

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxbryta 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg voxelotor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtgele tot gele, ovaalvormige, biconvexe filmomhulde tablet van ongeveer 18 mm × 10 mm met de inscriptie 'GBT 500' aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oxbryta is geïndiceerd voor de behandeling van hemolytische anemie als gevolg van sikkelcelziekte (*sickle cell disease*, SCD) bij volwassenen en pediatrie patiënten van 12 jaar en ouder als monotherapie of in combinatie met hydroxycarbamide.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van SCD.

Dosering

De aanbevolen dosering van Oxbryta is 1.500 mg (drie filmomhulde tabletten van 500 mg) eenmaal daags oraal ingenomen.

Als een dosis wordt vergeten, moet de behandeling worden voortgezet op de dag na de vergeten dosis.

Pediatrie patiënten

De aanbevolen dosering van Oxbryta voor patiënten van 12 tot 18 jaar is dezelfde als die voor volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van Oxbryta bij pediatrie patiënten jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Oxbryta is niet onderzocht bij patiënten met terminale nierziekte die dialyse vereist (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis wordt geen dosisaanpassing van Oxbryta aanbevolen. De aanbevolen dosering van voxelotor voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is 1.000 mg (twee filmomhulde tabletten van 500 mg) eenmaal daags ingenomen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oxbryta filmomhulde tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Oxbryta kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tabletten mogen niet gebroken, fijngemaakt of gekauwd worden vanwege de onaangename smaak.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. (Zie rubriek 4.4.)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Bij < 1% van de patiënten die behandeld werden met voxelotor in klinische onderzoeken zijn ernstige overgevoeligheidsreacties waargenomen. Mogelijke klinische manifestaties zijn gegeneraliseerde rash, urticaria, lichte kortademigheid, lichte aangezichtszwelling en eosinofilie (zie rubriek 4.8).

Bij het optreden van overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met voxelotor worden stopgezet en gepaste medische behandeling worden toegediend. De behandeling met voxelotor mag niet worden hervat bij patiënten die deze symptomen bij eerder gebruik hebben ervaren.

Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*; SCARs)

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS), ook wel bekend als multi-orgaan overgevoeligheid, die levensbedreigend of fataal kan zijn, is gemeld met het gebruik van Oxbryta (zie rubriek 4.8).

Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de verschijnselen en symptomen, en nauwlettend te worden gemonitord op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet Oxbryta onmiddellijk worden stopgezet en moet een andere behandeling worden overwogen. Als de patiënt bij het gebruik van Oxbryta een ernstige reactie, zoals DRESS, heeft ontwikkeld, mag de behandeling met Oxbryta bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat.

Interferentie met laboratoriumonderzoeken

De toediening van Oxbryta kan interfereren met de meting van subtypes (HbA, HbS en HbF) van hemoglobine (Hb) met behulp van hogedrukvlloeistofchromatografie (*high performance liquid chromatography*, HPLC). Wanneer een exacte kwantificatie van Hb-soorten is vereist, moet de chromatografie worden uitgevoerd wanneer de patiënt in de onmiddellijk voorafgaande 10 dagen geen behandeling met Oxbryta heeft ontvangen.

Nierfunctiestoornis

Bij proefpersonen zonder SCD met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van voxelotor waargenomen (zie rubriek 5.2). Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De veiligheid van voxelotor is niet onderzocht bij SCD-patiënten met terminale nierziekte die dialyse vereist.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid van voxelotor bij SCD-patiënten met verschillende graden van leverfunctiestoornis. Op basis van de farmacokinetische gegevens bij proefpersonen zonder SCD veroorzaakt een ernstige leverfunctiestoornis een toename van de blootstelling aan voxelotor (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) moet de dosis voxelotor worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren met Oxbryta moet worden vermeden wegens het risico op een verminderde werkzaamheid van voxelotor (zie rubriek 4.5).

SCD-genotypes

De meeste patiënten (90,5%) in het fase 3-hoofdonderzoek hadden SCD-genotype HbSS (75,2%) of HbS/ β^0 -thalassemie (15,3%). Derhalve zijn de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens met betrekking tot andere SCD-genotypes beperkt.

Ouderen

In de klinische onderzoeken met voxelotor zijn geen patiënten > 65 jaar geïncludeerd.

Combinatietherapie met hydroxycarbamide

Wanneer Oxbryta wordt toegediend in combinatie met hydroxycarbamide, moet de voorschrijfinformatie van hydroxycarbamide worden geraadpleegd.

Immunosuppressieve effecten

Zowel bij ratten als bij apen veroorzaakte voxelotor een afname van de humorale immuunrespons op antigenen. De klinische relevantie hiervan voor patiënten die reeds immuungecompromiteerd zijn of voor patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva kan niet worden uitgesloten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1.500 mg (dagelijkse dosis), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere geneesmiddelen op voxelotor

Sterke CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren kan de blootstelling aan voxelotor verlagen en kan tot een verminderde werkzaamheid leiden.

Gelijktijdige toediening van voxelotor met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruidextract) moet worden vermeden.

Andere onderzochte interacties

Itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer), omeprazol (zuurremmer) en hydroxycarbamide hadden geen invloed op de farmacokinetiek van voxelotor.

Invloed van voxelotor op andere geneesmiddelen

CYP3A4-substraten

Voxelotor verhoogde de systemische blootstelling aan midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat). De waargenomen toename van de blootstelling aan het CYP3A4-substraat midazolam was bij gezonde proefpersonen 1,6 maal hoger bij een subtherapeutische dosis voxelotor (waargenomen C_{\max} en AUC van voxelotor respectievelijk 7,0 – 8,0 microgram/ml en 126,3 – 148,9 microgram-uur/ml). Verwacht wordt dat het effect na toediening van de volledige dosis voxelotor groter zal zijn. Gelijktijdige toediening van voxelotor met gevoelige CYP3A4-substraten die een smalle therapeutische index hebben (met name alfentanil, sirolimus en tacrolimus) moet worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet worden overwogen om de dosis van het (de) gevoelige CYP3A4-substra(a)t(en) te verlagen.

