h/ml)	3 830 (33,5)
C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	180 (31)

#### *Ruoan vaikutus*

Terveillä tutkittavilla 900 mg:n Oxbryta-kerta-annoksen anto runsasrasvaisen aterian kanssa suurensi kokoveren C<sub>max</sub>-arvoa 45 % ja AUC-arvoa 42 % paastotilassa antoon verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa sirppisolutautia sairastavat tutkittavat ottivat vokselotoria ilman ruokaa koskevia ohjeita, ja heidän vokselotorialtistuksensa plasmassa ja kokoveressä olivat samankaltaisia kuin sirppisolutautia sairastavilla tutkittavilla, jotka ottivat vokselotoria yöpaaston jälkeen. Ero kunkin parametrin suhteen on alle 20 %, eikä sen katsota olevan kliinisesti merkittävä. Näin ollen vokselotori voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### Jakautuminen

Vokselotori imeytyy plasmaan ja jakautuu sen jälkeen pääasiassa punasoluihin preferentiaalisen hemoglobiinin sitoutumisensa takia. Vokselotorin näennäinen jakautumistilavuus plasmassa on 333 litraa keskustilassa 72,3 litraa perifeerisessä tilassa sirppisolutautia sairastavilla potilailla. Proteiineihin sitoutuminen on 99,8-prosenttista *in vitro*. Vereen ja plasmaan jakautumisen suhde on noin 15:1 sirppisolutautia sairastavilla potilailla.

Vokselotorin farmakokineetiikka terveillä tutkittavilla on erilaista kuin sirppisolutautia sairastavilla potilailla erisuuruisen vereen ja plasmaan jakautumisen suhteen vuoksi (terveillä tutkittavilla 32:1). Jakautumistilavuus terveillä tutkittavilla on noin 754 litraa.

#### Biotransformaatio

*In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat vokselotorin metaboloituvan voimakkaasti vaiheen I reaktioiden (hapettumisen ja pelkistymisen), vaiheen II reaktioiden (glukuronidaation) sekä vaiheen I ja vaiheen II reaktioiden yhdistelmien välityksellä. Vokselotorin hapettuminen on pääasiassa CYP3A4-välitteistä ja vähäisessä määrin CYP2C19-, CYP2B6- ja CYP2C9-välitteistä. Vokselotorin sulfaatio on pääasiassa SULT1B1- ja SULT1C4-välitteistä ja suora glukuronidaatio puolestaan UGT1A1- ja UGT1A9-välitteistä. Päämetaboliitti plasmassa syntyy O-dealkylaatio-sulfaation tuloksena, ja se muodostaa 16,8 % vokselotoriin liittyvästä aineesta plasmassa. Viisi muuta metaboliittia muodostivat yhteensä 23 % vokselotoriin liittyvästä aineesta plasmassa, ja niiden yksittäiset osuudet olivat enintään 9 %. Jäljellä olevien metaboliittien osuus oli alle 5 % yhteensä.

#### Eliminaatio

Vokselotorin pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboloituminen ja sen jälkeinen metaboliittien erittyminen virtsaan ja ulosteeseen. Muuttumattoman vokselotorin erittyminen on minimaalista (<1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan). Vokselotorin terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan geometrinen keskiarvo (%CV) sirppisolutautia sairastavilla potilailla on 38,7 tuntia

(30,2 %), ja pitoisuudet plasmassa ja kokoveressä pienenevät yhtä aikaa. Suun kautta annetun vokselotorin plasmapuhdistuman arvioitiin olevan 6,1 l/h sirppisolutautia sairastavilla potilailla.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut vokselotorin erittymiseen kliinisesti merkittävällä tavalla sirppisolutautia sairastamattomilla ja sairastavilla tutkittavilla. Kokoveren vokselotorialtistus 900 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli 25 % pienempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla tutkittavilla verrattuna terveisiin verrokkeihin. Vapaat pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia tämän eron suhteen. Sirppisolutautia sairastavilla potilailla havaittiin taipumus suurempaan vokselotorialtistukseen, kun kystatiini C -pitoisuus oli pieni. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä tyypillisesti havaittavaan suureen kystatiini C -pitoisuuteen ei liittynyt suurempaa vokselotorialtistusta.

