

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oxbryta 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de voxelotor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé ovale biconvexe de couleur jaune clair à jaune mesurant environ 18 mm × 10 mm, portant la mention « GBT 500 » gravée sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oxbryta est indiqué dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, en monothérapie ou en association avec l'hydroxyurée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la drépanocytose.

Posologie

La dose recommandée d'Oxbryta est de 1 500 mg (trois comprimés pelliculés de 500 mg) par voie orale une fois par jour.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi le jour suivant.

Population pédiatrique

La dose recommandée d'Oxbryta chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans est la même que chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité d'Oxbryta chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Oxbryta n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant des dialyses (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie d'Oxbryta n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La dose recommandée de voxelotor chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) est de 1 000 mg (deux comprimés pelliculés de 500 mg) une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés d'Oxbryta doivent être avalés entiers avec de l'eau. Oxbryta peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés en raison de leur goût désagréable.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4.).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par le voxelotor dans les études cliniques. Les manifestations cliniques peuvent comprendre un rash généralisé, une urticaire, un essoufflement léger, un œdème léger du visage et une éosinophilie (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue de réactions d'hypersensibilité, le traitement par le voxelotor doit être interrompu et un traitement médical approprié doit être administré. Le traitement par le voxelotor ne doit pas être réinstauré chez les patients ayant présenté ces symptômes lors d'une prise antérieure du médicament.

Réactions cutanées indésirables graves (SCAR)

Une hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), également appelée hypersensibilité multiorganique, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être d'issue fatale, a été rapportée en association avec Oxbryta (voir rubrique 4.8).

Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter des réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par Oxbryta doit être interrompu immédiatement et un autre traitement doit être envisagé. Si le patient présente une réaction grave telle que le DRESS lors de l'utilisation d'Oxbryta, le traitement par Oxbryta ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Interférence avec les analyses biologiques

Oxbryta peut interférer avec le dosage des sous-types d'hémoglobine (Hb) (HbA, HbS et HbF) par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Si la quantification précise des sous-types d'Hb est nécessaire, la chromatographie doit être réalisée lorsque le patient n'a pas reçu le traitement par Oxbryta au cours des 10 jours précédents.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du voxelotor chez des sujets non drépanocytaires présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé. La sécurité du voxelotor n'a pas été évaluée chez les patients atteints de drépanocytose présentant une IRT nécessitant des dialyses.

Insuffisance hépatique

Les données concernant la sécurité du voxelotor chez les patients atteints de drépanocytose présentant différents degrés d'insuffisance hépatique sont limitées. Selon les données pharmacocinétiques obtenues chez des sujets non drépanocytaires, l'insuffisance hépatique sévère augmente les expositions au voxelotor (voir rubrique 5.2). La dose de voxelotor doit être ajustée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.2).

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 et d'Oxbryta doit être évitée en raison du risque de diminution de l'efficacité du voxelotor (voir rubrique 4.5).

Génotypes drépanocytaires

Dans l'étude pivot de phase III, la majorité des patients (90,5 %) étaient porteurs du génotype drépanocytaire HbSS (75,2 %) ou HbS/ β^0 -thalassémie (15,3 %). Par conséquent, les données de sécurité et d'efficacité dans les autres génotypes drépanocytaires sont limitées.

Sujets âgés

Les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été inclus dans les études cliniques du voxelotor.

Traitement en association avec l'hydroxyurée

Lorsqu'Oxbryta est administré en association avec l'hydroxyurée, le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'hydroxyurée doit être consulté.

Effets immunosuppresseurs

Le voxelotor a diminué la réponse immunitaire humorale aux antigènes chez le rat et le singe. Un effet cliniquement pertinent chez les patients présentant déjà une immunodépression ou chez les patients traités par des médicaments immunosuppresseurs ne peut être exclue.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 1 500 mg (dose quotidienne), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur le voxelotor

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut diminuer les expositions au voxelotor et entraîner une diminution de l'efficacité.

L'administration concomitante de voxelotor et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et extrait de millepertuis) doit être évitée.

Autres interactions étudiées

L'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4), l'oméprazole (un antiacide) et l'hydroxyurée n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du voxelotor.

Effet du voxelotor sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4

Le voxelotor a augmenté l'exposition systémique au midazolam (un substrat du CYP3A4 à forte affinité). L'exposition au midazolam, substrat du CYP3A4, était augmentée de 1,6 fois chez des sujets sains recevant une dose infrathérapeutique de voxelotor (valeurs observées du voxelotor : C_{\max} de 7,0 à 8,0 microgrammes/mL et ASC de 126,3 à 148,9 microgrammes·h/mL). L'effet à la dose maximale de voxelotor devrait être plus important. L'administration concomitante de voxelotor et de substrats du CYP3A4 à forte affinité et à marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire alfentanil, sirolimus, tacrolimus) doit être évitée. Si l'utilisation concomitante est inévitable, une réduction de la dose du ou des substrat(s) du CYP3A4 à forte affinité doit être envisagée.

Substrats du CYP2B6

Les études *in vitro* ont indiqué que le voxelotor a des effets inhibiteurs et inducteurs sur le CYP2B6 (voir rubrique 5.2). La pertinence clinique n'est pas connue actuellement, et la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de voxelotor et de substrats du CYP2B6 à forte affinité tels que le bupropion et l'éfavirenz.