CYP2B6-substraten

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat voxelotor zich als een remmer en inductor van CYP2B6 gedraagt (zie rubriek 5.2). De klinische relevantie hiervan is momenteel onbekend, en voorzichtigheid is geboden wanneer voxelotor gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige substraten van CYP2B6, zoals bupropion en efavirenz.

Substraten van CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19

Bij maximale systemische concentraties is voxelotor *in vitro* een remmer van CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19. Bij gezonde vrijwilligers werd geen verandering in de blootstelling aan S-warfarine (CYP2C9-substraat) en omeprazol (CYP2C19-substraat) waargenomen bij een subtherapeutische dosis voxelotor (waargenomen C_{\max} en AUC van voxelotor van respectievelijk 7,0 – 8,0 microgram/ml en 126,3 – 148,9 microgram-uur/ml). Het effect na toediening van de volledige dosis voxelotor is momenteel onbekend. Voorzichtigheid is geboden wanneer voxelotor gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige substraten van CYP-enzymen.

Door transporteiwitten gemedieerde geneesmiddelinteracties

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat voxelotor zich als een remmer van OATP1B1-, OAT3- en MATE1-transporteiwitten kan gedragen (zie rubriek 5.2). Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer voxelotor gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige substraten van deze transporteiwitten, vooral voor die substraten met een smalle therapeutische index.

Gelijktijdig gebruik van voxelotor met digoxine (een P-gp-substraat) leidde niet tot een klinisch relevante wijziging van digoxine. Voxelotor is geen remmer van galzoutexportpomp (*bile salt export pump*, BSEP). Het is niet bekend of voxelotor invloed heeft op de orale absorptie van substraten van borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Orale anticonceptiva en andere steroïden

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties met orale anticonceptiva uitgevoerd. Op basis van de resultaten van in-vitro-onderzoek wordt echter geen negatieve impact van voxelotor op de werkzaamheid van anticonceptiva verwacht.

Andere onderzochte interacties

Voxelotor veranderde de systemische blootstelling aan cafeïne (CYP1A2-substraat) en metoprolol (CYP2D6-substraat) niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van voxelotor bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Oxbryta te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of voxelotor/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat voxelotor in melk wordt uitgescheiden en vervolgens door de jongen wordt opgenomen (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Voxelotor mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van voxelotor op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten werden effecten waargenomen op de beweeglijkheid en morfologie van de zaadcellen. Deze effecten hadden echter geen invloed op de voortplantingsprestatie (zie rubriek 5.3). De relevantie hiervan voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Oxbryta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (31,8%), diarree (22,7%) en buikpijn (22,7%). Ernstige bijwerkingen zijn onder meer hoofdpijn (1,1%) en geneesmiddelenovergevoeligheid (1,1%). Bij 2,3% van de patiënten werd de behandeling definitief stopgezet als gevolg van een bijwerking.

Bij 13,6% van de patiënten die voxelotor kregen in het hoofdonderzoek, werd de dosis aangepast (dosis verlaagd of toediening onderbroken) als gevolg van een bijwerking. De bijwerkingen die een dosisaanpassing vereisten, waren rash (4,5%), diarree (3,4%), hoofdpijn (2,3%), nausea (2,3%), buikpijn (1,1%) en geneesmiddelenovergevoeligheid (1,1%).

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCARs): geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld in verband met de behandeling met Oxbryta (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn opgetreden bij patiënten die behandeld werden met 1.500 mg voxelotor in een 72 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-hoofdonderzoek (n=88), alsook bijwerkingen uit postmarketingervaring.

De bijwerkingen die bij gebruik van voxelotor zijn gemeld, worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en voorkeursterm. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen ingedeeld per frequentie categorie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens uit klinisch onderzoek niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen^a	Frequentie categorie
Immuunsysteemaandoeningen	Geneesmiddelenovergevoeligheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen ^a	Frequentie categorie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Buikpijn ^b Nausea	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^c	Zeer vaak
	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Niet bekend

^a. De bijwerkingen hadden een NCI-graad van 1 of 2, met uitzondering van graad 3 diarree (n=1), nausea (n=1), rash (n=1), rash gegeneraliseerd (n=3) en overgevoeligheid (n=1).

^b. Buikpijn omvat buikpijn, bovenbuikpijn en pijn laag in de onderbuik.

^c. Rash omvat rash, urticaria, rash gegeneraliseerd, rash vlekkelig, rash maculo-papulair, rash pruritus en rash papulair.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maagdarmsstelselaandoeningen

In het fase 3-hoofdonderzoek waren de vaakst gemelde gastro-intestinale bijwerkingen diarree, buikpijn en nausea, waarbij diarree en nausea een dosisafhankelijk effect vertoonden. Het merendeel van de gemelde gastro-intestinale voorvallen had graad 1 of 2 en was beheersbaar zonder dat een onderbreking van de toediening, verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling noodzakelijk was, en verdween bij voortgezet gebruik. Bij 4,5% van de patiënten leidde een gastro-intestinale bijwerking tot een verlaging van de dosis. Diarree was de meest voorkomende bijwerking en werd gemeld bij 22,7% van de patiënten in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg en bij 11,0% van de patiënten in de placebogroep. Er was 1 melding (1,1%) van graad 3 diarree. Bij 1 patiënt (1,1%) in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg, resulteerde nausea als ernstige bijwerking in een ziekenhuisopname.

Geneesmiddelenovergevoeligheid

In het fase 3-hoofdonderzoek ontstond bij 1 patiënt (1,1%) een geneesmiddelenovergevoeligheid op dag 40 van het onderzoek. Symptomen die werden waargenomen, omvatten gegeneraliseerde mobilliforme rash, urticaria, lichte kortademigheid, lichte aangezichtszwelling, pyrexie, hoofdpijn en diarree. Er werden verhoogde aantallen eosinofielen waargenomen. De symptomen namen af nadat de toediening van voxelotor werd gestaakt en traden opnieuw op na hervatting van de toediening. De voorvallen verdwenen na toediening van een antihistaminicum en orale corticosteroiden.