Vokselotoria ei ole arvioitu potilailla, joilla on hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Plasmasta mitattu C<sub>max</sub>-arvo oli 1,2 kertaa suurempi lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A), 1,5 kertaa suurempi keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) ja 1,4 kertaa suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla. Plasmasta mitattu AUC<sub>inf</sub>-arvo oli 1,1 kertaa suurempi lievää, 1,2 kertaa suurempi keskivaikeaa ja 1,9 kertaa suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Altistuksen suureneminen kokoveressä oli samankaltaista kuin plasmassa. Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan vokselotorin päiväannoksen pienentämistä 1 000 mg:aan (ks. kohta 4.2). Annoksen muuttamisen jälkeen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden C<sub>max</sub>-arvojen plasmassa ja kokoveressä odotetaan olevan samankaltaiset kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali ja jotka saavat hoitoa suositellulla 1 500 mg:n päiväannoksella. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvojen plasmassa ja kokoveressä odotetaan olevan noin 25 % suuremmat annoksen muuttamisen jälkeen verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali ja jotka saavat hoitoa suositellulla 1 500 mg:n päiväannoksella.

#### *Sukupuolen, rodun ja painon vaikutus*

Vokselotorin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolen, rodun tai painon (28–135 kg) perusteella.

#### *Iän vaikutus*

Vokselotorin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän (12–59 vuotta) perusteella.

#### *Hematokriitin vaikutus*

Vokselotorin vereen ja plasmaan jakautumisen suhde suurenee hematokriitin suurentuessa. Sirppisolutautia sairastavien potilaiden hematokriittiarvon suurentuessa 30,5 %:sta (mediaani 1 500 mg:n päiväannoksella) suurimpaan 1 500 mg:n päiväannoksella mitattuun arvoon (35,1 %) vereen ja plasmaan jakautumisen suhde suureni arvosta 14,8 arvoon 16,4 (11 %:n muutos).

#### *HbSC-genotyypin potilaat*

Vokselotorin kokoverestä mitatut vakaan tilan AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat 50 % ja 45 % suuremmat HbSC-genotyypin potilailla (n = 11) verrattuna HbSS-genotyypin potilaisiin (n = 220) ja vokselotorin plasmasta mitatut vakaan tilan AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot 23 % ja 15 % suuremmat HbSC-genotyypin potilailla verrattuna HbSS-genotyypin potilaisiin.

#### *Lääkeyhteisvaikutukset in vitro*

*CYP-entsyymit:* Vokselotori on CYP2B6:n estäjä ja indusoi ja CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n estäjä *in vitro*. Tämän kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta (ks. kohta 4.5).

*UGT-entsyymit:* *In vitro* -tietojen mukaan vokselotori ei ole UGT1A1:n, UGT1A9:n tai UGT2B7:n estäjä maksimaalisilla systeemisillä pitoisuuksilla. Liukenevuusongelmien vuoksi UGT1A1-entsyymiä ei kyetty arvioimaan maksimaalisilla pitoisuuksilla suolistossa. UGT1A1:n estoa ei havaittu enintään 100 mikromoolin pitoisuudella (suurin tutkittu pitoisuus).

*Kuljettajaproteiinivälitteiset lääkeyhteisvaikutukset:* Vokselotori ei ole P-gp:n, BCRP:n, OATP1B3:n, OCT2:n, OAT1:n, MATE2-K:n tai BSEP:n estäjä. Vokselotori estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT3 ja MATE1 (ks. kohta 4.5). Vokselotori ei ole P-gp:n, BCRP:n, OATP1A2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n tai BSEP:n substraatti.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä.

#### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Tärkein vokselotorin toistuvaan antoon liittyvä löydös oli rotilla, hiirillä ja cynomolgusapinoilla havaittu kompensatorinen erytropoiesi, joka ilmeni suurentuneena punasolumassana ( $\uparrow$  punasolut, hematokriitti, hemoglobiini, retikulosyytit) ja joka korreloi mikroskooppisesti luuytimen ja pernan punaisen ytimen lisääntyneen solumäärän sekä pernan lisääntyneen painon kanssa. Apinoilla tämän vaikutuksen varhaisia vaiheita havaittiin annoksilla, jotka ovat verrattavissa kliiniseen altistukseen (noin 0,6-kertainen altistus plasmasta mitattujen  $C_{max}$ -arvojen perusteella). Vokselotori aiheutti myös maha-suolikanavan intoleranssia, jonka uskottiin johtuvan paikallisesta ärsytyksestä. Muita vokselotoriin yhdistettyjä löydöksiä olivat CYP-entsyymien indusoituminen hiirien ja rottien maksassa, T-soluvälitteisen immuunivasteen muuntuminen jyrsijöillä ja apinoilla sekä korjatun QT-ajan (QTc) pidentyminen apinoilla. Keyhole limpet hemocyaniin (KLH) -metalloproteiinilla immunisoinnin jälkeen vokselotori pienensi merkittävästi IgG-titteriä (rotilla, apinoilla) ja IgM-titteriä (apinoilla), viivästytti vasta-ainemuodostuksen huippua (apinoilla) ja aiheutti muutoksia lymfosyyttien suhteellisessa jakautumisessa (rotilla). Näitä vaikutuksia havaittiin apinoilla noin 0,6-kertaisella ja rotilla noin 4-kertaisella odotetulla kliinisellä altistuksella plasmasta mitattujen  $C_{max}$ -arvojen perusteella. Vokselotorihoito noin 2,5-kertaisella odotetulla kliinisellä altistuksella aiheutti QT- ja QTc-aikojen pidentymistä apinoilla.

#### Lisääntyminen ja kehitys

Vokselotorihoito noin 4-kertaisella odotetulla kliinisellä altistuksella aiheutti rotilla siittiöiden liikkuvuuden heikentymistä ja poikkeavien siittiöiden prosenttiosuuden kasvua sekä nosti kivesten ja eturauhasen painoa ja laski rakkularauhasten painoa. Nämä vaikutukset eivät kuitenkaan heikentäneet lisääntymiskykyä. Vokselotori ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaniineilla emolle myrkyllisillä altistuksilla (rotilla 2,8-kertainen ja kaniineilla 0,3-kertainen odotettu kliininen altistus kokoverestä mitattujen AUC-arvojen perusteella). Vokselotori erittyy imettävien rottien maitoon. Altistus maidossa vastasi enimmillään 0,4-kertaista altistusta emojen plasmassa, mikä johti altistukseen poikasten plasmassa. Pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa haittavaikutuksia jälkeläisillä, jotka ilmenivät pienentyneenä poikasten elinkelpoisuusindeksinä ja pitkään jatkuvana poikasten pienipainoisuutena, havaittiin odotettua ihmisen altistusta noin 2,6 kertaa suuremmalla ennustetulla altistuksella.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet, ettei vokselotori ole biokertyvä ja ympäristölle myrkyllinen. On kuitenkin mahdollista, että se säilyy pitkään sedimenteissä (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Titaanidioksidi (E171)  
Polyeteeniglykoli (E1521)  
Talkki (E553b)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on polypropeeninen turvakorkki ja alumiininen induktiivite. Pullon sisällä on myös piidioksidigeeliä sisältävä kuivatusainesäiliö ja polyesterivanua.