Substrats des CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19

In vitro, le voxelotor est un inhibiteur des CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 aux concentrations systémiques maximales. Il n'a pas été observé de modification des expositions de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) et de l'oméprazole (substrat du CYP2C19) chez des volontaires sains recevant une dose infrathérapeutique de voxelotor (valeurs observées du voxelotor : C_{\max} de 7,0 à 8,0 microgrammes/mL et ASC de 126,3 à 148,9 microgrammes·h/mL). L'effet à la dose maximale de voxelotor n'est pas connu actuellement. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de voxelotor et de substrats à forte affinité des enzymes CYP.

Interactions avec les substrats des transporteurs

Les études *in vitro* ont indiqué que le voxelotor peut avoir un effet inhibiteur sur les transporteurs OATP1B1, OAT3 et MATE1 (voir rubrique 5.2). La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante de voxelotor et de substrats à forte affinité de ces transporteurs, en particulier de substrats à marge thérapeutique étroite.

L'administration concomitante de voxelotor avec la digoxine (un substrat de la P-gp) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la digoxine. Le voxelotor n'est pas un inhibiteur de la BSEP (*bile salt export pump* - pompe d'exportation des sels biliaires). L'effet du voxelotor sur l'absorption orale des substrats de la BCRP (*breast cancer resistance protein* - protéine de résistance du cancer du sein) n'est pas connu.

Contraceptifs oraux et autres médicaments stéroïdiens

Il n'a pas été réalisé d'études spécifiques d'interactions avec les contraceptifs oraux. Cependant, selon les résultats des études *in vitro*, il n'est pas attendu d'effet négatif du voxelotor sur l'efficacité des contraceptifs.

Autres interactions étudiées

Le voxelotor n'a pas modifié l'exposition systémique de la caféine (un substrat du CYP1A2) et du métoprolol (un substrat du CYP2D6).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du voxelotor chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Oxbryta pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le voxelotor/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du voxelotor dans le lait et une absorption chez les jeunes animaux (voir rubrique 5.3 pour des informations détaillées). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Le voxelotor ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du voxelotor sur la fertilité humaine. Chez le rat, des effets sur la motilité et la morphologie des spermatozoïdes ont été observés. Cependant, ces effets n'ont pas altéré les performances de reproduction (voir rubrique 5.3). La pertinence chez l'homme n'est pas connue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Oxbryta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées (31,8 %), diarrhée (22,7 %) et douleur abdominale (22,7 %). Les effets indésirables graves sont : céphalées (1,1 %) et hypersensibilité médicamenteuse (1,1 %). Un arrêt définitif du traitement en raison d'un effet indésirable est survenu chez 2,3 % des patients.

Des modifications de la posologie (réduction de dose ou interruption du traitement) en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 13,6 % des patients recevant le voxelotor dans l'étude pivot. Les effets indésirables nécessitant une modification de la posologie étaient : rash (4,5 %), diarrhée (3,4 %), céphalées (2,3 %), nausées (2,3 %), douleur abdominale (1,1 %) et hypersensibilité médicamenteuse (1,1 %).

Réactions cutanées indésirables graves (SCAR) : une hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) a été rapportée en association avec le traitement par Oxbryta (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus chez les patients traités par le voxelotor 1 500 mg pendant une étude pivot de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo de 72 semaines (n = 88), ainsi que les effets indésirables observés après la mise sur le marché.

Les effets indésirables rapportés avec le voxelotor sont présentés par classe de systèmes d'organes et terme préférentiel. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes (SOC), les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare

(< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables ^a	Catégorie de fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleur abdominale ^b Nausées	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^c	Très fréquent
	Hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)	Fréquence indéterminée

^a. Les effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 du NCI, à l'exception des effets indésirables de grade 3 suivants : diarrhée (n = 1), nausées (n = 1), rash (n = 1), rash généralisé (n = 3) et hypersensibilité (n = 1).

^b. Le terme « douleur abdominale » inclut : douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.

^c. Le terme « rash » inclut : rash, urticaire, rash généralisé, rash maculeux, rash maculo-papuleux, rash prurigineux et rash papuleux.

Description de certains effets indésirables

Affections gastro-intestinales (GI)

Dans l'étude pivot de phase III, les effets indésirables GI les plus fréquemment rapportés étaient : diarrhée, douleur abdominale, nausées accompagnées de diarrhée et nausées dose-dépendantes. Dans la majorité des cas, les événements GI rapportés étaient de grade 1 ou 2, ont été gérables sans qu'il soit nécessaire de réduire la dose, d'interrompre ou d'arrêter le traitement et se sont résolus avec la poursuite du traitement. Des effets indésirables gastro-intestinaux entraînant des réductions de dose sont survenus chez 4,5 % des patients. La diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquent, rapporté chez respectivement 22,7 % et 11,0 % des patients des groupes voxelotor 1 500 mg et placebo. Un cas de diarrhée de grade 3 (1,1 %) a été rapporté. Un effet indésirable grave de nausées entraînant une hospitalisation est survenu chez un patient (1,1 %) du groupe voxelotor 1 500 mg.

Hypersensibilité médicamenteuse

Dans l'étude pivot de phase III, un patient (1,1 %) a présenté une hypersensibilité médicamenteuse au 40^e jour de l'étude. Les symptômes observés comprenaient : rash morbilliforme généralisé, urticaire, essoufflement léger, œdème léger du visage, pyrexie, céphalées et diarrhée. Une éosinophilie a été constatée. Les symptômes ont régressé après l'interruption du traitement par le voxelotor et une récurrence a été observée après la reprise du traitement par le voxelotor. L'événement s'est résolu avec un traitement par antihistaminique et corticoïdes oraux.