Rash

In het fase 3-hoofdonderzoek werd rash gemeld bij 14,8% van de patiënten in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg en bij 11,0% van de patiënten in de placebogroep. Het merendeel van de voorvallen van rash was soortgelijk qua aanzicht (passend bij typische maculo-papulaire geneesmiddelen-erupties) en verspreiding, ging niet gepaard met extradermale symptomen en was klinisch beheersbaar met of zonder behandeling met onder meer orale antihistaminica of topische corticosteroiden. Een blootstelling-responsanalyse bracht geen statistisch significante dosis-responsrelatie of blootstelling-responsrelatie aan het licht.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij pediatriese patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar die behandeld werden met voxelotor in klinisch onderzoek was vergelijkbaar met het profiel dat werd gezien bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het fase 3-hoofdonderzoek is één geval van overdosering gemeld bij een patiënt die in totaal 3.000 mg voxelotor in één keer had ingenomen. Dit voorval ging niet gepaard met bijwerkingen.

In geval van overdosering moet de patiënt symptomatisch behandeld worden en moeten, zo nodig, ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere hematologische middelen, ATC-code: B06AX03

Werkingsmechanisme

Voxelotor is een hemoglobine S (HbS) -polymerisatieremmer die aan HbS bindt met een stoichiometrie van 1:1 en zich bij voorkeur verdeelt naar rode bloedcellen. Door de affiniteit van Hb voor zuurstof te verhogen, vertoont voxelotor een dosisafhankelijke remming van HbS-polymerisatie. Voxelotor remt de sikkelvorming van rode bloedcellen en verbetert de vervormbaarheid van rode bloedcellen.

Farmacodynamische effecten

Het farmacodynamisch effect van behandeling met voxelotor vertoonde een dosisafhankelijke toename van de affiniteit van Hb voor zuurstof, zoals bepaald op basis van de verandering in p20 en p50 (partiële zuurstofdruk waarbij een Hb-zuurstofsaturatie van 20% of 50% wordt bereikt) die lineair gecorreleerd was met de blootstelling aan voxelotor en tot remming van HbS-polymerisatie leidde. De impact van het antipolymerisatie-effect bestaat erin hemolysemetingen (indirect bilirubine) te verlagen met een gelijktijdige procentuele vermindering van het aantal reticulocyten en een toename van Hb, wat overeenkomt met een verbetering van hemolytische anemie.

Hartelektrofysiologie

Voxelotor veroorzaakt geen klinisch relevante verlenging van het QT-interval bij een plasmaconcentratie die ongeveer 2 maal hoger is dan de therapeutische concentratie.

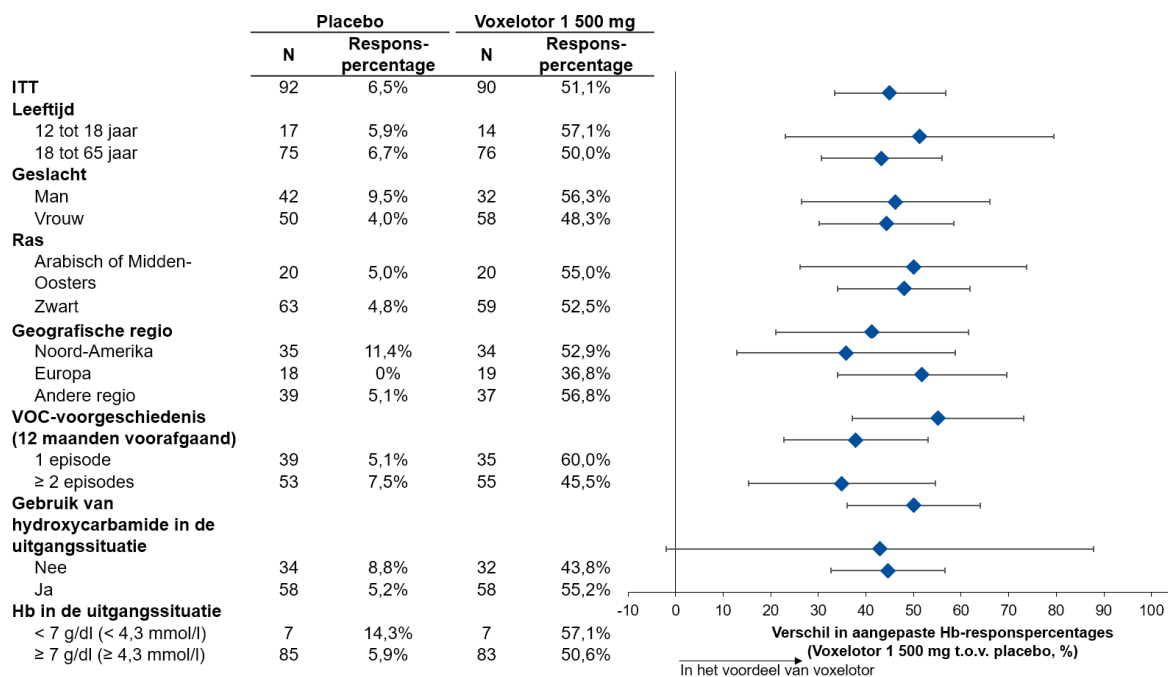
Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van voxelotor bij patiënten met SCD zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (EudraCT 2016-003370-40). In dit onderzoek werden 274 patiënten gerandomiseerd naar dagelijkse orale toediening van 1.500 mg voxelotor (N=90), 900 mg voxelotor (N=92) of placebo (N=92). Patiënten werden geïncludeerd wanneer ze in de uitgangssituatie een Hb hadden tussen $\geq 5,5$ g/dl (3,41 mmol/l) en $\leq 10,5$ g/dl (6,52 mmol/l) en binnen 12 maanden voorafgaand aan hun opname in het onderzoek 1 tot 10 vaso-occlusieve crises (VOC) hadden gehad. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname en die gedurende ten minste 90 dagen waren ingesteld op een stabiele dosis hydroxycarbamide mochten hun behandeling met hydroxycarbamide tijdens het onderzoek voortzetten. De randomisatie was gestratificeerd volgens patiënten met een bestaande behandeling met hydroxycarbamide (ja, nee), geografische regio (Noord-Amerika, Europa, andere regio) en leeftijd (12 tot 18 jaar, 18 tot 65 jaar). De belangrijkste exclusiecriteria waren patiënten die (1) regelmatig transfusies met rode bloedcellen kregen, (2) binnen 60 dagen transfusies met rode bloedcellen kregen, (3) binnen 28 dagen vóór opname in het onderzoek erythropoëtine kregen, (4) bekend waren met actieve hepatitis A, B of C of die positief waren voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), (5) ernstige nierinsufficiëntie hadden, (6) een leverziekte hadden die niet onder controle was, (7) zwanger waren, of (8) borstvoeding gaven.