Pakkauskoko: 90 kalvopäällysteistä tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Tämä lääkevalmiste saattaa säilyä pitkään ympäristössä (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1622/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.02.2022

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Tai

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Oxbryta 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vokselotori

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg vokselotoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1622/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Oxbryta 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Oxbryta 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
vokselotori

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg vokselotoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.  
Älä niele kuivatusainetta.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1622/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää pakkauksessa olevan yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Oxbryta 500 mg kalvopäällysteiset tabletit vokselotori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Oxbryta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Oxbryta-valmistetta
3. Miten Oxbryta-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Oxbryta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Oxbryta on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Oxbryta on ja miten se toimii**

Oxbryta-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on vokselotori. Vokselotori vaikuttaa hemoglobiiniksi kutsuttuun proteiiniin punasoluissa. Sen tarkoitus on auttaa hemoglobiinia sitomaan happea, jota punasolut kuljettavat kaikkialle elimistöön.

Sirppisolautautia sairastavilla potilailla on normaalista poikkeavaa hemoglobiinia, jota kutsutaan sirppihemoglobiiniksi. Kun sirppisoluhemoglobiinimolekyylit vapauttavat happea kudoksiin, ne tarttuvat toisiinsa ja muodostavat pitkiä, puikkomaisia ryhmiä. Tämä muuttaa punasolujen muodon kuunsirppiä muistuttavaksi ja tekee soluista jäykkiä. Sirppiytyneet punasolut eivät kykene kuljettamaan happea yhtä hyvin kuin terveet punasolut, ja ne myös hajoavat nopeammin, jolloin punasolujen määrä laskee (hemolyyttinen anemia). Auttamalla poikkeavaa hemoglobiinia sitomaan happea Oxbryta-valmiste parantaa punasolujen toimintaa ja pidentää niiden elinkaarta.

##### **Mihin Oxbryta-valmistetta käytetään**

Oxbryta-valmistetta käytetään **hemolyyttisen anemian** hoitoon **sirppisolautautia** sairastaville aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille, joko yksinään tai yhdessä hydroksiurean (hydroksikarbamidin) kanssa.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Oxbryta-valmistetta

### Älä ota Oxbryta-valmistetta

- jos olet allerginen vokselotorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Oxbryta-valmistetta, jos sinulla on:

- vaikeita munuaisongelmia
- vaikeita maksaongelmia. Lääkärin on ehkä muutettava Oxbryta-annostasi.

Jos havaitset allergisen reaktion oireita, lopeta Oxbryta-valmisteen ottaminen ja kerro niistä lääkärille tai hakeudu päivystyspoliklinikalle välittömästi. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi ihottuma, nokkosihottuma, hengenahdistus ja kasvojen turvotus.

Oxbryta-hoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS). Jos havaitset jonkin kohdassa 4 kuvattuihin vakaviin ihoreaktioihin liittyvän oireen, lopeta Oxbrytan käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Jos saat verensiirtoja, keskustele lääkärin kanssa mahdollisista ongelmista tiettyjen verikokeiden tulkinnessa tämän lääkkeen ottamisen aikana.

### Alle 12-vuotiaat lapset

Tätä lääkettä ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska tätä ikäryhmää koskevia tietoja ei ole saatavilla.

### Muut lääkevalmisteet ja Oxbryta

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten Oxbryta toimii, tai saattavat lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
- fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini (käytetään muun muassa epilepsian hoitoon)
- sirolimuusi, takrolimuusi (käytetään hyljinnän ehkäisyyn elinsiirron jälkeen)
- mäkikuisma (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- alfentaniili (leikkauksen aikaiseen puudutukseen käytettävä kipulääke)

Kerro lääkärille, että otat Oxbryta-valmistetta, jos sinulle ollaan tekemässä lääketieteellistä toimenpidettä tai leikkausta.

### Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus**  
Lääkäri auttaa sinua päättämään, onko Oxbryta-valmisteen lopettaminen tarpeen raskautesi aikana.
- **Imetys**  
Älä imetä Oxbryta-valmisteen ottamisen aikana, sillä ei tiedetä, kulkeutuuko vokselatoria rintamaitoon ja voiko se vaikuttaa vauvaan.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Oxbryta-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## Oxbryta sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kolmen tabletin annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Oxbryta-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

### Suosittelun annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille on:

Kolme 500 mg:n tablettia kerran päivässä suun kautta.

Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kanssa, ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Älä leikkaa, murskaa tai pureskele tabletteja, sillä ne maistuvat pahalle.

### Jos otat enemmän Oxbryta-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin.

### Jos unohdat ottaa Oxbryta-valmistetta

Jatka annosten ottamista normaaliin tapaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

### Jos lopetat Oxbryta-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista ilman lääkärin kehotusta. On tärkeää, että otat Oxbryta-valmistetta päivittäin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Lopeta Oxbryta-valmisteen ottaminen ja kerro niistä lääkärille tai hakeudu päivystyspoliklinikalle välittömästi**, jos havaitset mitä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

**Melko harvinaiset** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- **allergiset reaktiot**,  
joiden oireita ovat esimerkiksi ihottuma, nokkosihottuma, hengenahdistus ja kasvojen turvotus.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- laajalle levinnyt ihottuma, korkea ruumiinlämpö ja suurentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS-oireyhtymä] tai lääkeyliherkkysoireyhtymä).

Muita haittavaikutuksia saattaa esiintyä seuraavalla yleisyydellä:

**Hyvin yleiset** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- ripuli

- vatsakipu
- pahoinvointi
- ihottuma.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Oxbryta-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Oxbryta sisältää**

- Vaikuttava aine on vokselotori. Yksi tabletti sisältää 500 mg vokselotoria.
- Muut aineet ovat:
  - mikrokiteinen selluloosa (E460)
  - kroskarmelloosinatrium (E468)
  - natriumlauryylisulfaatti (E487)
  - vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
  - magnesiumstearaatti (E470b)
  - polyvinyylialkoholi (E1203)
  - titaanidioksidi (E171)
  - polyeteeniglykoli (E1521)
  - talkki (E553b)
  - keltainen rautaoksidi (E172)

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Vaaleankeltaiset tai keltaiset, soikeat, kaksoiskuperat kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu "GBT 500". Tabletin mitat: noin 18 mm × 10 mm.

Oxbryta on pakattu muovipulloon, jossa on turvakorkki. Yhdessä pullossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia. Pullon sisällä on myös vanua ja piidioksidigeeliä sisältävä kuivatusainesäiliö, jonka tarkoitus on pitää lääke kuivana. Pullo toimitetaan pahvikotelossa.

### **Myyntiluvan haltija**

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

## Valmistaja

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

Tai

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**



## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt vokseloria koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tekemän turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen arvioinnin perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo, että vokseloria sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mutta suosittelee, että myyntiluvan/myyntilupien ehtoja muutetaan seuraavasti:

### **Tieteelliset päätelmät ja myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Ottaen huomioon *lääkkeeseen liittyvästä yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS)* saatavissa olevat tiedot, erityisesti kolme spontaania ilmoitusta, joissa kuvattiin tapauksia, joissa altistus ja reaktio olivat läheisessä ajallisessa yhteydessä, joissa haittavaikutus hävisi hoidon keskeyttämisen jälkeen ("positive de-challenge") ja/tai jossa haittavaikutus ilmeni jälleen lääkettä otettaessa ("positive re-challenge"), lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo, että vokselotorin ja lääkkeeseen liittyvän yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän (DRESS) välillä voi vähintäänkin kohtalaisen mahdollisesti olla kausaalinen suhde. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tuli siihen johtopäätökseen, että vokseloria sisältävien valmisteiden valmistetiedot on muutettava sen mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

### **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Vokseloria koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että vokseloria sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.