Rash

Dans l'étude pivot de phase III, un rash a été rapporté chez respectivement 14,8 % et 11,0 % des patients des groupes voxelotor 1 500 mg et placebo. Dans la majorité des cas, les épisodes de rash étaient similaires en termes d'aspect (compatible avec une éruption médicamenteuse maculo-papuleuse) et de répartition, n'étaient pas accompagnés de symptômes extra-cutanés et ont été cliniquement gérables avec ou sans traitement incluant des antihistaminiques oraux ou des dermocorticoïdes. L'analyse exposition-réponse n'a pas révélé de relation statistiquement significative entre la dose ou l'exposition et la réponse.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans traités par le voxelotor dans les études cliniques était comparable à celui observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage a été rapporté dans l'étude pivot de phase III, au cours duquel un patient avait pris une dose totale de 3 000 mg de voxelotor en une fois. Aucun effet indésirable n'a été associé à cet événement.

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être mises en place si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments utilisés en hématologie, Code ATC : B06AX03

Mécanisme d'action

Le voxelotor est un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S (HbS) qui se lie à l'HbS avec une stœchiométrie de 1/1 et qui présente une répartition préférentielle dans les érythrocytes. En augmentant l'affinité de l'Hb pour l'oxygène, le voxelotor induit une inhibition dose-dépendante de la polymérisation de l'HbS. Le voxelotor inhibe la falciformation des érythrocytes et diminue leur déformabilité.

Effets pharmacodynamiques

L'effet pharmacodynamique du traitement par le voxelotor s'est manifesté par une augmentation dose-dépendante de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène, déterminée par la variation de la p20 et de la p50 (pression partielle en oxygène à laquelle une saturation de l'Hb en oxygène de 20 % ou 50 % est atteinte) qui présentait une corrélation linéaire avec l'exposition du voxelotor entraînant l'inhibition de la polymérisation de l'HbS. La conséquence de l'effet anti-polymérisation est la diminution des marqueurs de l'hémolyse (bilirubine indirecte), avec une diminution concomitante du taux de réticulocytes et une augmentation de l'Hb compatible avec l'amélioration de l'anémie hémolytique.

Électrophysiologie cardiaque

Aux concentrations plasmatiques environ deux fois supérieures aux concentrations thérapeutiques, le voxelotor n'entraîne pas d'allongement de l'intervalle QT à un degré cliniquement pertinent.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du voxelotor chez les patients atteints de drépanocytose ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (n° EudraCT 2016-003370-40). Dans cette étude, 274 patients ont été randomisés pour recevoir le voxelotor 1 500 mg (N = 90), le voxelotor 900 mg (N = 92) ou le placebo (N = 92) en administration orale quotidienne. Les patients étaient inclus s'ils avaient un taux d'Hb à l'inclusion $\geq 5,5$ g/dL

(3,41 mmol/L) et $\leq 10,5$ g/dL (6,52 mmol/L) et avaient présenté 1 à 10 crises vaso-occlusives (CVO) au cours des 12 mois précédant l'inclusion. Les autres patients éligibles recevant des doses stables d'hydroxyurée depuis au moins 90 jours étaient autorisés à poursuivre le traitement par l'hydroxyurée pendant toute l'étude. La randomisation était stratifiée en fonction du traitement en cours par hydroxyurée (oui, non), de la région géographique (Amérique du Nord, Europe, autre) et de l'âge (12 à moins de 18 ans, 18 à 65 ans). Les principaux critères de non-inclusion étaient : (1) transfusions régulières de globules rouges (GR), (2) transfusions de GR au cours des 60 jours précédents, (3) administration d'érythropoïétine au cours des 28 jours précédant l'inclusion, (4) hépatite A, B ou C évolutive connue ou positivité pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), (5) insuffisance rénale sévère, (6) maladie hépatique non stabilisée, (7) grossesse ou (8) allaitement.

Soixante-quinze pour cent des patients étaient porteurs du génotype HbSS, 15 % du génotype HbS/ β^0 -thalassémie, 4 % du génotype HbS/ β^+ -thalassémie, 3 % du génotype HbSC et 3 % d'autres variants drépanocytaires. La majorité des patients (65 %) recevaient un traitement par hydroxyurée. L'âge médian était de 24 ans (intervalle : 12 à 64 ans) ; 46 patients (17 %) étaient âgés de 12 à moins de 18 ans. Le taux médian d'Hb à l'inclusion était de 8,5 g/dL (5,28 mmol/L) (5,9 à 10,8 g/dL [3,66 à 6,70 mmol/L]). Cent quinze patients (42 %) avaient présenté un épisode de CVO et 159 patients (58 %) avaient présenté 2 à 10 épisodes au cours des 12 mois précédant l'inclusion. Parmi les 274 patients, 75 (27,4 %) sont sortis prématurément de l'étude. Les principales raisons de la sortie d'étude étaient le retrait du consentement (10,2 %) et des événements indésirables (8,4 %).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le suivant : taux de réponse en termes d'Hb, définie comme une augmentation > 1 g/dL (0,62 mmol/L) à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par le voxelotor 1 500 mg *versus* placebo. Le taux de réponse dans le groupe voxelotor 1 500 mg était de 51,1 % (46/90) contre 6,5 % (6/92) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Il n'a pas été observé de sous-groupe aberrant (figure 1). L'augmentation de l'Hb a été observée à partir de la semaine 2 et s'est maintenue jusqu'à la semaine 72. La figure 2 présente la distribution de la variation de l'Hb par rapport à la valeur initiale chez chaque patient ayant terminé 24 semaines de traitement par le voxelotor 1 500 mg ou le placebo.