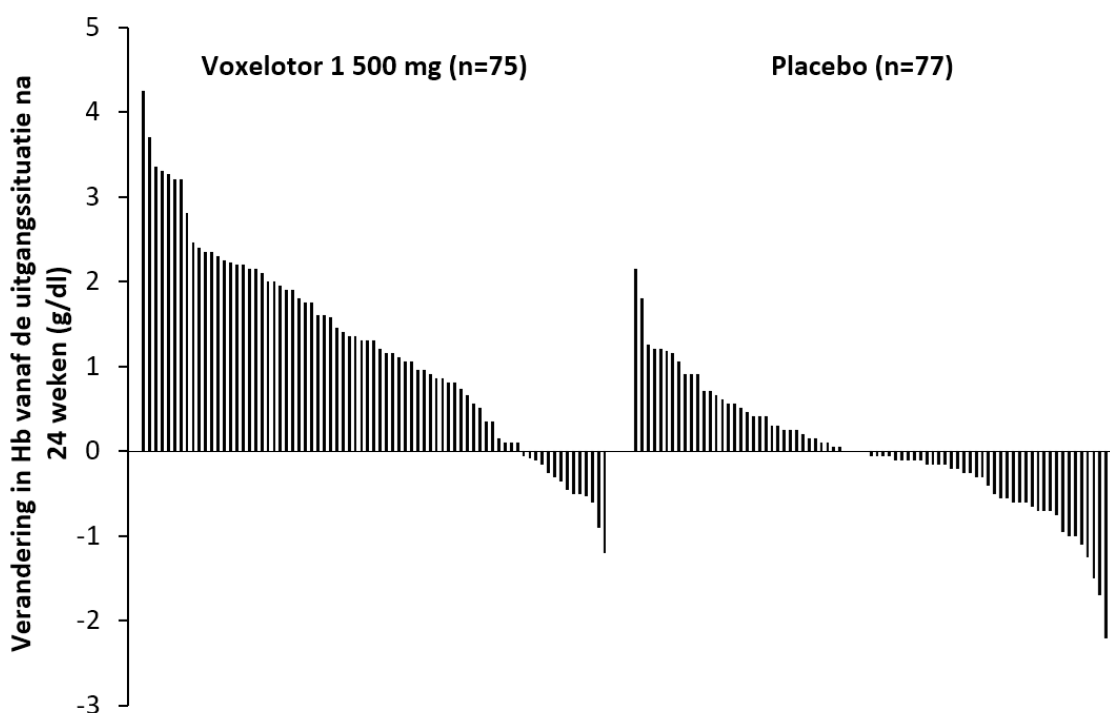
Vijfenzeventig procent van de patiënten had een HbSS-genotype, 15% had HbS/β⁰-thalassemie, 4% had HbS/β⁺-thalassemie, 3% had HbSC en 3% had een andere sikkelcelvariant. De meerderheid van de patiënten werd behandeld met hydroxycarbamide (65%). De mediane leeftijd was 24 jaar (spreiding: 12 tot 64 jaar); 46 patiënten (17%) waren 12 tot 18 jaar. De mediane Hb in de uitgangssituatie was 8,5 g/dl (5,28 mmol/l) (5,9 tot 10,8 g/dl [3,66 tot 6,70 mmol/l]). Honderdvijftien patiënten (42%) hadden 1 VOC-voorval en 159 patiënten (58%) hadden 2 tot 10 voorvallen binnen 12 maanden voorafgaand aan hun opname in het onderzoek. Van de 274 patiënten hebben er 75 (27,4%) het onderzoek vroegtijdig beëindigd. De belangrijkste redenen voor beëindiging waren intrekking van de toestemming (10,2%) en bijwerkingen (8,4%).

De werkzaamheid was gebaseerd op het volgende primaire eindpunt: het Hb-responspercentage, gedefinieerd als een toename van Hb > 1 g/dl (0,62 mmol/l) vanaf de uitgangssituatie tot week 24 bij patiënten die behandeld werden met 1 500 mg voxelotor ten opzichte van placebo. Het responspercentage voor 1.500 mg voxelotor was 51,1% (46/90) ten opzichte van 6,5% (6/92) in de placebogroep (p < 0,001). Er waren geen subgroepen die hiervan afweken (figuur 1). De toename van Hb werd waargenomen bij het begin van week 2 en bleef behouden tot en met week 72. In figuur 2 wordt de verdeling van de verandering in Hb vanaf de uitgangssituatie weergegeven voor individuele patiënten die 24 weken behandeling met 1.500 mg voxelotor of placebo hebben voltooid.

Figuur 1: Hemoglobinerespons in week 24 per subgroep (1.500 mg voxelotor vs. Placebo) ('intent to treat'-populatie [ITT-populatie])



Figuur 2: Verandering in hemoglobine per proefpersoon ten opzichte van de uitgangssituatie in week 24 bij patiënten die 24 weken behandeling hebben voltooid^{a,b}



- a. Ongeveer 83% van alle gerandomiseerde patiënten heeft 24 weken behandeling voltooid.
 b. In het Internationale Stelsel van Eenheden (SI) komt het Hb-bereik van -3 tot 5 g/dl op de Y-as overeen met -1,86 mmol/l tot 3,10 mmol/l op basis van een conversiefactor van 0,6206.