Figure 1 : Réponse en termes de taux d'hémoglobine à la semaine 24 par sous-groupe (voxelotor 1 500 mg *versus* placebo) (population en intention de traiter ITT)

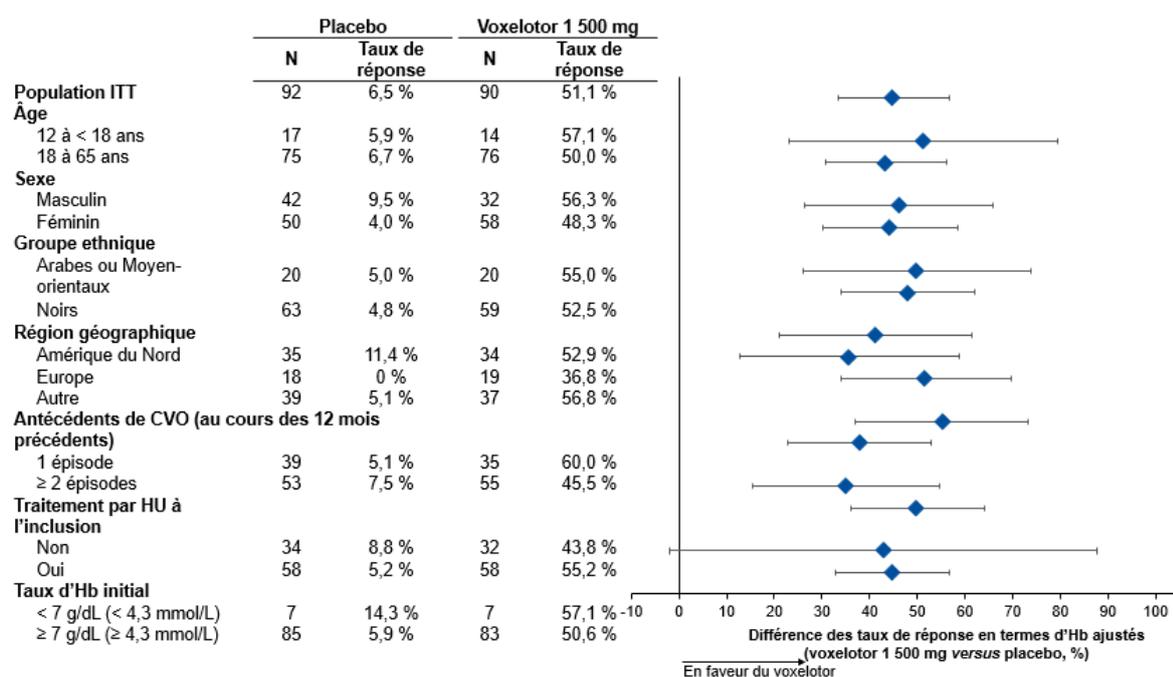
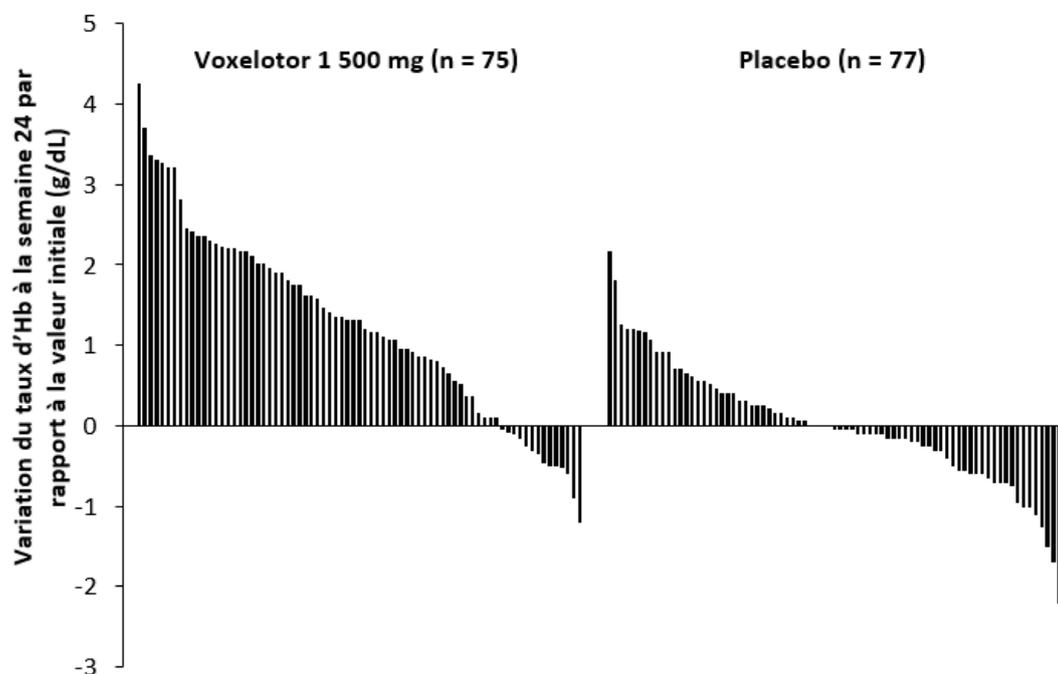


Figure 2 : Variation individuelle du taux d'hémoglobine à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale chez les patients ayant terminé 24 semaines de traitement^{a,b}



^a Environ 83 % de l'ensemble de patients randomisés ont terminé 24 semaines de traitement.

^b Dans le système international d'unités (SI), la plage de taux d'Hb de -3 g/dL à 5 g/dL sur l'ordonnée correspond à des valeurs de -1,86 mmol/l à 3,10 mmol/L sur la base d'un facteur de conversion de 0,6206.

Les critères supplémentaires d'évaluation de l'efficacité étaient la variation de l'Hb et la variation relative du taux de bilirubine indirecte et du taux de réticulocytes à la semaine 24 et à la semaine 72 par rapport aux valeurs initiales (tableau 2).

Tableau 2 : Variation moyenne (ES) ajustée du taux d'hémoglobine et des marqueurs cliniques de l'hémolyse aux semaines 24 et 72 par rapport aux valeurs initiales (population ITT)

	Semaine 24		Semaine 72	
	Oxbryta 1 500 mg 1xj (N = 90)	Placebo (N = 92)	Oxbryta 1 500 mg 1xj (N = 90)	Placebo (N = 92)
Hémoglobine, 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)
Valeur P	< 0,001		< 0,001	
Bilirubine indirecte, %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Taux de réticulocytes, %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

ES = erreur standard.

Le nombre total et le taux d'incidence (TI) annualisé des crises vaso-occlusives sous traitement étaient les suivants : 219 épisodes avec TI ajusté de 2,4 épisodes/an dans le groupe voxelotor 1 500 mg et 293 épisodes avec TI ajusté de 2,8 épisodes/an dans le groupe placebo. Il n'a pas été observé de

différence statistiquement significative entre les groupes de traitement ; cependant, l'étude n'était pas conçue pour détecter une différence.

Dans l'étude pivot, des ulcères de jambe ont été observés à l'inclusion : chez 4 patients dans le groupe voxelotor 1 500 mg et chez 3 patients dans le groupe placebo. Dans le groupe voxelotor, les 4 patients ayant des ulcères de jambe à l'inclusion ont présenté une amélioration après le traitement (résolution à la semaine 72 chez 3 patients et régression d'une intensité modérée à une intensité légère chez un patient). Un patient a développé de nouveaux ulcères de jambe pendant le traitement. En revanche, dans le groupe placebo, 1 seul des 3 patients ayant des ulcères de jambe à l'inclusion a présenté une amélioration et 5 patients ont développé de nouveaux ulcères de jambe.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le voxelotor dans la population pédiatrique de la naissance à l'âge de moins de 6 mois dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le voxelotor dans la population pédiatrique âgée de 6 mois à moins de 12 ans dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose, ainsi que des données supplémentaires d'études menées dans la population pédiatrique âgée de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Étude GBT440 007

L'étude GBT440 007 est une étude en cours de phase II multicentrique en ouvert, à doses uniques et répétées, visant à évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du voxelotor chez des adolescents atteints de drépanocytose. Les données d'efficacité et de sécurité de la partie à doses répétées qui est achevée, menée chez des patients âgés de 12 à moins de 18 ans atteints de drépanocytose (génotypes HbSS ou HbS/ β^0 -thalassémie) traités par le voxelotor 900 mg ou 1 500 mg pendant 24 semaines, sont présentées ici.

Au total, 25 patients ont reçu le voxelotor 900 mg et 15 patients ont reçu le voxelotor 1 500 mg. L'âge médian dans le groupe voxelotor 1 500 mg était de 14 ans (intervalle : 12 à 17 ans), 33 % des patients étaient de sexe masculin et 73 % des patients étaient noirs. La majorité des patients du groupe voxelotor 1 500 mg étaient porteurs du génotype HbSS (80 %) et tous les patients étaient traités par hydroxyurée au moment de l'inclusion. Trente-trois pour cent (33 %) des patients n'avaient pas d'antécédents de CVO au cours des 12 mois précédant la sélection et 33 % avaient présenté 1 ou 2 CVO au cours des 12 mois précédant la sélection. Le taux médian d'Hb à l'inclusion était de 8,8 g/dL (5,46 mmol/L). Quatre-vingt-huit pour cent (88 %) des patients du groupe voxelotor 900 mg et 80 % des patients du groupe voxelotor 1 500 mg ont terminé l'étude et reçu le traitement pendant 24 semaines. Un patient du groupe voxelotor 1 500 mg a arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable (diarrhée de grade 1).

Les évaluations de l'efficacité incluaient les mesures des marqueurs cliniques de l'anémie (Hb) et de l'hémolyse (taux de réticulocytes et bilirubine indirecte). Conformément aux résultats de l'étude de phase III du voxelotor, les améliorations de l'Hb ont été observées dès la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24 : la variation médiane de l'Hb (moyenne des valeurs aux semaines 20 et 24 par rapport à la valeur initiale) était de 0,7 g/dL (0,43 mmol/L) dans le groupe voxelotor 1 500 mg, la diminution du taux de réticulocytes à la semaine 24 était de -17,4 % (-35,6 ; -36,5) et la diminution de la bilirubine indirecte était de -42,8 % (-50,5 ; -15,4) dans le groupe voxelotor 1 500 mg. Le profil de sécurité était conforme à celui observé dans l'étude de phase III.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le T_{max} médian du voxelotor dans le plasma et le sang total est de 2 heures. Les concentrations maximales moyennes dans le sang total et les érythrocytes sont observées 6 à 18 heures après l'administration orale. La pharmacocinétique est linéaire dans l'intervalle de doses de 100 mg à 2 800 mg. Après administration de doses répétées, l'état d'équilibre est atteint en 8 jours et les expositions du voxelotor dans le plasma et le sang total (tableau 3) sont cohérentes avec l'accumulation prédite sur la base des données en administration unique chez des patients atteints de drépanocytose.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques du voxelotor dans le plasma et le sang total (patients atteints de drépanocytose)

Paramètre PK	Voxelotor 1 500 mg, moyenne géométrique (coefficient de variation CV)
PK dans le plasma	
ASC _{0-24h} (microgrammes-h/mL)	278 (28,4 %)
C _{max} (microgrammes/mL)	14 (24,5 %)
Demi-vie (heures)	38,7 (30,2 %)
PK dans le sang total	
ASC _{0-24h} (microgrammes-h/mL)	3 830 (33,5 %)
C _{max} (microgrammes/mL)	180 (31 %)

Effet des aliments

Chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 900 mg d'Oxbryta avec un repas à haute teneur en lipides a entraîné une augmentation de respectivement 45 % et 42 % de la C_{max} et de l'ASC dans le sang total par rapport à l'administration à jeun.