Een aanvullende beoordeling van de werkzaamheid omvatte de verandering in Hb en de procentuele verandering in indirect bilirubine en het procentuele aantal reticulocyten vanaf de uitgangssituatie tot week 24 en week 72 (tabel 2).

Tabel 2: Aangepaste gemiddelde (SE) verandering in hemoglobine en klinische hemolysemetingen vanaf de uitgangssituatie tot week 24 en week 72 (ITT-populatie)

	Week 24		Week 72	
	Oxbryta 1.500 mg eenmaal daags (N=90)	Placebo (N=92)	Oxbryta 1.500 mg eenmaal daags (N=90)	Placebo (N=92)
Hemoglobine 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-waarde	< 0,001		< 0,001	
Indirect bilirubine %	-29,1 (3,5)	-2,8 (3,5)	-23,9 (4,9)	2,7 (4,9)
Procentuele aantal reticulocyten %	-18,0 (4,7)	6,8 (4,7)	-7,6 (5,5)	11,0 (5,5)

SE = standaardfout (*standard error*)

Het totale aantal VOC's tijdens de behandeling en het incidentiecijfer (*incidence rate*, IR) op jaarbasis waren de volgende: 219 voorvallen met een aangepast IR van 2,4 voorvallen/jaar in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg en 293 voorvallen met een aangepast IR van 2,8 voorvallen/jaar in de placebogroep. Er werd geen statistisch significant verschil tussen de behandelingsgroepen waargenomen, maar het onderzoek was niet ontworpen om een verschil te detecteren.

In het hoofdonderzoek werden beenulcera waargenomen in de uitgangssituatie: 4 in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg, 3 in de placebogroep. In de groep die voxelotor kreeg, trad er bij alle 4 de patiënten met beenulcera in de uitgangssituatie een verbetering op na de behandeling (bij 3 patiënten trad resolutie op na week 72 en bij 1 patiënt met matige ernst in de uitgangssituatie trad een verbetering op tot lichte ernst). Bij één patiënt ontstonden nieuwe beenulcera tijdens de behandeling. In de placebogroep daarentegen, trad slechts bij 1 van de 3 patiënten met beenulcera in de uitgangssituatie een verbetering op en ontstonden er bij 5 patiënten nieuwe beenulcera.

Pediatische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met voxelotor bij pediatische patiënten vanaf de geboorte tot een leeftijd < 6 maanden voor de behandeling van hemolytische anemie als gevolg van SCD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met voxelotor bij pediatische patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar voor de behandeling van hemolytische anemie als gevolg van SCD, alsook om de resultaten in te dienen van verdere gegevens van onderzoek bij pediatische patiënten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

Onderzoek GBT440 007

Onderzoek GBT440 007 is een lopend open-label fase 2-multicenteronderzoek met eenmalige en meervoudige dosering opgezet ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van voxelotor bij pediatische patiënten met SCD. De werkzaamheids- en veiligheidsgegevens afkomstig van het voltooid gedeelte van het onderzoek met meervoudige dosering bij patiënten van 12 tot 18 jaar met SCD (HbSS of HbS/ β^0 -thalassemie) die gedurende 24 weken behandeld werden met 900 mg of 1.500 mg voxelotor worden hier besproken.

In totaal kregen 25 patiënten 900 mg voxelotor en kregen 15 patiënten 1.500 mg voxelotor. De mediane leeftijd in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg, was 14 jaar (spreiding: 12 - 17 jaar), 33% was een man en 73% was zwart. De meeste patiënten in de groep die 1.500 mg kreeg, hadden een HbSS-genotype (80%) en alle patiënten gebruikten hydroxycarbamide in de uitgangssituatie. Drieëndertig procent (33%) had geen voorgeschiedenis van VOC binnen de 12 maanden voorafgaand aan de screening en 33% had 1 of 2 VOC's in de 12 maanden voorafgaand aan de screening. De mediane hemoglobineconcentratie in de uitgangssituatie was 8,8 g/dl (5,46 mmol/l). Achtentachtig procent (88,0%) van de patiënten in de groep die 900 mg voxelotor kreeg en 80,0% van de patiënten in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg, voltooiden het onderzoek na 24 weken toediening. Eén patiënt in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg, beëindigde het onderzoek als gevolg van een bijwerking (graad 1 diarree).

De werkzaamheidsbeoordelingen omvatten klinische metingen van anemie (Hb) en hemolyse (procentueel aantal reticulocyten en indirect bilirubine). In lijn met de resultaten van het fase 3-onderzoek met voxelotor werden er reeds verbeteringen in Hb waargenomen vanaf week 2, die behouden bleven tot en met week 24: de mediane verandering in Hb vanaf de uitgangssituatie tot het gemiddelde van week 20/week 24 was 0,7 g/dl (0,43 mmol/l) voor de groep die 1.500 mg kreeg, de vermindering van het procentuele aantal reticulocyten na 24 weken bedroeg -17,4% (-35,6; -36,5) en de daling van indirect bilirubine bedroeg -42,8% (-50,5; -15,4) in de groep die 1.500 mg voxelotor kreeg. Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat werd waargenomen in het fase 3-onderzoek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mediane T_{max} van voxelotor in plasma en volbloed na orale toediening is 2 uur. De gemiddelde piekplasmaconcentraties in volbloed en rode bloedcellen worden 6 en 18 uur na orale toediening

waargenomen. De farmacokinetiek is lineair over het dosisbereik van 100 mg tot 2.800 mg. Na herhaalde toediening wordt de evenwichtstoestand binnen 8 dagen bereikt en de blootstelling aan voxelotor in plasma en volbloed (tabel 3) komt overeen met de voorspelde accumulatie gebaseerd op gegevens over eenmalige dosering bij patiënten met SCD.