Dans les études cliniques, les patients atteints de drépanocytose prenaient le voxelotor sans instructions particulières concernant la prise du médicament au cours ou en dehors des repas et les expositions au voxelotor dans le plasma et le sang total étaient similaires à celles observées chez les patients prenant le voxelotor le matin à jeun. La différence est inférieure à 20 % pour tous les paramètres et n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, le voxelotor peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le voxelotor est absorbé dans le plasma et est ensuite distribué principalement dans les érythrocytes en raison de sa liaison préférentielle à l'Hb. Chez les patients atteints de drépanocytose, le volume de distribution apparent du voxelotor dans le compartiment central et le compartiment périphérique est de respectivement 333 L et 72,3 L dans le plasma. La liaison aux protéines est de 99,8 % *in vitro*. Le rapport sang/plasma est d'environ 15/1 chez les patients atteints de drépanocytose.

La pharmacocinétique du voxelotor est différente chez les volontaires sains et chez les patients atteints de drépanocytose en raison des différences dans la répartition sang/plasma (rapport 32/1). Chez les volontaires sains, le volume de distribution est d'environ 754 L.

Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le voxelotor est fortement métabolisé par des réactions de phase I (oxydation et réduction), de phase II (glucuroconjugaison) et par des combinaisons de réactions de phases I et II. L'oxydation du voxelotor est catalysée principalement par le CYP3A4, avec une contribution mineure des CYP2C19, CYP2B6 et CYP2C9. La sulfatation du voxelotor est catalysée principalement par les SULT1B1 et SULT1C4 et la glucuroconjugaison directe par les

UGT1A1 et UGT1A9. Le métabolite majeur dans le plasma est formé par O-désalkylation et sulfatation et représente 16,8 % des substances apparentées au voxelotor dans le plasma. Cinq autres métabolites représentaient au total 23 % des substances apparentées au voxelotor dans le plasma, avec des contributions individuelles allant jusqu'à 9 %. Tous les autres métabolites représentaient moins de 5 %.

Élimination

La voie majeure d'élimination du voxelotor est le métabolisme, suivi de l'excrétion des métabolites dans les urines et les fèces. L'excrétion du voxelotor sous forme inchangée est minimale (moins de 1 % de la dose dans les urines). La moyenne géométrique (CV) de la demi-vie d'élimination terminale du voxelotor chez les patients atteints de drépanocytose est de 38,7 heures (30,2 %), avec une diminution en parallèle des concentrations dans le plasma et le sang total. La clairance orale apparente du voxelotor a été estimée à 6,1 L/h dans le plasma chez les patients atteints de drépanocytose.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif de la fonction rénale sur l'élimination du voxelotor chez les sujets non drépanocytaires et les patients atteints de drépanocytose. Après administration d'une dose unique de 900 mg de voxelotor, les expositions dans le sang total étaient inférieures de 25 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) par rapport aux témoins sains. Les concentrations plasmatiques du médicament libre étaient comparables. Chez les patients atteints de drépanocytose, il a été observé une tendance à une exposition plus élevée au voxelotor en cas de taux faibles de cystatine C. Les taux élevés de cystatine C observés généralement dans l'insuffisance rénale n'étaient pas associés à une exposition plus élevée au voxelotor.

Le voxelotor n'a pas été évalué chez les patients présentant une IRT nécessitant des dialyses.

Insuffisance hépatique

Dans le plasma, la C_{max} était 1,2 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (Child Pugh A), 1,5 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) et 1,4 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), et l'ASC_{inf} était 1,1 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, 1,2 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et 1,9 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Dans le sang total, l'augmentation de l'exposition était comparable à l'augmentation dans le plasma. Aucun ajustement de la posologie n'est justifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, mais il est recommandé de réduire la dose quotidienne de voxelotor à 1 000 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les valeurs de la C_{max} dans le plasma et le sang total après l'ajustement de la posologie devraient être comparables à celles observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale traités à la dose recommandée de 1 500 mg par jour. Après ajustement de la posologie, les ASC dans le plasma et le sang total devraient être plus élevées d'environ 25 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère que chez les patients ayant une fonction hépatique normale traités à la dose recommandée de 1 500 mg par jour.

Effet du sexe, de l'origine ethnique et du poids

Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du voxelotor en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou du poids (28 à 135 kg).

Effet de l'âge

Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du voxelotor en fonction de l'âge (12 à 59 ans).

Effet de l'hématocrite

Le coefficient de partage du voxelotor entre le sang et le plasma augmente avec l'augmentation de l'hématocrite. Avec l'augmentation de l'hématocrite de 30,5 % (valeur médiane à la dose de 1 500 mg par jour) jusqu'à la valeur maximale mesurée à la dose de 1 500 mg par jour (35,1 %) chez les patients atteints de drépanocytose, le coefficient de partage sang-plasma a augmenté de 14,8 à 16,4 (augmentation de 11 %).