Tabel 3: Farmacokinetische parameters van voxelotor in plasma en volbloed (proefpersonen met SCD)

Farmacokinetische parameter	Voxelotor 1.500 mg, geometrisch gemiddelde (%VC)
Farmacokinetiek in plasma	
AUC _{0-24uur} (microgram·uur/ml)	278 (28,4)
C _{max} (microgram/ml)	14 (24,5)
Halfwaardetijd (uur)	38,7 (30,2)
Farmacokinetiek in volbloed	
AUC _{0-24uur} (microgram·uur/ml)	3.830 (33,5)
C _{max} (microgram/ml)	180 (31)

Invloed van voedsel

Bij gezonde proefpersonen resulteerde toediening van een enkelvoudige dosis Oxbraya van 900 mg in combinatie met een vetrijke maaltijd in een toename van de C_{max} en AUC in volbloed van respectievelijk 45% en 42% in vergelijking met toediening in nuchtere toestand.

In klinisch onderzoek namen proefpersonen met SCD voxelotor in zonder instructies met betrekking tot voedselinname en de blootstelling aan voxelotor in plasma en volbloed was vergelijkbaar met die bij proefpersonen met SCD die voxelotor na een nacht vasten hadden ingenomen. Het verschil is minder dan 20% voor elk van de parameters en wordt niet geacht klinisch relevant te zijn. Bijgevolg kan voxelotor met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Voxelotor wordt opgenomen in het plasma en vervolgens voornamelijk verdeeld naar rode bloedcellen wegens de preferentiële binding aan Hb. Het schijnbare distributievolume van het centrale compartiment en het perifere compartiment van voxelotor bij patiënten met SCD is respectievelijk 333 l en 72,3 l in plasma. De eiwitbinding bedraagt 99,8% *in vitro*. Bij patiënten met SCD is de bloed-plasmaverhouding ongeveer 15:1.

De farmacokinetiek van voxelotor bij gezonde proefpersonen verschilt van die bij patiënten met SCD wegens de verschillen in de bloed/plasmaverdeling (verhouding 32:1). Bij gezonde proefpersonen is het distributievolume ongeveer 754 l.

Biotransformatie

In-vitro- en in-vivo-onderzoek toont aan dat voxelotor uitgebreid wordt gemetaboliseerd via fase I (oxidatie en reductie), fase II (glucuronidering) en combinaties van fase I- en fase II-metabolisatie. De oxidatie van voxelotor wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4, met een kleine bijdrage van CYP2C19, CYP2B6 en CYP2C9. De sulfering van voxelotor wordt voornamelijk gemedieerd door SULT1B1 en SULT1C4 en de directe glucuronidering van voxelotor wordt gemedieerd door UGT1A1 en UGT1A9. De belangrijkste metaboliet in plasma komt voort uit O-dealkylering-sulfering en vertegenwoordigt 16,8% van het aan voxelotor gerelateerde materiaal in plasma. Vijf andere metabolieten waren verantwoordelijk voor in totaal 23% van het aan voxelotor gerelateerde materiaal in plasma, met individuele bijdragen tot 9%. Alle andere metabolieten waren goed voor minder dan 5%.

Eliminatie

Voxelotor wordt voornamelijk geëlimineerd via het metabolisme, waarna de metabolieten in de urine en de feces worden uitgescheiden. De uitscheiding van onveranderd voxelotor is minimaal (< 1% van de dosis in de urine). De geometrisch gemiddelde (%VC) terminale eliminatiehalfwaardetijd van voxelotor bij patiënten met SCD bedraagt 38,7 uur (30,2%), waarbij de concentraties in plasma en volbloed parallel afnemen. Bij patiënten met SCD werd de schijnbare orale klaring van voxelotor geschat op 6,1 l/uur.

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij proefpersonen zonder SCD en patiënten met SCD had de nierfunctie geen klinisch significant effect op de uitscheiding van voxelotor. Na toediening van een eenmalige dosis voxelotor van 900 mg aan proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) was de blootstelling in volbloed 25% lager dan bij gezonde controlepatiënten. De concentraties ongebonden in plasma waren vergelijkbaar. Bij patiënten met SCD werd een trend naar een hogere blootstelling aan voxelotor waargenomen bij lagere concentraties cystatine C. Hogere concentraties cystatine C die doorgaans worden waargenomen bij een nierfunctiestoornis werden niet in verband gebracht met een hogere blootstelling aan voxelotor.

Voxelotor is niet onderzocht bij patiënten met terminale nierziekte die dialyse vereist.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

In plasma was de C_{max} 1,2 maal hoger bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A), 1,5 maal hoger bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en 1,4 maal hoger bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C), terwijl de AUC_{inf} 1,1 maal hoger was bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis, 1,2 maal hoger bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis en 1,9 maal hoger bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis. De toename van de blootstelling in volbloed was vergelijkbaar met die in plasma. Bij proefpersonen met een lichte tot matige leverfunctiestoornis is een dosisaanpassing niet gerechtvaardigd, maar bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de dagelijkse dosis voxelotor te verlagen naar 1.000 mg (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt na aanpassing van de dosis verwacht dat de C_{max}-waarden in plasma en volbloed vergelijkbaar zijn met de waarden bij patiënten met een normale leverfunctie die behandeld worden met de aanbevolen dosis van 1.500 mg per dag. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis wordt na aanpassing van de dosis verwacht dat de AUC in plasma en volbloed ~25% hoger is in vergelijking met die bij patiënten met een normale leverfunctie die behandeld worden met de aanbevolen dosis van 1.500 mg per dag.

Invloed van geslacht, ras en lichaamsgewicht

Er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van voxelotor waargenomen op basis van geslacht, ras en lichaamsgewicht (28 tot 135 kg).

Invloed van leeftijd

Er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van voxelotor waargenomen op basis van leeftijd (12 tot 59 jaar).

Invloed van hematocriet

De bloed-tot-plasmaverhouding van voxelotor neemt toe bij stijgende hematocrietwaarden. Naarmate de hematocrietwaarde toeneemt van 30,5% bij SCD-patiënten (mediaan bij 1.500 mg per dag) tot de maximale hematocrietwaarde gemeten bij 1.500 mg per dag (35,1%) neemt de bloed-plasmaverhouding toe van 14,8 tot 16,4 (toename van 11%).

Patiënten met HbSC-genotype

De AUC en C_{max} van voxelotor in volbloed in de evenwichtstoestand waren respectievelijk 50% en 45% hoger bij patiënten met het HbSC-genotype (n=11) in vergelijking met patiënten met het

HbSS-genotype (n=220), en de AUC en C_{max} van voxelotor in plasma in de evenwichtstoestand waren respectievelijk 23% en 15% hoger bij patiënten met het HbSC-genotype in vergelijking met patiënten met het HbSS-genotype.

In vitro geneesmiddelinteracties

CYP-enzymen: *in vitro* is voxelotor een remmer en inductor van CYP2B6 en een remmer van CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4. De klinische relevantie hiervan is momenteel niet bekend (zie rubriek 4.5).

UGT-enzymen: uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat voxelotor geen remmer is van UGT1A1, UGT1A9 en UGT2B7 bij een maximale systemische concentratie. Wegens problemen met de oplosbaarheid konden concentraties tot de maximale intestinale concentratie niet worden onderzocht voor UGT1A1. Er werd geen remming van UGT1A1 waargenomen tot 100 micromol (de hoogste onderzochte concentratie).

Door transporteiwitten gemedieerde interacties: voxelotor is geen remmer van P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE2-K of BSEP. Voxelotor gedraagt zich als een remmer van OATP1B1-, OAT3- en MATE1-transporteiwitten (zie rubriek 4.5). Voxelotor is geen substraat van P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 of BSEP.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Toxiciteit bij herhaalde dosering

De belangrijkste bevindingen die in verband zijn gebracht met herhaalde toediening van doses voxelotor waren compensatoire erythropoëse, die zich manifesteerde als een toename van de rode bloedcelmassa (\uparrow RBC, HCT, Hb, RET) microscopisch gecorreleerd met hypercellulair beenmerg en rode pulpa in de milt, en een toename van het gewicht van de milt bij ratten, muizen en cynomolgusapen. Bij apen werden vroege stadia van dit effect gezien bij dosisniveaus die vergelijkbaar zijn met de klinische blootstelling (blootstelling die $\sim 0,6$ maal hoger is op basis van de C_{max} -waarden in plasma). Voxelotor veroorzaakte ook gastro-intestinale intolerantie die werd toegeschreven aan lokale irritatie. Andere bevindingen die werden toegeschreven aan voxelotor zijn inductie van CYP-enzymen in de lever van muizen en ratten, een gewijzigde T-celafhankelijke antigeenrespons bij knaagdieren en apen, en een verlenging van de gecorrigeerde QT-intervallen (QTc-intervallen) bij apen. Na immunisatie met *keyhole limpet hemocyanine* (KLH) veroorzaakte voxelotor een significante daling van de IgG- (ratten, apen) en IgM-titers (apen), een vertraagde piek in de antilichaamrespons (apen) en veranderingen in de relatieve lymfocytenverdeling (ratten). Deze effecten werden gezien bij een blootstelling die $\sim 0,6$ maal hoger was dan de verwachte klinische blootstelling bij apen en $\sim 4,0$ maal hoger was bij ratten op basis van de C_{max} -waarde in plasma. Behandeling met voxelotor bij een blootstelling die $\sim 2,5$ maal hoger was dan de verwachte klinische blootstelling leidde tot een verlenging van het QT- en QTc-interval bij apen.

Voortplanting en ontwikkeling

Behandeling van ratten met voxelotor bij een blootstelling die ~ 4 maal hoger was dan de verwachte klinische blootstelling veroorzaakte een verminderde beweeglijkheid van de zaadcellen en een toename van het aantal abnormale zaadcellen, alsook een toename van het gewicht van testikels en prostaat en een afname van het gewicht van de zaadblaasjes. Deze effecten hadden echter geen invloed op de voortplantingsprestatie. Voxelotor was niet teratogeen bij ratten en konijnen bij blootstellingsniveaus die maternale toxiciteit veroorzaken (blootstelling die 2,8 maal hoger was bij ratten en 0,3 maal hoger was bij konijnen op basis van de AUC in het bloed). Voxelotor wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten. De blootstelling in de melk was tot 0,4 maal hoger dan

die in het plasma van de vrouwtjesdieren, wat vervolgens tot plasmablootstelling bij de jongen leidt. In het pre- en postnatale onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit werden nadelige gevolgen voor het nageslacht waargenomen, die zich uitten in een lagere levensvatbaarheidsindex van de jongen en een aanhoudend lager gewicht van de jongen, en dit bij een voorspelde blootstelling die ~2,6 maal hoger was dan de verwachte blootstelling bij de mens.

Environmental Risk Assessment

Onderzoek naar de milieurisicobeoordeling heeft aangetoond dat voxelotor niet bioaccumulatief en toxisch is voor de omgeving. Het heeft echter wel de eigenschap persistent aanwezig te blijven in sedimenten (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E 460)
Croscarmellose-natrium (E 468)
Natriumlaurylsulfaat (E 487)
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide (E 551)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Filmomhulling van de tablet

Polyvinylalcohol (E 1203)
Titaandioxide (E 171)
Polyethyleenglycol (E 1521)
Talk (E 553b)
Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige dop van polypropyleen en een aluminium inductieafdichting. De fles bevat ook een capsule met silicagel als droogmiddel en polyester vulmateriaal.

Verpakkingsgrootte van 90 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan in het milieu aanwezig blijven (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1622/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/02/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Of

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxbryta 500 mg filmomhulde tabletten
voxelotor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg voxelotor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1622/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Oxbryta 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxbryta 500 mg filmomhulde tabletten
voxelotor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg voxelotor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Het droogmiddel niet inslikken.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1622/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk op de doos.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Oxbryta 500 mg filmomhulde tabletten voxelotor

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Oxbryta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Oxbryta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Oxbryta en hoe werkt het?