Patients porteurs du génotype HbSC

L'ASC et la C_{\max} dans le sang total du voxelotor à l'état d'équilibre étaient plus élevées de 50 % et 45 % chez les patients porteurs du génotype HbSC (n = 11) que chez les patients porteurs du génotype HbSS (n = 220) et l'ASC et la C_{\max} plasmatiques du voxelotor à l'état d'équilibre étaient plus élevées de 23 % et 15 % chez les patients porteurs du génotype HbSC que chez les patients porteurs du génotype HbSS.

Interactions avec d'autres médicaments in vitro

Enzymes CYP : in vitro, le voxelotor est un inhibiteur et un inducteur du CYP2B6 et un inhibiteur des CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. La pertinence clinique n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5).

Enzymes UGT : les données *in vitro* indiquent que le voxelotor n'est pas un inhibiteur des UGT1A1, UGT1A9 et UGT2B7 à la concentration systémique maximale. Du fait de problèmes de solubilité, il n'a pas été possible d'étudier les concentrations allant jusqu'aux concentrations intestinales maximales pour l'UGT1A1. Il n'a pas été observé d'inhibition de l'UGT1A1 aux concentrations allant jusqu'à 100 micromoles (la concentration la plus élevée étudiée).

Interactions avec les substrats des transporteurs : le voxelotor n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, d'OATP1B3, d'OCT2, d'OAT1, de MATE2-K ou de la BSEP. Le voxelotor a un effet inhibiteur sur les transporteurs OATP1B1, OAT3 et MATE1 (voir rubrique 4.5). Le voxelotor n'est pas un substrat de la P-gp, de la BCRP, d'OATP1A2, d'OATP1B1, d'OATP1B3 ni de la BSEP.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Toxicité à doses répétées

Les observations majeures après administration de doses répétées de voxelotor étaient une érythroïose compensatrice, se manifestant par une augmentation de la masse érythrocytaire (\uparrow GR, HCT, Hb, RET), corrélée au niveau microscopique à une hypercellularité de la moelle osseuse et de la pulpe rouge splénique et à une augmentation du poids de la rate chez le rat, la souris et le singe cynomolgus. Chez le singe, les premiers stades de cet effet ont été observés à des doses comparables à l'exposition clinique (multiple d'exposition d'environ 0,6 fois sur la base des valeurs de la C_{\max} plasmatique). Le voxelotor a également provoqué une intolérance gastro-intestinale attribuée à une irritation locale. Les autres effets imputés au voxelotor comprennent l'induction des enzymes CYP dans le foie chez la souris et le rat, une altération de la réponse immunitaire cellulaire aux antigènes chez les rongeurs et le singe et un allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) chez le singe. Après immunisation avec de l'hémocyanine de patelle (KLH), le voxelotor a entraîné une diminution significative des taux d'IgG (rat, singe) et d'IgM (singe), un retard de la réponse humorale maximale (pic d'anticorps) (singe) et des modifications de la distribution relative des sous-populations de lymphocytes (rat). Ces effets ont été observés à des multiples d'expositions d'environ 0,6 fois chez le singe et d'environ 0,4 fois chez le rat par rapport à l'exposition attendue chez l'homme sur la base des valeurs de la C_{\max} plasmatique. Chez le singe, le traitement par le voxelotor à une exposition représentant environ 2,5 fois l'exposition attendue chez l'homme a entraîné un allongement des intervalles QT et QTc.

Reproduction et développement

Chez le rat, l'administration de voxelotor à une exposition représentant environ 4 fois l'exposition attendue chez l'homme a provoqué une diminution de la motilité des spermatozoïdes et une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux, ainsi qu'une augmentation du poids des testicules et de la prostate et une diminution du poids des vésicules séminales. Cependant, ces effets n'ont pas altéré les performances de reproduction. Chez le rat et le lapin, le voxelotor n'a pas été tératogène à des niveaux d'exposition entraînant une toxicité maternelle (exposition multipliée par 2,8 chez le rat et 0,3 chez le lapin sur la base des valeurs de l'ASC sanguine). Le voxelotor est excrété dans le lait des rates allaitantes. L'exposition dans le lait représentait jusqu'à 0,4 fois l'exposition plasmatique chez les mères, entraînant par la suite une exposition plasmatique chez les petits. Dans l'étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal, des effets indésirables sur la progéniture, se manifestant par une diminution de l'indice de viabilité et un poids des jeunes animaux constamment inférieur ont été observés à l'exposition prédite représentant environ 2,6 fois l'exposition attendue chez l'homme.

Évaluation du risque environnemental

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le voxelotor n'est pas une substance bioaccumulable et toxique pour l'environnement ; cependant, il présente un potentiel de persistance dans les sédiments (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Polyéthylène glycol (E1521)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec une fermeture de sécurité enfant en polypropylène et un opercule en aluminium scellé par induction. Le flacon contient également un sachet de gel de silice et un tampon en polyester.

Boîte de 90 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut persister dans l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1622/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14/02/2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Ou

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oxbryta 500 mg comprimés pelliculés
voxelotor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de voxelotor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1622/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oxbryta 500 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ÉTIQUETTE DU FLACON**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oxbryta 500 mg comprimés pelliculés
voxelotor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de voxelotor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Ne pas ingérer le dessicant.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1622/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus sur la boîte.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Oxbryta 500 mg comprimés pelliculés voxelotor

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Oxbryta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Oxbryta
3. Comment prendre Oxbryta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Oxbryta
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Oxbryta et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Oxbryta et comment agit-il

Oxbryta contient comme substance active le voxelotor. Le voxelotor agit sur une protéine présente dans les globules rouges appelée hémoglobine pour faciliter la captation par celle-ci de l'oxygène que les globules rouges peuvent délivrer dans tout l'organisme.