Oxbryta bevat de werkzame stof voxelotor. Voxelotor werkt in op een eiwit in rode bloedcellen, hemoglobine genaamd, om het te helpen zuurstof op te nemen die de rode bloedcellen door het hele lichaam kunnen afgeven.

Patiënten met een aandoening die sikkelcelziekte wordt genoemd, hebben een veranderde vorm van hemoglobine, sikkeldhemoglobine genaamd, die verschilt van de normale hemoglobine. Wanneer de sikkeldhemoglobine zuurstof afgeeft aan de weefsels, kleeft het aan elkaar tot lange staven en verandert de vorm van de rode bloedcellen in die van een halve maan, waardoor deze cellen stijf en sikkelvormig worden. Sikkelvormige rode bloedcellen kunnen niet zo goed zuurstof afgeven als gezonde rode bloedcellen en worden ook sneller afgebroken, waardoor het aantal rode bloedcellen vermindert (hemolytische anemie). Door de manier waarop de veranderde hemoglobine zuurstof vasthoudt te verbeteren, verbetert Oxbryta de werking van de rode bloedcellen en verlengt het hun levensduur.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Oxbryta, alleen of samen met hydroxycarbamide (ook bekend als hydroxyureum), wordt gebruikt voor de behandeling van **hemolytische anemie** bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar met **sikkelcelziekte**.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als u:

- ernstige problemen met uw nieren heeft;
- ernstige problemen met uw lever heeft. Mogelijk moet uw arts de dosis Oxbryta aanpassen.

Krijgt u klachten die wijzen op een allergische reactie? Stop dan met het innemen van Oxbryta en neem contact op met uw arts of zoek onmiddellijk spoedeisende medische hulp. Deze klachten zijn bijvoorbeeld huiduitslag, waaronder netelroos (galbulten), kortademigheid en zwelling van het gezicht.

Ernstige huidreacties zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld in verband met de behandeling met Oxbryta. Stop het gebruik van Oxbryta en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de symptomen opmerkt die verband houden met deze ernstige huidreactie die wordt beschreven in rubriek 4.

Krijgt u bloedtransfusies? Praat dan met uw arts over mogelijke problemen met de uitleg van bepaalde bloedonderzoeken tijdens het gebruik van dit middel.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar wegens een gebrek aan gegevens in deze leeftijdscategorie.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Oxbryta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Oxbryta beïnvloeden of kunnen de kans op bijwerkingen vergroten. Vertel het uw arts zeker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- rifampicine (wordt gebruikt om bacteriële infecties te behandelen)
- fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne (worden gebruikt om epilepsie en anderen ziekten te behandelen)
- sirolimus, tacrolimus (worden gebruikt om orgaanafstoting na een transplantatie te voorkomen)
- sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel om depressie te behandelen)
- alfentanil (een pijnstiller die gebruikt wordt tijdens een operatie met verdovingsmiddelen)

Vertel uw arts dat u Oxbryta inneemt als u een medisch onderzoek of een operatie moet ondergaan.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Zwangerschap**
Uw arts zal u helpen beslissen of u moet stoppen met het innemen van Oxbryta tijdens de zwangerschap.

- **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding als u dit middel gebruikt, want het is niet bekend of voxelotor in de moedermelk terechtkomt en of het een invloed kan hebben op de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Oxbryta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Oxbryta bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van drie tabletten, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar is:

Drie tabletten van 500 mg eenmaal per dag via de mond ingenomen.

Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water, met of zonder voedsel. De tabletten niet breken, fijnmaken of kauwen vanwege hun slechte smaak.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Ga de volgende dag door met uw normale doseringsschema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel zonder uw arts te raadplegen. Het is belangrijk dat u Oxbryta elke dag inneemt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Oxbryta en neem contact op met uw arts of zoek onmiddellijk spoedeisende medische hulp als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- **allergische reacties**

Klachten zijn bijvoorbeeld huiduitslag, waaronder netelroos (galbulten), kortademigheid en zwelling van het gezicht.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelgeïnduceerde overgevoeligheid).

Andere bijwerkingen kunnen met de volgende frequentie voorkomen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- diarree
- buikpijn
- misselijkheid
- huiduitslag

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is voxelotor. Eén tablet bevat 500 mg voxelotor.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - microkristallijne cellulose (E 460)
 - croscarmellose natrium (E 468)
 - natriumlaurylsulfaat (E 487)
 - colloïdaal, watervrij siliciumdioxide (E 551)
 - magnesiumstearaat (E 470b)
 - polyvinylalcohol (E 1203)
 - titaandioxide (E 171)
 - polyethyleenglycol (E 1521)
 - talk (E 553b)
 - geel ijzeroxide (E 172)

Hoe ziet Oxbryta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lichtgele tot gele, ovale, dubbelbolle filmomhulde tabletten met 'GBT 500' ingedrukt aan één kant. Afmetingen van de tablet: ongeveer 18 mm × 10 mm.

Oxbryta is verpakt in een plastic fles met een kindveilige dop. Elke fles bevat 90 filmomhulde tabletten. De fles bevat ook vulmateriaal en een capsule met silicagel als droogmiddel om uw geneesmiddel droog te houden. De fles wordt geleverd in een doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Of

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor voxelotor, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de PRAC-beoordeling van gegevens over veiligheid en werkzaamheid, is het PRAC van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die voxelotor bevatten ongewijzigd blijft. Het beveelt echter aan dat de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen als volgt dienen te worden gewijzigd:

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Gezien de beschikbare gegevens over *geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, in het bijzonder 3 spontane meldingen, waaronder een nauw temporeel verband, een positieve wegname van de provocatie en/of herprovocatie, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen voxelotor en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die voxelotor bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor voxelotor is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) voxelotor bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.