Les patients atteints de la maladie appelée drépanocytose ont une forme altérée d'hémoglobine appelée hémoglobine S qui est différente de l'hémoglobine normale. Lorsque les molécules d'hémoglobine S apportent l'oxygène aux tissus, elles se rassemblent pour former de longs bâtonnets, ce qui provoque une déformation en croissant de lune des globules rouges qui les rend rigides et en forme de faucille (falciformes). Les globules rouges falciformes ne peuvent pas délivrer l'oxygène aussi efficacement que les globules rouges normaux et ils sont également dégradés plus rapidement, ce qui entraîne des taux faibles de globules rouges (anémie hémolytique). En améliorant la façon dont l'hémoglobine altérée se fixe à l'oxygène, Oxbryta améliore la fonction des globules rouges et prolonge leur durée de vie.

Dans quels cas Oxbryta est-il utilisé

Oxbryta, seul ou en association avec l'hydroxurée (aussi appelée hydroxycarbamide), est utilisé pour traiter l'**anémie hémolytique** chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus atteints de **drépanocytose**.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Oxbryta

Ne prenez jamais Oxbryta

- si vous êtes allergique au voxelotor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Oxbryta :

- si vous présentez des troubles rénaux sévères ;
- si vous présentez des troubles hépatiques sévères. Votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster la dose d'Oxbryta.

Si vous présentez des symptômes de réaction allergique, arrêtez immédiatement de prendre Oxbryta et consultez votre médecin ou appelez un service d'urgences médicales. Les symptômes sont par exemple une éruption cutanée, y compris une urticaire, un essoufflement et un gonflement du visage.

Une réaction cutanée grave, de type hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), a été rapportée en association avec le traitement par Oxbryta. Arrêtez d'utiliser Oxbryta et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à cette réaction cutanée grave, décrite dans la rubrique 4.

Si vous recevez des transfusions de sang, demandez à votre médecin de vous expliquer quelles sont les difficultés possibles pour l'interprétation de certains résultats des analyses de sang pendant le traitement par ce médicament.

Enfants âgés de moins de 12 ans

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'absence de données dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Oxbryta

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Oxbryta agit ou augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- rifampicine (utilisée pour traiter les infections bactériennes) ;
- phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne (utilisés pour traiter l'épilepsie et d'autres maladies) ;
- sirolimus, tacrolimus (utilisés pour prévenir le rejet de l'organe après une transplantation) ;
- millepertuis (un médicament à base de plante utilisé pour traiter la dépression) ;
- alfentanil (un antalgique utilisé pendant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale).

Si un acte médical ou une intervention chirurgicale sont programmés, signalez à votre médecin que vous prenez Oxbryta.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

- **Grossesse**
Votre médecin vous aidera à décider si vous devez arrêter de prendre Oxbryta pendant votre grossesse.
- **Allaitement**
Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Oxbryta car on ne sait pas si le voxelotor passe dans le lait maternel et s'il pourrait avoir des effets nocifs sur votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Oxbryta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Oxbryta contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de trois comprimés, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Oxbryta

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus est de :
trois comprimés de 500 mg pris par voie orale une fois par jour.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, au cours ou en dehors des repas. Ils ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés en raison de leur goût désagréable.

Si vous avez pris plus d'Oxbryta que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Oxbryta

Prenez la dose suivante au moment habituel le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Oxbryta

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin. Il est important de prendre Oxbryta chaque jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Oxbryta et contactez immédiatement votre médecin ou appelez un service d'urgences médicales si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- **réactions allergiques**

Les symptômes sont par exemple une éruption cutanée, y compris une urticaire, un essoufflement et un gonflement du visage.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée et gonflement des ganglions (syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).

D'autres effets indésirables peuvent survenir à la fréquence suivante :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- maux de tête ;
- diarrhée ;
- douleur abdominale ;
- nausées ;
- éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Oxbryta

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Oxbryta

- La substance active est le voxelotor. Un comprimé contient 500 mg de voxelotor.
- Les autres composants sont :
 - cellulose microcristalline (E460)
 - croscarmellose sodique (E468)
 - laurylsulfate de sodium (E487)
 - silice colloïdale anhydre (E551)
 - stéarate de magnésium (E470b)
 - alcool polyvinylique (E1203)
 - dioxyde de titane (E171)
 - polyéthylène glycol (E1521)
 - talc (E553b)
 - oxyde de fer jaune (E172)

Comment se présente Oxbryta et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés ovales biconvexes de couleur jaune clair à jaune portant la mention « GBT 500 » gravée sur une face. Dimensions du comprimé : environ 18 mm × 10 mm.

Oxbryta est conditionné dans un flacon en plastique avec une fermeture de sécurité enfant. Chaque flacon contient 90 comprimés pelliculés. Le flacon contient également un tampon en polyester et un sachet de gel de silice desséchant pour protéger le médicament de l'humidité. Le flacon est emballé dans une boîte.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Ou

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DE LA/DES AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le voxelotor, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Sur la base de l'examen des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du PRAC, le PRAC estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du voxelotor reste inchangé mais recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés comme suit :

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Au vu des données disponibles sur l' *hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)*, en particulier 3 notifications spontanées incluant une relation temporelle étroite, un dé-challenge et/ou un re-challenge positif, le PRAC estime qu'un lien de cause à effet entre le voxelotor et l'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC en a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du voxelotor devaient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au voxelotor, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du voxelotor demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.